



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS TIPOS DE REABILITAÇÃO ORAL
EM PACIENTES COM CANCRO ORAL - IMPLANTES VS. PRÓTESE
REMOVÍVEL**

Trabalho submetido por
Andreia Filipa Silvestre Gomes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2021



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS TIPOS DE REABILITAÇÃO ORAL EM PACIENTES COM CANCRO ORAL- IMPLANTES VS. PRÓTESE REMOVÍVEL

Trabalho submetido por
Andreia Filipa Silvestre Gomes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Vitor Tavares

Trabalho Co-orientado por
Prof. Doutor Carlos Zagalo

Outubro de 2021

DEDICATÓRIA

A todos os voluntários e crianças que encontrei neste caminho,

*“Nem todos nós podemos fazer coisas grandiosas. Mas
podemos fazer coisas pequenas com muito amor.”*

Madre Teresa de Calcutá

AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer ao meu orientador, Prof. Doutor Vítor Tavares, e ao meu co-orientador, Prof. Doutor Carlos Zagalo, pela confiança, pelo empenho e rigor, por todo o conhecimento transmitido e pela constante presença e disponibilidade ao longo de todo o percurso académico.

Ao Instituto Universitário Egas Moniz agradeço todas as oportunidades e conhecimentos apreendidos durante estes 5 anos.

O maior agradecimento vai para os dois grandes pilares da minha vida, pois sem o seu apoio nada disto seria possível. Obrigada pais pela confiança depositada em mim, por estarem sempre ao meu lado incondicionalmente, por me deixarem seguir os meus sonhos e por serem a força, a fé, a coragem quando a vida me pregou uma rasteira.

A toda a minha família, por todo o apoio, incentivo, carinho e pela sua presença em todos os momentos importantes da minha vida.

Às minhas colegas de box Maria Drumond, Maria Malho, Érica Santos e Maria Benedita Lima pela amizade, apoio incondicional, partilha de conhecimentos, horas de estudo intensivas e por todos os momentos incríveis passados nesta segunda casa.

À minha madrinha, Patricia Leão, e ao meu padrinho, Miguel Rodrigues, por toda a ajuda incrível ao longo deste percurso e por me mostrarem o verdadeiro espírito académico.

A todas as voluntárias, crianças e idosos que se cruzaram no meu caminho durante as experiências de voluntariado internacional. Obrigada por me terem ensinado que a simplicidade reside nas pequenas coisas da vida, a ser grata, a confiar e a agradecer por tudo o que temos e somos.

Agradeço também às minhas amigas que estão ao meu lado desde sempre, Rita, Mariana, Laura e Marta, pelo apoio quando eu mais precisava, por todo o carinho e momentos passados juntas, e pelas boas memórias que guardo.

RESUMO

O cancro oral trata-se de um problema a nível da saúde mundial, sendo considerado o sexto cancro mais prevalente.

O controlo do cancro da cabeça e pescoço é complexo, devido às implicações funcionais e estéticas do tratamento dos tumores dessa região. A respiração, a fala, a deglutição, a visão, o olfato, o paladar e a mastigação são apenas algumas das funções críticas da cabeça e pescoço que podem ser prejudicadas, temporária ou permanentemente, pelo tumor e/ou seu tratamento. Além disso, a estética facial e dentária é importante na forma como somos percebidos pelos outros; a autoestima e a autoconfiança podem ser gravemente afetadas, sendo assim tão importante a reabilitação oral nestes pacientes, restabelecendo a sua qualidade de vida.

A reabilitação com próteses removíveis pode muitas vezes ser difícil e não adequada a certos pacientes. Isto, devido a alterações anatómicas, fisiológicas e psíquicas destes doentes. Durante vários anos estas próteses convencionais foram centrais nos tratamentos reabilitadores, no entanto apresentam um sucesso limitado e não estão aptas para resolver todos os problemas que estes pacientes enfrentam.

O uso de implantes dentários osteointegrados têm vindo a revolucionar a reabilitação oral, mostrando resultados favoráveis em pacientes sujeitos a radioterapia e/ou quimioterapia do tumor da cabeça e pescoço.

Com a realização desta revisão bibliográfica pretende-se avaliar os extensos danos da radioterapia e quimioterapia na cavidade oral, estabelecer os critérios de seleção da reabilitação com próteses removíveis e implantes dentários em pacientes com tumores da cabeça e pescoço e enumerar os fatores que podem afetar o prognóstico destes tipos de reabilitação.

Serão consultadas as bases de dados PubMed, Medline, SciELO, Science Direct e Web of Science, com um intervalo temporal de 10 anos.

