



Manifestações orofaciais decorrentes de tratamento radioterápico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão integrativa

Lais Flávia Vieira da Cunha ¹, Gabriela Lizzie Garcia Alonso ², Raissa Soares dos Anjos ³



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p130-155>

Artigo recebido em 12 de Agosto e publicado em 02 de Outubro

REVISÃO DE LITERATURA INTEGRATIVA

RESUMO

Objetivo: Esta revisão integrativa possui como principal objetivo identificar e avaliar quais são as principais alterações orofaciais decorrentes do tratamento radioterápico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Materiais e métodos:** O levantamento bibliográfico foi realizado por meio do acesso on-line das bancas de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS Brasil), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Medical literature Analysis and Retrieval System on-line (PubMed). A busca foi realizada utilizando filtros de idiomas, selecionando inglês, espanhol e português, utilizando os seguintes descritores: “Radiotherapy”, “Head and neck neoplasm” e “Oral Manifestations” e também por meio da busca manual, em um intervalo de tempo de 10 anos (2014-2024). **Resultados:** A maioria dos estudos foram realizados no Brasil e nos Estados Unidos, seguidos de Canadá, Austrália, Alemanha e Cuba, o tempo de duração variou de 3 a 41 meses e a amostra foi de 4 a 216 pacientes. No tocante a sexo se faz possível perceber uma variação de 2 a 66 pacientes no gênero feminino, enquanto no masculino variou de 10 a 168. Em relação à faixa etária a média da mesma variou de 12,7 a 65,9 e quando se fala em local de estudo percebe-se que houve uma predominância no serviço público. Referente a medida da dose total de Grays (Gy) administrada se faz possível perceber uma variação de 0 Gy a 74 Gy e a quantidade de sessões variou de 30 a 56. A principal manifestação oral decorrente da radioterapia para região de cabeça e pescoço é a mucosite oral com variação de 8,1% a 100%, seguida da xerostomia 92% a 100%, ulceração 0% a 100%, disgeusia 0% a 96%, perda do paladar 0% a 91,6%, candidíase 0% a 66,7% e osteorradiocrose 0% a 25,5%. **Conclusão:** A principal manifestação orofacial decorrente do tratamento radioterápico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço é a mucosite oral. Essas lesões podem interferir negativamente no curso da terapia oncológica, e por isso, faz-se necessário o acompanhamento odontológico.

Palavras-chave: Manifestações Buciais; Neoplasia de cabeça e pescoço; Radioterapia; Tratamento.

Orofacial manifestations resulting from radiotherapy treatment in patients with head and neck cancer: an integrative review

ABSTRACT

Objective: This integrative review aims to identify and evaluate the main orofacial changes resulting from radiotherapy treatment in patients with head and neck cancer. **Materials and methods:** The bibliographic survey was carried out through online access to the following databases: Virtual Health Library (BVS Brasil), Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Brazilian Bibliography of Dentistry (BBO), Medical Literature Analysis and Retrieval System (MEDLINE) and Medical Literature Analysis and Retrieval System (PubMed). The search was performed using language filters, selecting English, Spanish and Portuguese, using the following descriptors: “Radiotherapy”, “Head and neck neoplasm” and “Oral Manifestations” and also through manual search, in a time interval of 10 years (2014-2024). **Results:** Most studies were conducted in Brazil and the United States, followed by Canada, Australia, Germany and Cuba. The duration of the studies ranged from 3 to 41 months and the sample size was 4 to 216 patients. Regarding gender, it was possible to notice a variation of 2 to 66 patients in the female gender, while in the male gender it varied from 10 to 168. Regarding the age group, the average ranged from 12.7 to 65.9 and when it comes to the place of study, it is clear that there was a predominance of patients in the public service. Regarding the measurement of the total dose of Grays (Gy) administered, it is possible to notice a variation from 0 Gy to 74 Gy and the number of sessions varied from 30 to 56. The main oral manifestation resulting from radiotherapy for the head and neck region is oral mucositis with variation from 8.1% to 100%, followed by xerostomia 92% to 100%, ulceration 0% to 100%, dysgeusia 0% to 96%, loss of taste 0% to 91.6%, candidiasis 0% to 66.7% and osteoradionecrosis 0% to 25.5%. **Conclusion:** The main orofacial manifestation resulting from radiotherapy treatment in patients with head and neck cancer is oral mucositis. These lesions can negatively interfere with the course of oncological therapy, and therefore, dental monitoring is necessary.

Keywords: Radiotherapy; Oral manifestations; Head and neck neoplasm; Treatment.

Instituição afiliada – CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFAVIP WYDEN

Autor correspondente: Lais Flávia Vieira da Cunha laisvieira11@outlook.com

his work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O câncer é um problema social de saúde pública e econômico. Segundo a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), aproximadamente um em cada cinco homens ou mulheres desenvolvem câncer ao longo da vida, enquanto um em cada nove homens e uma em cada 12 mulheres morrem por causa dele. O mais recente relatório publicado do Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) apresentou uma estimativa de 20 milhões de novos casos de câncer em todo o mundo e 9.7 milhões de mortes por câncer em 2022. Sua estimativa é de que em 2050 surjam aproximadamente mais de 35 milhões de novos casos, tendo aumento de 77% (Bray et al., 2024).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil para o triênio 2023 a 2025 é previsto que ocorrerão cerca de 704 mil novos casos de câncer. As localizações anatômicas mais comuns são mama (10.5%), próstata (12%), cólon e reto (6.5%), pulmão (4.6%) e estômago (3.1%), onde a região Sul e Sudeste representam 70% dessa incidência (INCA, 2022; Oliveira et al., 2023).

Na estimativa entre 2022 a 2050 fornecida pela IARC, em pacientes de ambos os sexos com idade de 0-85 anos, para cânceres de cabeça e pescoço (CCP), se estima 605 mil novos números de casos, sendo distribuídos nas regiões de lábios e cavidade oral com 252 mil, glândulas salivares com 36.300 mil, orofaringe com 68 mil, nasofaringe com 56 mil, hipofaringe 55.700 mil, laringe com 137 mil e em tireoide com 279 mil (GLOBOCAN, 2022). No tocante ao câncer de cabeça e pescoço, no Brasil surgiram cerca de 118.650 mil novos casos durante o período de 2023 a 2025, sendo 15.100 em cavidade oral, 1,600 em tireoide e 7.790 em laringe, segundo a estimativa para 2023 (INCA, 2022).

A neoplasia se define como um distúrbio genético do crescimento celular, desencadeado por mutações adquiridas ou herdadas, afetando apenas uma célula ou seu conjunto celular. Tais mutações proporcionam às células um crescimento excessivo, independente dos sinais de crescimento e controle fisiológico (Kumar et al., 2023).

Os tumores quando bem diferenciados retêm as funções normais, quando indiferenciados ou anaplásicos perdem suas atividades funcionais ou adquirem funções inesperadas. Tumores benignos geralmente são bem diferenciados, conservando melhor funções fisiológicas, possuem crescimento mais lento, apresentam uma cápsula e permanecem em seu local de origem, sendo mais passíveis de excisão cirúrgica, exceto quando se originam em locais vulneráveis, podendo causar morbidade significativa e até fatais. Os tumores malignos ou cânceres são pouco diferenciados ou anaplásicos, tendem a adquirir funções inesperadas, possuem crescimento mais rápido, podem invadir estruturas adjacentes, destruindo-as e invadir áreas mais distantes produzindo metástase, os cânceres são o termo mais referido para esse tipo de tumor (Kumar et al., 2023).

De acordo com o site da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), o câncer se refere a um grupo genérico que pode afetar qualquer região do corpo, tendo como característica a rápida divisão celular anormal, crescendo além de seus limites, podendo atingir outros órgãos, mecanismo denominado de metástase (Lima et al., 2023).

Os CCP são um grupo heterogêneo de tumores malignos categorizados com base na localização anatômica utilizando a Classificação Internacional da Saúde (CID-10) da

Organização Mundial da Saúde (OMS) (Gormley et al., 2022). Segundo a American Joint Committee (AJC), os CCP surgem acima da entrada torácica e abaixo do nível da base do crânio (Cohen et al., 2018). CCP incluem os tumores da cavidade oral, faringe, laringe, cavidades nasais, tireoide e glândulas salivares (Kumar et al., 2023).

O perfil epidemiológico do paciente com CCP corresponde a pacientes predominantemente do sexo masculino, a partir de 50 anos, sendo de baixa escolaridade e renda familiar, são elitistas e tabagistas, tendo uma exposição maior que 30 anos e o principal local onde se apresenta tumores são na cavidade oral (Silva et al., 2020).

Os principais fatores de risco para o CCP são o tabaco, álcool, vírus do papiloma humano (HPV), folha de betel e noz de areca, a higiene bucal e a maconha (Cohen et al., 2018). O carcinoma espinocelular (CEC) representa aproximadamente 95% dos tumores de CCP, sendo os demais em adenocarcinomas originários das glândulas salivares (Kumar et al., 2023).

A sobrevida é influenciada de acordo com o tipo de câncer, detecção, diagnóstico, tratamento, saúde do indivíduo, presença de comorbidades e outros fatores relacionados ao tumor (WCRF, 2020). Em pacientes com CCP a variação de sobrevida é dependente da localização do tumor e de toda área envolvida (Carvalho et al., 2005). Nos Estados Unidos entre 1982-1986 e 2002-2006, a taxa de sobrevida relativa teve aumento de 52.7% para 65.9%, sendo a melhor sobrevida durante intervalo de 10 anos. Para todos os CCP o aumento da idade influencia na diminuição da sobrevida (Pulte et al., 2010).

Geralmente o diagnóstico para CCP ocorre em estágio avançado, efeito gerado pela desinformação dos pacientes, desconhecimento dos sinais e sintomas e a falta de exames de rotina realizados por profissionais da saúde, levando a um tratamento mais invasivo, influenciando diretamente na sobrevida do paciente (Galbiatti et al., 2013).

Os tumores recorrentes de cabeça e pescoço ocorrem em aproximadamente 40% dos pacientes, devido à dificuldade de acesso ao sistema de saúde, principalmente, em âmbito público (Zhang et al., 2023; Morris et al., 2011). Além disso, a estimativa de sobrevida líquida aumenta conforme o aumento dos níveis de IDH para o CPP na África, América Central e do Sul e Ásia (SURVCAN - 3) (Soerjomataram et al., 2023).

Existem várias modalidades de tratamento para o CCP como radioterapia, quimioterapia, cirurgia e imunoterapia (Mesia et al., 2021). Entretanto, a radioterapia é a forma mais empregada, sendo utilizada em aproximadamente 80% dos casos (Borras et al., 2015; Lacas et al., 2017). Vale salientar que a radioterapia geralmente é utilizada nos tratamentos oncológicos primários, pois em alguns casos iniciais de câncer pode substituir a necessidade de ressecção cirúrgica e ser adjuvante a quimioterapia (Alfouzian et al., 2021).

Por definição, a radioterapia é uma modalidade de tratamento que consiste na utilização de energia ionizante eletromagnética ou corpuscular, capaz de interagir com os tecidos no tratamento de neoplasias malignas (Carvalho et al., 2019). Os elétrons ionizam o meio e provocam efeitos químicos e biológicos, como danos ao Ácido Desoxirribonucleico (DNA), que impedem a replicação de células neoplásicas. No entanto, essa terapia radiosensibiliza as células adjacentes ao tumor, danificando-as e, conseqüentemente, traz ao indivíduo sequelas mórbidas importantes (Carvalho et al., 2019).

A radioterapia pode ser classificada em convencional e conformada tridimensional (3D CRT). A convencional é um arranjo de feixes simples, em diferentes direções direcionados para o alvo, utilizando um simulador fluoroscópico. Porém essa técnica irradia as estruturas adjacentes com a mesma medida de radiação dada para o tumor, gerando assim consequências agudas e crônicas afetando a qualidade de vida do paciente. A conformada se baseia na radiação direcionada para o tumor em diferentes ângulos e planos, irradiando os tecidos normais apenas com uma fração da dose (Mallick et al., 2009).

As técnicas de terapia com radiação vêm sendo aprimoradas, e além das supracitadas, houve o desenvolvimento da radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a radioterapia de arco modulado volumétrico (VMAT), a radioterapia de prótons ou íons pesados, radioterapia estereotáxica corporal (SBRT), radioterapia hiperfracionada (HFRT) e a braquiterapia intersticial (iBT) (Alfouzan et al., 2021; Zhang et al., 2023).

Segundo Mallick et al. (2009), a CRT 3D consiste na utilização de múltiplos feixes direcionados de diferentes ângulos e planos, onde os feixes convergem para o alvo administrando a dose, e as estruturas adjacentes recebem uma fração da dose. A IMRT e VMAT, são terapias conformadas com intensidade modulada, elas selecionam melhor a área do tumor, diminuindo a toxicidade. A SBRT é uma radioterapia em alta dose em tumores com esquema hipofracionado. HFRT, baseia-se na administração de duas a três frações a cada dia, com dose reduzida por fração igual a 1.1 a 1.2 Gy. Na técnica interna de iBT, a fonte de radiação é colocada dentro ou ao lado do tumor. A radioterapia de prótons, utiliza o pico de Bragg, para depositar a dose no alvo, e depois diminuindo a dose (Zhang et al., 2023; Baujat et al., 2010).

Embora a radioterapia seja comumente empregada, alguns pacientes podem desenvolver radioresistência, podendo acarretar a falha do tratamento em estágios avançados devido a radiosensibilidade dos inibidores. A monoterapia vem sendo estudada com inibidores moleculares pequenos ou combinações com outros regimes em modelos pré-clínicos e ensaios clínicos (Li et al., 2023).

Mesmo a radioterapia direcionada a CCP proporcionando bons resultados clínicos, tais desfechos irão depender do protocolo de radiação e idade do paciente. Outrossim, podem causar alterações sistêmicas e na cavidade oral, as quais podem ser agudas ou crônicas. Exemplos de alteração sistêmica aguda é a radiodermite e crônica a fibrose cervical (Neville et al., 2016; Sroussi et al., 2017).

Alguns dos efeitos agudos gerados pela RT são a dor, candidíase oral, secreção de muco, mucosite, disfagia, mucosite oral e faríngea. Tais efeitos levam a uma limitação nutricional, fazendo com que o paciente possa ficar desnutrido ou/e desidratado necessitando de alimentação por sondagem (Mallick et al., 2009). Efeitos crônicos da RT podem afetar estruturas como as glândulas salivares, papilas, dentes, mandíbula, músculos da deglutição, laringe, tireoide, aparelho óptico e cérebro (Mallick et al., 2009). A xerostomia varia de acordo com a dose que a glândula salivar recebe, onde acima de 24–26 Gy, o fluxo salivar diminui em 75% (Eisbruch et al., 1999).

A diminuição do fluxo salivar tem repercussão secundária como a disfunção mastigatória, cárie dentária, formação de placa bacteriana e doença periodontal (Mallick et al., 2009). A hipogeusia também é documentada em pacientes tratados com radioterapia em cavidade oral (Redda et al., 2006). Na tireoide aproximadamente 6 a



15% dos pacientes podem desenvolver hipotireoidismo (Abayomi et al., 2002). No estudo de Hansen et al. (2017) foi observado que o comprometimento cognitivo afetou a minoria dos 122 pacientes e cerca de um terço apresentaram resultados ambíguos para a entrevista por telefone para estado cognitivo (TICS).

No tocante a cavidade oral, aproximadamente 80% dos pacientes que são submetidos a radioterapia como tratamento antineoplásico para CCP desenvolvem alguma complicação oral durante o tratamento, sendo sua prevalência de 100% em pacientes sob tratamento de neoplasia de orofaringe e boca (Neville et al., 2016; Sroussi et al., 2017).

Os cirurgiões dentistas estão na linha de frente para o diagnóstico inicial de CCP, sendo assim, quando diagnosticados de forma correta, o paciente possui um melhor prognóstico da doença (Owens et al., 2022). Antes de se iniciar o tratamento para carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CECP), é necessário a erradicação de focos potencialmente infecciosos orais, caso não sejam eliminados, as taxas de efeitos colaterais são maiores em pacientes com má higiene bucal, cáries dentárias e doença periodontal (Bertl et al., 2022). O dentista na equipe multidisciplinar pode atuar antes, durante e após o tratamento da neoplasia (Rinstad et al., 2020).

Assim, a participação da equipe multidisciplinar, especialmente dos cirurgiões-dentistas, é fundamental no tratamento oncológico de CCP. Desta forma, pode-se orientar, prevenir, tratar e reduzir de complicações bucais decorrentes do tratamento radioterápico (Ezra et al., 2016). Em um estudo realizado por Bertl et al. (2016), onde foi avaliado o estado de saúde bucal em pacientes com CCP em um hospital terciário austríaco, demonstrou que 90% do grupo total com CECP apresentou cárie ou doença periodontal, cerca de 20 meses após o tratamento do câncer.

Além de uma equipe multidisciplinar, o tratamento para pacientes com CCP dependerá de variáveis do paciente, como a idade, suas comorbidades, fatores socioeconômicos, experiência local, a disponibilidade de serviços para suporte, reabilitação e suas preferências (Mesia et al., 2021). Diante do exposto, o objetivo desta revisão integrativa é identificar quais são as alterações orofaciais decorrentes da radioterapia para CCP.

Está revisão integrativa tem como objetivo de identificar quais são as alterações orofaciais decorrentes da radioterapia para CCP.

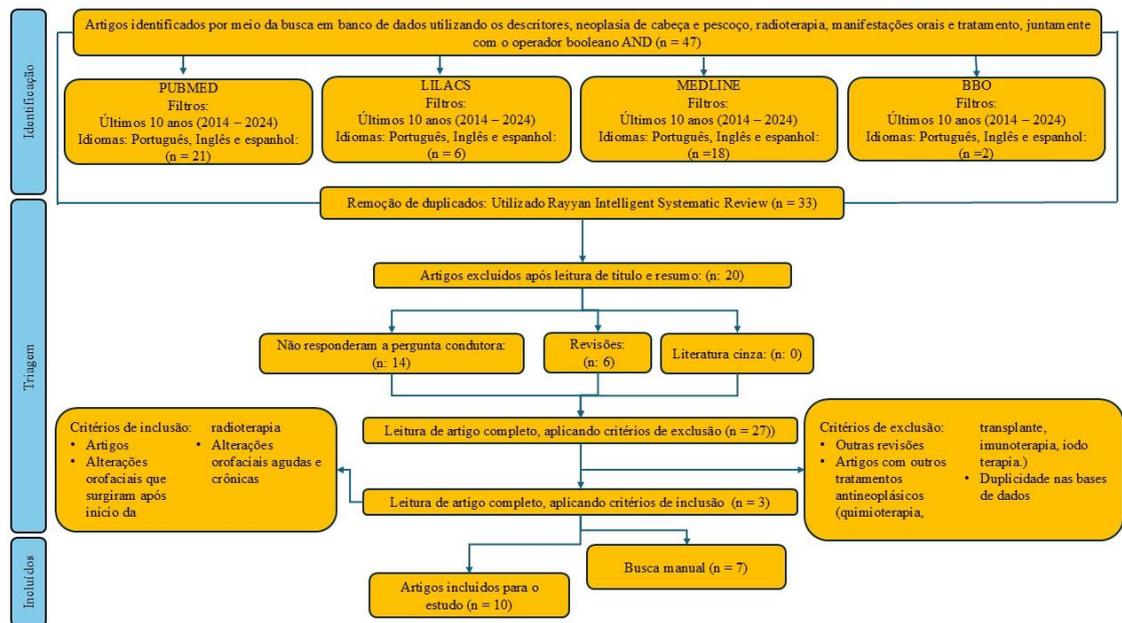
METODOLOGIA

A pesquisa trata de uma revisão integrativa com o objetivo de responder à pergunta condutora: “Quais são as alterações que a radioterapia causa na cavidade oral de pacientes com câncer de cabeça e pescoço?”. O levantamento bibliográfico foi realizado através do acesso on-line da BVS Brasil (Biblioteca Virtual da Saúde), LILACS, BBO, MEDLINE e Pubmed (Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line). Foram realizadas buscas com os seguintes descritores: radiotherapy, head and neck neoplasm e oral manifestations. Foram feitas as intersecções entre os descritores com o algarismo booleano AND entre todas as equações de busca. Os resultados das buscas foram postos em análise a fim de avaliar as manifestações orais decorrentes da terapia antineoplásica radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, assim como seus tratamentos para diminuição de sintomatologia.

Utilizaram-se as bases de dados MEDLINE, LILACS, BBO e PUBMED; idioma inglês,

português e espanhol; e entre os anos de 2014 a 2024. Os critérios de inclusão englobam: Artigos, alterações orofaciais que surgiram após o início da radioterapia e alterações orofaciais agudas e crônicas. Por outro lado, foram excluídos artigos que fossem outras revisões (narrativa, integrativa, sistemática e metanálise) e artigos que abordam outros tratamentos antineoplásicos (quimioterapia, transplante e imunoterapia), não responderam à pergunta condutora e literatura cinza. O resultado da busca foi compilado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma Prisma.



RESULTADOS

Dos dez estudos selecionados, dois deles foram realizados no Brasil (Ciupa et al., 2014; Holmes et al., 2014), dois nos Estados Unidos (Elad et al., 2016; Lalla et al., 2017), dois na Alemanha (Bölling et al., 2014; Raguse et al., 2015) e dois no Canadá (Gussgard et al., 2014; Gussgard et al., 2015), já na Austrália foi realizado apenas um (Khaw et al., 2014), assim como em Cuba (Heredia et al., 2017). Como desenho de estudo, dos artigos incluídos na pesquisa, um possuía estudo prospectivo (Bölling et al., 2014), dois possuíam coorte prospectivo (Ciupa et al., 2014; Khaw et al., 2014), um estudo prospectivo de coorte único (Gussgard et al., 2014), um estudo longitudinal observacional direto intensivo (Holmes et al., 2014), um estudo observacional prospectivo (Gussgard et al., 2015), um estudo retrospectivo (Raguse et al., 2015), um estudo de coorte observacional retrospectivo (Elad et al., 2016), um estudo descritivo prospectivo e longitudinal (Heredia et al., 2017) e um estudo de coorte longitudinal multicêntrico prospectivo (Lalla et al., 2017). O tempo de duração dos estudos variou de 3 a 41 meses, porém, alguns autores não descreveram esse dado (Elad et al., 2016; Lalla et al., 2017). A amostra oscilou de 4 pacientes (Elad et al., 2017) a 216 pacientes (Lalla et al., 2017) (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos estudos.

AUTOR (ANO)	PAÍS	DESENHO	DURAÇÃO	AMOSTRA
-------------	------	---------	---------	---------



<i>Bölling et al. (2014)</i>	Alemanha	Estudo prospectivo	6 meses	133 pacientes
<i>Ciupa et al. (2014)</i>	Brasil	Estudo coorte prospectivo	3 meses	12 pacientes
<i>Gussgard et al. (2014)</i>	Canadá	Estudo prospectivo de coorte único	11 meses	50 pacientes
<i>Holmes et al. (2014)</i>	Brasil	Estudo longitudinal observacional direto intensivo	12 meses	22 pacientes
<i>Khaw et al. (2014)</i>	Austrália	Estudo coorte prospectivo	10 meses	33 pacientes
<i>Gussgard et al. (2015)*</i>	Canadá	Estudo observacional prospectivo	Não informado	33 pacientes
<i>Raguse et al. (2015)</i>	Alemanha	Estudo retrospectivo	41 meses	149 pacientes
<i>Elad et al. (2016)</i>	Estados Unidos	Estudo de coorte observacional retrospectivo	Não informado	4 pacientes
<i>Heredia et al. (2017)</i>	Cuba	Estudo descritivo, prospectivo e longitudinal	6 meses	72 pacientes
<i>Lalla et al. (2017)</i>	Estados Unidos	Estudo de coorte longitudinal multicêntrico prospectivo	Não informado	216 pacientes

*Gussgard et al. (2015) subdividiu a amostra em 3 grupos, cada grupo com uma duração diferente, Grupo 1 teve uma duração de 7 semanas, o Grupo 2 foi de 6 semanas e o Grupo 3 durou 1 semana.

No tocante ao perfil epidemiológico da amostra selecionada para a realização do estudo, foi possível observar que a quantidade de mulheres e homens foi semelhante em (Bölling et al., 2014) enquanto em Ciupa et al. (2014), Khaw et al. (2014), Gussgard et al. (2015), Raguse et al. (2015), Heredia et al. (2017) e Lalla et al. (2017) o público masculino foi maior. Já no caso de Elad et al. (2016) os pacientes selecionados foram apenas do sexo feminino e dos dez estudos dois não informaram esse dado (Gussgard et al., 2014; Holmes et al., 2014) (Tabela 2).

Na maior parte dos estudos a média de idade variou de 12,7 a 65,9 anos.

Se faz necessário destacar que em Bölling et al. (2014) mesmo falando no estudo que só eram incluídos adultos, a faixa etária foi de 12,7 anos. Na distribuição em relação ao local do estudo prevaleceu o serviço público (Holmes et al., 2014; Gussgard et al., 2015; Heredia et al., 2017; Rasguse et al., 2015). Já no caso do serviço privado foram no total dois estudos (Ciupa et al., 2014; Khaw et al., 2014), enquanto quatro dos estudos não foi informaram o local (Bölling et al., 2014; Gussgard et al., 2014; Elad et al., 2016; Lalla et al., 2017) (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil epidemiológico.

AUTOR (ANO)	SEXO	IDADE	LOCAL
Bölling et al. (2014)*	Feminino: 66 Masculino: 67	Média: 12,7 anos	Não informado
Ciupa et al. (2014)	Feminino: 2 Masculino: 10	Média: 36 anos	Serviço privado
Gussgard et al. (2014)	Não informado	Média: 51,5 anos	Não informado
Holmes et al. (2014)	Não informado	Média: 65,9 anos	Serviço público
Khaw et al. (2014)	Feminino: 9 Masculino: 24	Média: 63,3 anos	Serviço privado
Gussgard et al. (2015)	Feminino: 8 Masculino: 25	Média: 51,5 anos	Serviço público
Raguse et al. (2015)	Feminino: 33 Masculino: 116	Média: 58 anos	Serviço público
Elad et al. (2016)	Feminino: 4 Masculino: não informado	Média: 66,5 anos	Não informado
Heredia et al. (2017)	Feminino: 22 Masculino: 50	Média: 64,5 anos	Serviço público
Lalla et al. (2017)	Feminino: 48 Masculino: 168	Média: 51,5 anos	Não informado

Bölling et al. (2014)* a média de idade é 12,7 anos, apesar de no estudo ser relatado que só eram incluídos adultos a faixa de idade média foi de 12,7 anos.

As principais alterações orofaciais decorrentes de radioterapia em região de cabeça e pescoço, nos estudos selecionados, foram mucosite (Ciupa et al., 2014; Gussgard et al., 2014; Holmes et al., 2014; Gussgard et al., 2015; Elad et al., 2016; Lalla et al., 2017), com variação em relação a sua prevalência de 100% (Ciupa et al., 2014) a 8.1% (Lalla et al., 2017) e xerostomia (Ciupa et al., 2014; Heredia et al., 2017; Lalla et al., 2017), tendo prevalência entre 100% (Ciupa et al., 2014) a 92% (Heredia et al., 2017). Foram descritas também outras alterações orofaciais, como lesões eritematosas (Gussgard et al., 2015; Elad et al., 2016) tendo prevalência de 25% descrita por um estudo (Elad et al., 2016), porém o outro não informou esse dado, no estudo foi descrito

que alguns pacientes apresentaram eritema, não especificando a quantidade (Gussgard et al., 2015), úlceras (Gussgard et al., 2015; Elad et al., 2016), com prevalência de 100% (Elad et al., 2016), porém também não foi informado sua prevalência, o estudo relatou a presença da alteração, mas não a quantidade de pacientes que foram acometidos (Gussgard et al., 2015), toxicidade tardia máxima da mucosa oral e glândulas salivares, com prevalência de após 0.2 a 5 anos da radioterapia (Bölling et al., 2014), perda do paladar e candidíase oral, tendo prevalência de 91.6% na perda do paladar e 66.7% em candidíase oral (Ciupa et al., 2014), gradação da mucosite oral, onde não foi informado sua prevalência (Holmes et al., 2014), perda óssea radiográfica, sendo prevalente em 39% (Klaw et al., 2014), osteorradionecrose, com prevalência de 25.5% (Raguse et al., 2015), necrose extensa e atrofia crônica, com prevalência de 25% (Elad et al., 2016), disgeusia com prevalência de 96% (Heredia et al., 2017) e a diminuição de abertura bucal e o aumento da dor oral, com prevalência de 100% a 14,42%, respectivamente (Lalla et al., 2017) (Tabela 3).

Referente a medida da dose total em Grays (Gy) foi descrita uma variação de zero Gy (Elad et al., 2016) a 74 Gy (Bölling et al., 2014). No estudo de Bölling et al. (2014) a duração da terapia foi descrita em doses únicas com variação de 1.0 Gy duas vezes ao dia, a 2.5 Gy uma vez ao dia, sendo nas glândulas salivares mediana de 20 Gy e na mucosa oral 18 - 74 Gy. Em Ciupa et al. (2014), a terapia foi administrada com variação de 50 a 70 Gy, por cinco a sete semanas uma vez ao dia em doses fracionadas. Para Gussgard et al. (2014) foi descrito que sete pacientes, receberam radiação uma vez ao dia durante seis semanas, 25 pacientes receberam radiação uma vez ao dia durante sete semanas e um paciente recebeu radiação duas vezes ao dia durante quatro semanas. Em Holmes et al. (2014) os pacientes receberam cinco dias consecutivos semanalmente, porém não foi informado sua dose de grays. Para Khaw et al. (2014), foi realizado em cinco semanas 2 Gy, seis semanas 26 Gy e sete semanas 5 Gy. No estudo de Gussgard et al. (2015), a terapia será de 6 a 7 semanas, sendo 2 Gy acima de 33 a 35 visitas. Para Elad et al. (2016) foi descrito que o paciente 1 recebeu 70 Gy, sendo 2Gy/dia durante 6-5 semanas, no paciente 2 também 70 Gy, porém sendo 2 Gy/dia durante sete semanas, o paciente três recebeu cirurgia e radioquimioterapia e no paciente quatro 54 Gy, sendo 1.8 Gy/dia por seis semanas. Três estudos não divulgaram informações sobre a duração da terapia radioterápica (Raguse et al., 2015; Heredia et al., 2017; Lalla et al., 2017) (Tabela 3).

Na maioria dos estudos a indicação para terapia radioterápica foi neoadjuvante e adjuvante (Bölling et al., 2014; Ciupa et al., 2014; Holmes et al., 2014; Raguse et al., 2015), sendo cinco estudos não divulgando esse dado (Gussgard et al., 2014; Khaw et al., 2014; Elad et al., 2016; Heredia et al., 2017; Lalla et al., 2017). Em relação a quantidade de sessões realizadas, oscilou entre 56 (Gussgard et al., 2014) a 30 sessões (Heredia et al., 2017) (Tabela 3).

Tabela 3. Alterações orofaciais decorrentes da radioterapia.

AUTOR (ANO)	MANIFESTAÇÕES OROFACIAIS	PREVALÊNCIA NA AMOSTRA	DOSE TOTAL EM GRAYS	DURAÇÃO	INDICAÇÃO DA RADIOTERAPIA	QUANTIDADE DE SESSÕES
Bölling et al. (2014)	Toxicidade tardia máxima da mucosa	Não informado	18 a 74 Gy	Doses únicas variação de 1	Curativa e neoadjuvante	Não informado



Manifestações orofaciais decorrentes de tratamento radioterápico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão integrativa

Cunha, L. F. V. ¹; Alonso, G. L. G. ²; Anjos, R. S. ³

	oral e glândulas salivares			Gy duas vezes ao dia		
<i>Ciupa et al. (2014)</i>	Perda do paladar	91,6%	50 a 70 Gy	Até 120 dias podendo voltar a normalidade	Neoadjuvante	49 sessões
	Mucosite	100%				
	Candidose oral	66,7%				
	Xerostomia	100%				
<i>Gussgard et al. (2014)*</i>	Mucosite	100%	20 a 70 Gy	Não informado*	Não informado	42 a 56 sessões
<i>Holmes et al. (2014)</i>	Gradação da mucosite oral	Não informado	Não informado	5 dias consecutivos semanalmente	Neoadjuvante e adjuvante	Não informado
<i>Khaw et al. (2014)</i>	Mucosite grau 3 e 4	64%	50 a 70 Gy	5 a 7 semanas	Não informado	Não informado
	Perda óssea radiográfica periodontal	39%				
<i>Gussgard et al. (2015)</i>	Mucosite	100%	20 a 70 Gy	6 a 7 semanas	Curativa	Não informado
	Úlcera	Não informado				
	Eritema	Não informado				
<i>Raguse et al. (2015)</i>	Osteorradionecrose	25,5%	66 a 73 Gy	Não informado	Adjuvante e neoadjuvante	Não informado
<i>Elad et al. (2016)</i>	Mucosite	100%	54 a 70 Gy	0 a 7 semanas	Não informado	Não informado
	Úlceras	100%				
	Necrose Extensa	25%				
	Atrofia Crônica	25%				
	Lesões Eritematosas	25%				
<i>Heredia et al. (2017)</i>	Disgeusia	96%	20 a 60 Gy	Não informado	Não informado	30 sessões
	Xerostomia	92%				
	Radiomucosite	89%				
<i>Lalla et al. (2017)</i>	Xerostomia	100%	Não informado	Não informado	Não informado	Não informado
	Diminuição de abertura bucal	100%				
	Mucosite oral	8,1%				
	Aumento da dor oral	14,42%				

*Gussgard et al. (2014), subdividiu a amostra em três grupos: 7 pacientes: radiação uma vez ao dia durante seis semanas, tendo 42 sessões; 25 pacientes: radiação uma vez ao dia durante sete semanas, 49 sessões; 1 participante: radiação duas vezes ao dia durante 4 semanas, com 56 sessões.

DISCUSSÃO

Essa revisão integrativa, teve como objetivo avaliar as manifestações orofaciais decorrentes de tratamento radioterápico em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Mesmo tendo sua relevância clínica, durante a pesquisa foram encontrados poucos artigos dentro do tema abordado, o que influenciou nos resultados devido a dificuldade de comparação. O ano de maior publicação de trabalho na base de dados PubMed foi em 2021 e na BVS 2016 a 2015, porém alguns artigos não foram disponibilizados no texto completo.

Conforme demonstrado na Tabela 1, os estudos foram realizados em diferentes países, tendo logo influência no resultado final da amostra, pois a variedade de cultura e hábitos produzem efeitos nos desfechos encontrados. Isso justifica os achados discrepantes entre o estudo de Gussgard et al. (2015), realizado no Canadá, em relação ao de Ciupa et al. (2014) e Holmes et al. (2014) que foi conduzido no Brasil. As grandes variações tanto em cultura, hábitos, níveis sociais e clima podem justificar o maior acometimento da doença no Brasil. Em países com menor nível socioeconômico, o CCP possui maior prevalência, principalmente em regiões com baixa escolaridade e renda familiar (Silva et al., 2020).

A falta ao acesso para informações e atendimento à saúde possuem influência sobre o diagnóstico ao CCP, efeito que podemos observar nos estudos de Elad et al. (2016) e Lalla et al. (2017), realizados nos Estados Unidos e o de Heredia et al. (2017) em Cuba, países com diferenças econômicas, fazendo com que a distribuição a informação sobre o diagnóstico não seja hegemônica, produzindo um efeito onde a doença seja diagnosticada mais tardiamente influenciando na sobrevida do paciente. A cultura tem influência no diagnóstico do CCP principalmente em regiões como a Europa e América do Sul, que devido ao maior nível de fumantes possui maior risco em comparação com América do Norte (Cohen et al., 2018). Outro fator que correlaciona o número maior de casos aos países subdesenvolvidos e em comunidades de menor status sócio econômico em países desenvolvidos, é a escolha do estilo de vida e principalmente o acesso à saúde (Barsouk et al., 2023). As regiões Sudeste Asiático e Ásia-Pacífico, possuem uma tendência maior em relação ao câncer bucal, devido a mastigação de noz de areca com ou sem tabaco (Shield et al., 2016). O risco para CCP quando combinados álcool e tabaco, é de 72%, sendo para álcool 4% e tabaco 33% (Hasnibe et al., 2009).

Nos tipos de estudos que foram selecionados para esta revisão tem-se uma predominância do tipo coorte prospectivo. Como no estudo de Gussgard et al. (2015), sendo do tipo observacional prospectivo. Já os estudos de Raguse et al. (2015) e Elad et al. (2016) foram de caráter retrospectivo. Tais desenhos permitem serem extraídas as informações pertinentes a confecção dessa revisão integrativa, visto que descrevem a população estudada e a implicação da radioterapia para cavidade oral nesses pacientes. Porém estes tipos de estudos podem sofrer perdas na sua quantidade de amostra, seja por óbito, mudança de endereço ou desistência do participante, como em Lalla et al. (2017), onde no início da amostra era de 1.080 pacientes, sendo 394 ditos “não interessados/ocupados”, 103 diagnosticados como “sem dentes”, 40 em “mudança”, 30 nomeados como “muito doente” e 100 indicados como “outros”.

Segundo Khaw et al. (2014), para se obter resultados relevantes e contemplar a associação entre as variáveis, se deve ter no mínimo 75 participantes tanto para análise univariada quanto multivariada. Entretanto, o próprio autor salienta que antes de iniciar

uma pesquisa, os responsáveis devem conduzir o cálculo amostral e realizar um estudo piloto. Essas recomendações foram seguidas por Gussgard et al. (2014) e Gussgard et al. (2015), onde a amostra é a mesma utilizada em ambos os estudos sendo em Gussgard et al. (2014) um estudo piloto fim de avaliar uma escala de sintomas de mucosite oral relatada pelo paciente (PROMS), na medição da mucosite durante o tratamento em pacientes com CCP e em Gussgard et al. (2015) seu resultado após o uso da escala.

Ainda na Tabela 1, faz-se possível comparar a duração dos estudos selecionados, sendo o maior tempo de duração 41 meses (Raguse et al., 2015) e o menor de 3 meses (Ciupa et al., 2014). Vale ressaltar que alguns estudos não forneceram esta informação (Elad et al., 2016; Lalla et al., 2017), por sua vez o estudo de Gussgard et al. (2015) onde a amostra foi subdividida em três grupos, sendo cada qual com uma duração diferente, o Grupo 1 teve duração de 7 semanas, Grupo 2 de 6 semanas e o Grupo 3 de apenas 1 semana. Compreender essa variável é fundamental, já que a duração da pesquisa pode influenciar no resultado final visto que estudos com maior duração permitem acompanhar o paciente e detectar possíveis alterações significativas.

Porém há maior probabilidade de desistência dos pacientes e até culminar em óbito, principalmente se tratando de CCP. Por exemplo, em Raguse et al. (2015) o estudo durou 41 meses com amostra inicial de 149 indivíduos ocorrendo perdas por motivo de morte em 53 pacientes no decorrer da pesquisa.

A variação no quantitativo de participantes também deve ser ponderada. Nos 10 artigos selecionados para a realização deste estudo a amostra variou de um número máximo de 216 pacientes (Lalla et al., 2017) para um número mínimo de quatro pacientes (Elad et al., 2016). Estudos com uma menor quantidade de amostra tendem a limitar a validade dos resultados finais obtidos.

Dentre os artigos selecionados, como demonstra na Tabela 2, a amostra teve predominância do sexo masculino (Bölling et al., 2014; Ciupa et al., 2014; Khaw et al., 2014; Gussgard et al., 2015; Raguse et al., 2015; Heredia et al., 2017; Lalla et al., 2017), corroborando com outros autores neste achado (Chulam et al., 2022; Dedivitis et al., 2004; Alvarenga et al., 2008; Silva et al., 2020). Esta maior incidência no sexo masculino, está atrelada ao seu estilo de vida e fatores ambientais cancerígenos, como o tabaco, álcool e HPV. Para o CCP, o principal fator etiológico é o fumo. Ressalta-se que o número limitado da amostra sendo em um artigo até 216 pacientes, influenciou nos resultados do estudo (Lalla et al., 2017).

No tocante a idade média dos participantes, com exceção dos artigos de Ciupa et al. (2014) onde a idade média foi de 36 anos e Bölling et al. (2014) onde a idade média mesmo o estudo relatando que os participantes eram adultos a idade média foi de 12,7 anos, a maioria apresentava mais de 50 anos (Gussgard et al., 2014; Holmes et al., 2014; Khaw et al., 2014; Gussgard et al., 2015; Raguse et al., 2015; Elad et al., 2016; Heredia et al., 2017; Lalla et al., 2017), o que corrobora com a literatura atual. No geral, há concordância que os casos de CCP são mais comuns em homens adultos devido aos hábitos deletérios supracitados (Chulam et al., 2022; Silva et al., 2020). Entretanto, o carcinoma de células escamosas orofaríngeo (OPSCC) é fortemente atribuído ao HPV. Quando o OPSCC é positivo para HPV, os pacientes são jovens. Quando negativo para HPV, é associado a homens brancos entre 40 a 55 anos (Nogues et al., 2021). Dentre os estudos selecionados, apenas em Ciupa et al. (2014) a média de idade foi menor que 50 anos, sendo demonstrado 36 anos. Uma possível justificativa para o fato é que poderiam ter muitos casos de OPSCC, e não exclusivamente câncer de boca, o que promoveu a

discrepância dos achados.

Conforme é possível observar na Tabela 2, a maioria dos estudos foram realizados em serviço público (Holmes et al., 2014; Gussgard et al., 2015; Raguse et al., 2015; Heredia et al., 2017) e dois dos artigos selecionados em serviço privado (Ciupa et al., 2014; Khaw et al., 2014). Tais informações são de extrema importância visto que possibilita realizar uma avaliação/comparação da realidade clínica em dois ambientes diferentes. Uma possível explicação para a expressiva quantidade de estudos realizados em serviço público é que nesse setor é obrigatório o acompanhamento epidemiológico com fins de gestão de dinheiro público. Vale ressaltar que quatro dos dez estudos selecionados não especificaram se o serviço era público ou privado (Bölling et al., 2014; Gussgard et al., 2014; Elad et al., 2016; Lalla et al., 2017).

Na Tabela 3 foi realizado um compilado das principais alterações orais provocadas pelo tratamento radioterápico em pacientes diagnosticados com CCP. Colocadas em ordem decrescente percebe-se que a manifestação oral mais comum foi a mucosite oral (Ciupa et al., 2014; Gussgard et al., 2014; Holmes et al., 2014; Khaw et al., 2014; Gussgard et al., 2015; Elad et al., 2016; Heredia et al., 2017; Lalla et al., 2017), seguida da xerostomia e úlcera. Se faz necessário ressaltar que no estudo de Gussgard et al. (2015) foi informada apenas a porcentagem da prevalência da mucosite (100%), porém em relação a úlcera e eritema foi informado que se desenvolveram em alguns pacientes, não falando a porcentagem exata.

A mucosite oral é definida como eritema e ulceração da mucosa decorrente de quimioterapia ou radioterapia em região de cabeça e pescoço. É classificada em graus e a depender da gravidade, pode indicar a alimentação via sonda naso gástrica o que impacta negativamente na nutrição, fonação e higiene oral. Outrossim, aumenta a chance de desenvolvimento de infecções e pode culminar na interrupção do tratamento antineoplásico (Lalla et al., 2017; Ciupa et al., 2014).

Por isso, o acompanhamento da equipe multiprofissional antes, durante e após o tratamento de pacientes submetidos à radioterapia para CCP é fundamental. Principalmente, contribuindo para melhor qualidade de vida e aumento de sobrevida. No estudo de Heredia et al. (2017), por volta da vigésima sessão, os pacientes já tinham um acúmulo de 40 Gy provocando um aumento na gravidade das manifestações orais, o que levou a interrupção do tratamento em 56% dos casos. A avaliação de um cirurgião dentista estomatologista para pacientes com CCP, antes, durante e após o tratamento de tais neoplasias têm impacto significativo no curso do tratamento, pois devido a terapia radioterápica podem vir a desenvolver manifestações orais que podem fazer com que o paciente interrompa o tratamento devido ao seu agravamento, comprometendo o prognóstico da doença e a sobrevida do paciente (Heredia et al., 2017).

O termo para mucosite oral crônica ainda não é bem estabelecido na literatura, logo Elad et al. (2016), propõe que seja definido a partir de um momento onde permaneceu ou desenvolveu, por pelo menos 3 meses após terapia, para que possa descrever uma lesão da mucosa oral (atrofia, inchaço, eritema e/ou ulceração) (Elad et al., 2016). A forma persistente da mucosite é decorrente ao retardo da cicatrização da ferida, se apresentando clinicamente como a mucosite convencional. Na forma recorrente é devido à friabilidade da mucosa pós-radiação, podendo aparecer anos após a radioterapia. No estudo de Elad et al. (2016), os dois pacientes que apresentaram a forma de mucosite persistente, tiveram diabetes mellitus, onde tal comorbidade está

ligada a uma cicatrização mais retardada, porém mais pesquisas são necessárias para comprovação desse dado. O diagnóstico diferencial é indispensável para a mucosite oral crônica, podendo diferenciar da neuropatia oral, dermatite recall por radiação ou irritação devido a xerostomia. A mucosite oral crônica pode incluir atrofia crônica, lesões eritematosas e/ou ulceradas (Elad et al., 2016).

No estudo de Holmes et al. (2014) e Khaw et al. (2014), não apresentaram comprovação com a literatura, pois foi observado que a relação entre idade, paciente etilista, má higiene oral e com comorbidades não tiveram influência sobre o surgimento e gradação da mucosite oral. O fato da maioria dos pacientes que participaram da amostra serem edêntulos, teve influência significativa no resultado para a má higiene oral, já que a literatura informa, que pacientes com boa higienização, produzem menos focos infecciosos e oportunistas para bactérias e/ou fungos, diminuindo e melhorando os efeitos colaterais (Holmes et al., 2014). Em pacientes tabagistas o surgimento da mucosite se dá em menores doses de radiação e seu grau é mais elevado, em relação aos não tabagistas (Holmes et al., 2014). Em Khaw et al. (2014) foram avaliados idade do paciente, sexo, tabagismo, antibioterapia nos últimos meses, doenças sistêmicas, local do tumor primário, tipo, dose total ou campo de radioterapia, quimioterapia concomitante, excisão cirúrgica, número de dentes, pontuação média de placa ou sinais clínicos, radiológicos e imunológicos de doença periodontal para a gravidade da mucosite oral.

A xerostomia é definida como a sensação de boca seca, que pode ter origem iatrogênica devido a radioterapia, quimioterapia ou uso de medicações (Neville et al., 2016). A diminuição do fluxo salivar responsável pela atividade antimicrobiana e limpeza oral, faz com que o paciente tenha um aumento de candidíase oral e cáries dentárias, onde em alguns casos recebe a denominação de cárie por radiação (Neville et al., 2016). A saliva possui significada importância em funções fisiológicas como a mastigação, deglutição e higienização da cavidade oral, logo quando a xerostomia está presente impacta diretamente na diminuição do fluxo salivar, alterando tais funções fisiológicas (Ciupa et al., 2014). Nos estudos de Ciupa et al. (2014), Lalla et al. (2017) e Heredia et al. (2017), todos comprovaram como manifestação oral a xerostomia, sendo relatada por 100% dos pacientes, já na primeira semana de tratamento (Ciupa et al., 2014), a verificação da diminuição do fluxo salivar total estimulado médio após 6 meses de radioterapia de 1,09 ml/min para 0,47 ml/min, em 100% dos pacientes (Lalla et al., 2017), e em cerca de 92% dos pacientes nas sessões 20-30, tendo um acúmulo de 40 Gy, apresentaram a xerostomia (Heredia et al., 2017). Logo os estudos apresentados estão de acordo com a literatura.

A ulceração está presente no avanço da mucosite oral. No estudo de Elad et al. (2016), nos pacientes #1 e #2 foi observado úlceras de longa duração persistentes (agudas), nos pacientes #3 e #4, surgiram úlceras após a radioterapia, concluindo que manifestações orais como atrofia crônica, lesões eritematosas e/ou ulceradas, podem estar presentes após 3 meses da terapia radioterápica. Quando a úlcera está persistente e aparecendo após 3 meses de radioterapia, é suspeita de Mucosite crônica (Elad et al., 2016).

Segundo Neville et al. (2016) a osteorradionecrose (ORN) se define como a exposição de determinado osso não vital que permanece por um período de mais de 3 meses na ausência de doença neoplásica, a mesma pode ser considerada como uma das mais graves complicações decorrentes da radioterapia de cabeça e pescoço. No estudo

de Raguse et al. (2015), 25,5 % (38) dos 149 pacientes selecionados desenvolveram ORN, com um tempo médio para diagnóstico de 14,5 meses, onde 79% dos casos aconteceram dentro dos 2 anos de radioterapia. Em Neville et al. (2016) fala que a maior parte dos casos de ORN acontecem em pacientes cuja dose de RT ultrapassou os 60 Gy, como foi no caso do estudo de Raguse et al. (2015), onde relata que a dose administrada foi maior que 66,73 Gy, resultando em 38 pacientes diagnosticados com osteorradioneecrose.

Fatores de risco tais como higiene oral deficiente, osteotomia pré-RT, tumor mais próximo do osso, consumo de bebidas alcoólicas, úlceras provocadas pela pressão de prótese, pós cirurgia dentoalveolar (DAS) RT, sexo e idade são os principais para o desenvolvimento de ORN (Raguse et al., 2015). Em Raguse et al. (2015) dos 25,5% (38) pacientes diagnosticados com ORN 13% eram do sexo feminino e 87% do sexo masculino, podendo concluir que os homens são mais acometidos quando comparados com as mulheres, desses 38 pacientes atingidos pela ORN 19 (50%) apresentavam comorbidades, 30 (79%) eram fumantes, 31 (82%) faziam ingestão de álcool e 74% apresentavam tumores e uma distância próxima do tumor ao osso. Sabe-se que quando comparado o nível de acometimento da ORN na mandíbula e na maxila, percebe-se que a mandíbula é afetada 24 vezes mais, e se faz 3 vezes mais comum em pacientes dentados (Neville et al., 2016). O estudo de Raguse et al. (2015), apresenta dados equivalentes à literatura atual.

A disgeusia se define como um paladar anormal persistente (distúrbio do paladar). A maior parte dos casos são provocados por tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço ou por um distúrbio sistêmico subjacente. No caso de infecções relativamente comuns do trato respiratório superior, a disgeusia leve e temporária se faz presente em pelo menos $\frac{1}{3}$ dos casos. No estudo de Heredia et al. (2017) dos 72 pacientes selecionados, entre as sessões 20 e 30 foi possível observar a presença de efeitos adversos como a disgeusia (96%), xerostomia (92%) e radiomucosite (89%). Os principais sintomas que provocam a disgeusia são um novo paladar, onde pacientes relatam sentir um gosto metálico, desagradável e de comida estragada, tais sintomas chegam a se tornar um fator preocupante visto que podem provocar uma rejeição dos alimentos, falta de apetite e conseqüentemente uma diminuição no peso corporal, o que acaba influenciando negativamente no tratamento, atrasando o mesmo (Neville et al., 2016), como relatado anteriormente no estudo de Heredia et al. (2017). Em relação ao tratamento da Disgeusia sabe-se que $\frac{2}{3}$ dos pacientes portadores dessa alteração, apresentam resolução espontânea (duração média de 10 meses) (Neville et al., 2016).

A perda do paladar pode ser uma das tantas alterações orais que acometem os pacientes que são submetidos ao tratamento radioterápico, se desenvolvendo geralmente dentro de várias semanas do tratamento. Embora seja uma alteração que tem reversão dentro de quatro meses na maior parte dos pacientes, alguns ficam com hipogeusia permanente e outros podem apresentar disgeusia persistente. (Neville et al., 2016). Segundo Ciupa et al. (2014) a perda do paladar é decorrente tanto do efeito da radiação sobre as papilas gustativas quanto da diminuição do fluxo salivar. Tal alteração em conjunto com a alteração bioquímica da saliva provoca uma dificuldade na hora da língua estabelecer contato com os alimentos, o que leva o paciente a não sentir vontade de se alimentar, conseqüentemente a uma perda de peso corporal (Ciupa et al., 2014). No presente estudo foram avaliados 12 pacientes, 10 do sexo masculino e 2 do sexo feminino, mais uma vez se faz possível perceber um maior acometimento do sexo

masculino devido a uma maior exposição a agentes cancerígenos tais como álcool, cigarro e fatores desencadeantes de neoplasias. Dos 12 pacientes, 3 relataram fazer uso apenas do cigarro, 6 eram tanto etilistas quanto fumantes e 3 não faziam uso de nenhuma das duas substâncias. Foi relatado que todos os pacientes apresentaram pelo menos alguma alteração do paladar, onde dos 12 pacientes avaliados, 11 tiveram perda total do mesmo, a mesma ocorreu de forma gradativa, e os sintomas se fizeram mais presentes entre a segunda e terceira semana (Ciupa et al., 2014). Como relatado anteriormente, a perda do paladar traz como consequência a perda do peso corporal, o que por sua vez influencia de maneira negativa no tratamento do paciente, precisando adiar o mesmo (Neville et al., 2016).

A candidíase é causada pelo fungo ou levedura *Candida Albicans* ou outros membros do mesmo gênero. Sua forma clínica pode variar de apenas um envolvimento da mucosa ou até uma disseminação fatal, principalmente em pacientes imunodeprimidos (Neville et al., 2016). Em pacientes que utilizam a radioterapia para tratamento de neoplasias, mesmo com formas modernas como a IMRT e utilização de imagens mais complexas, para desenhar a área do tumor a ser irradiado, ainda acontece a irradiação em locais ou órgãos saudáveis, que afetam diretamente no sistema imunológico do paciente, fazendo com que fique suscetível a maiores infecções. No estudo de Ciupa et al. (2014), 66,7% (n=8) dos pacientes apresentaram candidose oral, estando presente a partir da 2 semana de acompanhamento, com agravamento na 3 semana, que pode ser explicada devido à baixa do fluxo salivar e menor atividade dos fagócitos contra o fungo *Candida sp.* Os pacientes que apresentam candidíase oral também relatam dor e queimação (Ciupa et al., 2014).

No estudo de Khaw et al. (2014), foi demonstrado que não se tem uma correlação entre a periodontite e a gravidade da mucosite, porém se observa uma tendência no aumento de perda óssea, profundidade de bolsa, e níveis de inserção clínica, nos pacientes com mucosite 1-4 (grau 1: 100%; grau 2: 71%; grau 3: 83%; grau 4: 60%)

Apesar de algumas terapias antineoplásicas, aumentarem a sobrevida dos pacientes, muitas ainda produzem efeitos colaterais, que interferem diretamente na qualidade de vida destes são submetidos a tais tratamentos (Ciupa et al., 2014). A mucosite oral é uma doença multifatorial, sendo uma das principais complicações decorrente da terapia anticâncer radioterápica, estando presente em 8 dos 10 estudos selecionados para esta revisão, dado esse estando de acordo com a literatura. Quando a mesma é induzida pelo tratamento radioterápico, se faz presente dentro de 3 semanas e se resolve em cerca de 4 semanas após o término da radioterapia, tendo um agravamento durante a 6-7 semana durante o tratamento (Elad et al., 2016; Gussgard et al., 2014). A mucosite oral é a manifestação oral aguda mais prevalente em pacientes com tratamento antineoplásico radioterápico, aparecendo logo na primeira semana do tratamento, em forma inicial de eritema após absorção de uma dose de 6 Gy (Gussgard et al., 2015). A literatura atual demonstra que a mucosite é uma alteração dose-limitante, onde a duração da radioterapia torna-se fator de risco (Holmes et al., 2014).

Outro dado que teve influência nos resultados, foi a duração da terapia, como é possível observar na Tabela 3. A diferença na duração dos estudos e na quantidade de grays administrada pode influenciar diretamente no resultado final dos mesmos. Todos os pacientes dos artigos selecionados foram submetidos a várias sessões de radioterapia, a menor quantidade de sessões foi de 30 (Heredia et al., 2017), e a maior



foi de 56 sessões administradas a um paciente (Gussgard et al., 2014). Em relação a dose máxima, a quantidade de Gy administrada foi de 74 Gy (Bölling et al., 2014) e a menor foi de 2 Gy (Gussgard et al., 2015), estudos como Holmes et al. (2014) e Lalla et al. (2017) não informaram a dose total de Gy, percebe-se que em estudos com maior duração e maior quantidade de Grays administrados, os pacientes desenvolvem um maior número de alterações, podendo concluir que quanto maior for o tempo e a quantidade de Gy, maior a quantidade de alterações orais decorrentes do tratamento radioterápico.

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa tem como conclusão que a radioterapia é uma modalidade terapêutica efetiva no tratamento do CCP, inclusive, podendo aumentar a sobrevida dos pacientes. Entretanto, promove diversas manifestações orofaciais sendo a mucosite oral e a xerostomia as mais relatadas nos estudos incluídos. Além disso, o paciente pode ser acometido com candidíase oral, disgeusia, perda óssea, dor e ORN. Em consequência, podem gerar o prolongamento do tempo ou desistência do tratamento oncológico. Por isso, a equipe multiprofissional nesse perfil de paciente é de extrema relevância, principalmente o cirurgião dentista. O profissional pode atuar na prevenção, redução e tratamento das manifestações orofaciais decorrentes da radioterapia em CCP.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa profunda gratidão a todos que contribuíram para a realização deste trabalho. Agradecer primeiramente a Deus, cuja luz e sabedoria nos guiou em cada passo desta longa caminhada. À nossa orientadora por toda paciência, apoio e orientação a qual foi indispensável para a realização deste trabalho. Queremos agradecer também às nossas famílias que não mediram esforços para fazer-nos chegar até aqui, gratidão por cada sacrifício, cada palavra de encorajamento e cada gesto de amor, vocês nos mostraram o verdadeiro significado de força e união, este trabalho é tanto nosso quanto de vocês.

Muito obrigado!

REFERÊNCIAS

ALFOUZAN, A. F. Radiation therapy in head and neck câncer. **Saudi Med. J.**, Arábia Saudita, v. 42, n. 3, p. 247-254, mar. 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.3.20210660>. Acesso em: 21 ago. 2024.

ALVARENGA, L. M. et al. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 74, n. 1, p. 68 – 73, jan. – fev. 2008. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000100011>. Acesso em: 30 ago. 2024.



ABAYOMI, O. K. Pathogenesis of Cognitive Decline Following Therapeutic Irradiation for Head and Neck Tumors. **Acta Oncologica.**, Reino Unido, v. 41, n. 4, p. 346 - 351, jul. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/028418602760169389>. Acesso em: 22 ago. 2024.

BAUJAT, B. et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck câncer. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Reino Unido, v. 2010, n. 12, p. 01 - 54, dez. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/2F14651858.CD002026.pub2>. Acesso em: 22 ago. 2024.

BRAY, F. et al. Estatísticas globais de câncer 2022: estimativas GLOBOCAN de incidência e mortalidade em todo o mundo para 36 cânceres em 185 países. **A Cancer Journal for Clinicians.**, Estados Unidos, v. 74, n. 3, p. 229-263, abr. 2024. Disponível: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>. Acesso em: 30 abr. 2024.

BORRAS, J. M. et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO Project. **Radiotherapy and Oncology.**, Irlanda, v. 116, n. 1, p. 45-50, jul. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2015.04.021>. Acesso em: 21 ago. 2024.

BARSOUK, A. et al. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Med. Sci. (Basel).**, Basileia, v. 11, n. 2, p. 42 – 55, mai. – jun. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/2Fmedsci11020042>. Acesso em: 30 ago. 2024.

BERTL, K. et al. Oral health status and dental care behaviours of head and neck cancer patients: a cross-sectional study in an Austrian tertiary hospital. **Clin. Oral Investig.**, Alemanha, v. 20, n. 6, p. 1317 - 1327, jul. - out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1618-x>. Acesso em: 22 ago. 2024.

BOLLING, T. et al. Acute and late side effects to salivary glands and oral mucosa after head and neck radiotherapy in children and adolescents. Results of the "Registry for the evolution of side effects after radiotherapy in childhood and adolescence". **Wiley Online Library**, 11 jul. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24764129/>. Acesso em: 23 ago. 2024.

BERTL, K. et al. Including dental professionals in the multidisciplinary treatment team of head and neck cancer patients improves long-term oral health status. **Clin. Oral Investig.**, Alemanha, v. 26, n. 3, p. 2937 - 2948, nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/2Fs00784-021-04276-x>. Acesso em: 22 ao. 2024.

CARVALHO, D. A. et al. Prevenção e manejo terapêutico da osteoradionecrose dos maxilares: revisão de literatura / Prevention and therapeutic management of osteoradionecrose of maxilars: literature review. **Rev. Odontol. Araçatuba (Impr.).**, São Paulo, v. 40, n. 3, p. 38 - 44, set. - dez. 2019. Disponível em: <https://www.revaracatuba.odo.br/revista/2019/10/trabalho7.pdf>. Acesso em: 22 ago. 2024.



CHULAM, T. C. et al. Epidemiological, Clinical, and Genomic Profile in Head and Neck Cancer Patients and Their Families. **Biomedicines.**, Suíça, v. 10, n. 12, p. 01 – 12, nov. - dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390%2Fbiomedicines10123278>. Acesso em: 30 ago. 2024.

CARVALHO, A. S., et al. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. **International Journal of Cancer.**, Estados Unidos, v. 114, n. 5, p. 806-016, mai. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.20740>. Acesso em: 21 ago. 2024.

CIUPA, Larissa. Avaliação das complicações bucais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia. **SaBios: Revista de Saúde e Biologia**, v.9, n.2, p. 4-12, mai./ago., 2014. Disponível em: <https://revista2.grupointegrado.br/revista/index.php/sabios/article/view/1533>. Acesso em: 23 ago. 2024.

DEDIVITIS, R. A. et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 70, n. 1, p. 35 – 40, jan. – fev. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-72992004000100006>. Acesso em: 30 ago. 2024.

ELAD, S.; ZADIK, Y. Chronic oral mucositis after radiotherapy to the head and neck: a new insight. **Support Care Cancer.**, Alemanha, v. 24, n. 11, p. 4825 – 4830, nov. – jul. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3337-5>. Acesso em: 02 ago. 2024.

EISBRUCH, U. et al. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. **Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, Estados Unidos, v. 45, n. 3, p. 577 - 587, out. 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(99\)00247-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(99)00247-3). Acesso em: 22 ago. 2024.

EZRA, E. W. et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. **A Cancer Journal for Clinicians.**, Estados Unidos, v. 66, n. 3, p. 203 - 239, mar. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21343>. Acesso em: 22 ago. 2024.

GUSSGARD, A. M. et al. RADIATION-INDUCED MUCOSITIS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER: SHOULD THE SIGNS OR THE SYMPTOMS BE MEASURED?. **J. Can. Dent. Assoc.**, Canadá, v. 81, n. 11, jun. 2015. Disponível em: <https://icda.ca/article/f11>. Acesso em: 02 ago. 2024.

GORMLEY, M. et al. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. **British Dental Journal.**, Reino Unido, v. 233, n. 9, p. 780-786, jul-nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>. Acesso em: 30 abr. 2024.



GLOBAL CANCER OBSERVATORY. **Cancer tomorrow**. Disponível em:
<https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>. Acesso em: 18 ago. 2024.

GALBIATTI, A. L. S. et al. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Braz. j. otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 79, n. 2, p. 239-247, mai.-ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130041>. Acesso em: 20 ago. 2024.

GUSSGARD, Anne Margarete et al. Assessment of Oncology Therapy-Induced Oral Mucositis Using a Patient-Reported Oral Mucositis Experience Questionnaire. **Journal pone**, v.9, 10 mar. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24614512/>. Acesso em: 23 ago. 2024.

HANSEN, C. C. et al. Cognitive Function and Patient Reported Memory Problems Following Radiation Therapy for Cancers at the Skull Base: A Cross-sectional Survivorship Study Using the Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) and the MD Anderson Symptom Inventory-Head and Neck Module (MDASI-HN). **Head Neck**, Estados Unidos, v. 39, n. 10, p. 2048 - 2056, out. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002%2Fhed.24876>. Acesso em: 22 ago. 2024.

HOLMES, Stuart Vieira et al. Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. **Revista Cuba Estomatologia**, La Habana v.51, n.1, jan.-mar. 2014. Disponível em:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072014000100008. Acesso em: 23 ago. 2024.

HEREDIA, G. L. G. et al. Manifestaciones bucales por radioterapia en pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y cuello. **Rev. Cubana Estomatol.**, La Habana, v. 54, n. 4, p. 01 – 11, ago. – jul. 2017. Disponível em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072017000400002. Acesso em: 02 ago. 2024.

HASNIBE, M. et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, Estados Unidos, v. 18, n. 2, p. 541 – 550, mar. - fev. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0347>. Acesso em: 31 ago. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 30 abr. 2024.

KUMAR, V. et al. **Robbin & Cotran Patologia**: Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2023. E-book. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788595159174>. Acesso em: 18 ago. 2024.



KHAW, Arlene et al. Influence of periodontitis on the experience of oral mucositis in cancer patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study. **Epub**, v. 22, p. 2119-2125, 20 mar. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647487/>. Acesso em: 23 ago. 2024.

LI, Q. et al. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. **Signal Transduct. Target. Ther.**, Reino Unido, v. 8, n. 31, p. 01 - 28, out.-jan. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01297-0>. Acesso em: 21 ago. 2024.

LIMA, F. C. S. et al. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ OFFSET, 2023. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/09/1510486/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2024.

LACAS, B. et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. **The Lanceta Oncol.**, Nova York, v. 18, n. 9, p. 1221-1237, set. 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016%2FS1470-2045\(17\)30458-8](https://doi.org/10.1016%2FS1470-2045(17)30458-8). Acesso em: 21 ago. 2024.

LALLA, R. V. et al. Oral Complications at Six Months after Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. **Oral Dis.**, Dinamarca, v. 23, n. 8, p. 1134 – 1143, jul. – nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/odi.12710>. Acesso em: 02 ago. 2024.

MORRIS, L. G. T. et al. Second Primary Cancers After an Index Head and Neck Cancer: Subsite-Specific Trends in the Era of Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancer. **Journal of clinical oncology.**, Estados Unidos, v. 29, n. 6, p. 739 - 746, fev. - dez. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1200%2FJCO.2010.31.8311>. Acesso em: 20 ago. 2024.

MALLICK, I.; WALDRON, J. N. Radiation therapy for head and neck cancers. **Seminars in Oncology Nursing.**, Estados Unidos, v. 25, n. 3, p. 193 - 202, ago. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2009.05.002>. Acesso em: 22 ago. 2024.

MESIA, R. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). **Clinical and Translational Oncology.**, Espanha, v. 23, n. 5, p. -913-921, fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007%2Fs12094-020-02533-1>. Acesso em: 22 ago. 2024.

NOGUES, J. C. et al. Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancer. **Journal of the American Board of Family Medicine.**, Estados Unidos, v. 34, n. 4, p. 832 – 837, jul. – ago. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.04.200588>. Acesso em: 30 ago. 2024.

NEVILLE, B. W. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. Livro eletrônico. Disponível em: Acesso em:



https://drive.google.com/file/d/1maRgYosbuC7Y1Z-JexwStXrkse0XYUe2/view?usp=drive_link.

OWENS, D. et al. Head and neck cancer explained: an overview of management pathways. **Br. Dent. J.**, Reino Unido, v. 233, n. 9, p. 721 - 725, nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038%2Fs41415-022-5199-1>. Acesso em: 22 ago. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Câncer**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 17 de ago. 2024.

PAULOSKI, B. R. et al. Relation of mucous membrane alterations to oral intake during the first year after treatment for head and neck cancer. **Journal Of The Sci. And Spe., Of The Head And Neck.**, Estados Unidos, v. 33, n. 6, p. 774 – 779, jun. – ago. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/hed.21542>. Acesso em: 01 ago. 2024.

PULTE, D. et al. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. **The Oncologist.**, Estados Unidos, v. 15, n. 9, p. 994-1001, ago.-set. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0289>. Acesso em: 21 ago. 2024.

RAGUSE, J-D. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. **Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.**, Estados Unidos, v. 121, n. 3, p. 215 – 221, mar. 2016. Disponível em: [https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403\(15\)01247-X/abstract](https://www.oooojournal.net/article/S2212-4403(15)01247-X/abstract). Acesso em: 02 ago. 2024.

REDDA, M. G. R.; ALLIS, S. Radiotherapy-induced taste impairment. **Cancer Treat. Rev.**, Reino Unido, v. 32, n. 7, p. 541 - 547, ago. - nov. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.06.003>. Acesso em: 22 ago. 2024.

RINSTAD, T.; BERGQVIST, B.; MATTSSON, U. Follow-up of need for dental treatment in 126 patients who have received radiation treatment to the head and neck region. **Int. J. Dent. Hyg.**, Reino Unido, v. 18, n. 2, p. 201 - 209, mai. - dez. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/idh.12426>. Acesso em: 22 ago. 2024.

SOERJOMATARAM, I. et al. Cancer survival in Africa, central and south America, and Asia (SURVCAN-3): a population-based benchmarking study in 32 countries. **Lancet Oncol.**, Reino Unido, v. 24, n. 1, p. 22 - 32, jan. 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00704-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00704-5). Acesso em: 22 ago. 2024.

SILVA, F. A., et al. Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. **Rev. bras. Cancerol.**, Brasil, v. 66, n. 1, jan./fev.-mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.455>. Acesso em: 20 ago. 2024.

SROUSSI, H. Y. 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 Med.**, Reino Unido, v. 6, n. 12, p. 2918 - 2931, dez. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002%2Fcam4.1221>. Acesso em: 06 mar. 2024.

SHIELD, K. D. et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. **Cancer J. Clin.**, Estados Unidos, v. 67, n. 1, p. 51 – 64, out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21384>. Acesso em: 30 ago. 2024.

WORLD CANCER RESERARCH FUND INTERNATIONAL. Cancer survival statistics. Disponível em: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/cancer-survival-statistics/>. Acesso em: 21 ago. 2024.

ZHANG, S. et al. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era. **Radiation Oncology.**, Reino Unido, v. 18, n. 166, p. 01 - 18, mai. - out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02342-0>. Acesso em: 21 ago. 2024.

ZANONI, D. K. et al. Survival outcomes after treatment of câncer of the oral cavity (1985-2015). **Oncol. Oral.**, Nova York, v. 90, p. 115-121, mar.-fev. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016%2Fj.oraloncology.2019.02.001>. Acesso em: 21 ago. 2024.

ZHANG, S. et al. Advancements of radiotherapy for recurrent head and neck cancer in modern era. **Radiation Oncology.**, Reino Unido, v. 18, n. 166, p. 01- 18, mai. - out. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02342-0>. Acesso em: 22 ago. 2024.