Palavras-chave: Implantologia, Cancro Oral, Próteses Removíveis, Radioterapia, Quimioterapia

ABSTRACT

Oral cancer is a worldwide health problem, being considered the sixth most prevailing cancer. Controlling head and neck cancer is a complex matter, due to the functional and aesthetic implications of the treatment of tumours located in this area. Breathing, speaking, deglutition, sight, smell, taste and chewing are some of the main functions of the head and neck that can be harmed, temporarily or permanently by this tumour and/or its treatment. Besides this, facial and dental aesthetic are important in the way we are perceived by others, self-esteem and self-confidence may be seriously affected, which makes oral rehabilitation very important for these patients, as it re-establishes their quality of life.

Rehabilitation with removable dentures may be many times difficult and inappropriate for certain patients. This happens due to anatomical, physiological and psychological changes in these patients. For several years, conventional dentures have been central in rehabilitation treatment. However, they have limited success and are not suitable to solve all the problems that these patients have to face.

The use of osteointegrated implants has been revolutionizing oral rehabilitation, showing favourable results in patients submitted to radiotherapy and/or chemotherapy to treat a tumour in the head and neck.

The main purpose of this bibliographical revision is to assess the damage of radiotherapy and chemotherapy in the oral cavity, as well as to establish the criteria for selection in the rehabilitation with removable dentures and dental implants in patients with tumours in the head and neck and to enumerate the factors that may affect the prognosis of these kinds of rehabilitation.

PubMed, Medline, SciELO, Science Direct and Web of Science data bases will be consulted with a ten-year interval.

Key words: Implantology, Oral Cancer, removable dentures, radiotherapy, chemotherapy.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO.....	15
1. DOENÇA ONCOLÓGICA DA CABEÇA E PESCOÇO.....	15
1.1. Fatores de risco para a doença oncológica da cabeça e pescoço.....	18
1.2. Diagnóstico do cancro da cabeça e pescoço.....	19
2. TÉCNICAS DE TRATAMENTO- CIRURGIA, RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA	22
2.1. Radioterapia.....	22
2.1.1 Efeitos adversos da radioterapia e/ou quimioterapia	23
2.1.1.1 Dor orofacial	24
2.1.1.2 Mucosite.....	25
2.1.1.3 Disgeusia/Alteração do paladar	28
2.1.1.4 Disfagia	29
2.1.1.5 Infecções Orais	30
2.1.1.6 Eritema/Radiodermite	32
2.1.1.7 Cáries de radiação	33
2.1.1.8 Periodontite	35
2.1.1.9 Hipossalivação e Xerostomia	35
2.1.1.10 Trismus	39
2.1.1.11 Osteorradionecrose	41
2.2. Cirurgia	44
2.3. Quimioterapia	46
3. REABILITAÇÃO ORAL	47
3.1. Reabilitação Oral com recurso a técnicas fixas- Implantes e Próteses	
Implanto-Suportadas	52
3.1.1 Fatores de sucesso e insucesso na colocação de implantes.....	53

3.1.2	Momento para a colocação de implantes	59
3.1.3	Influência da dose de radiação na colocação de implantes.....	62
3.1.4	Influência da localização na colocação de implantes	64
3.1.5	Influência da Oxigenação Hiperbárica (HBO) na colocação de implantes	65
3.1.6	Prótese Implanto-Suportada.....	66
3.2.	Reabilitação Oral com recurso a técnicas removíveis- Próteses Removíveis.	68
4.	MAXILECTOMIA	69
5.	MANDILECTOMIA	71
6.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE PACIENTES PARA OS DIVERSOS TIPOS DE REABILITAÇÃO PROTÉTICA	74
III.	CONCLUSÃO.....	77
IV.	BIBLIOGRAFIA	79

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 -(A) Carcinoma oral da célula escamosa no lábio inferior; (B) Carcinoma oral da célula escamosa no ventre direito da língua.	16
Figura 2 - T4a Carcinoma das células escamosas no pavimento da boca, com invasão óssea. Massa exofítica e ulcerativa.....	16
Figura 3 - Carcinoma da cavidade oral no bordo esquerdo da língua, com relação com leucoplasia (mancha esbranquiçada).....	17
Figura 4 - Eritroplasia que afeta a gengiva, no vestíbulo do maxilar e a mucosa do lábio superior.....	18
Figura 5 - Carcinoma do lábio. (A,B)Ulceração e infiltração extensa com eritroleucoplasia no porção direita do lábio e mucosa labial.....	18
Figura 6 - Fatores de Risco para o cancro da cabeça e pescoço.	19
Figura 7 - Tipos de lesões de caracter agudo e crónico que atingem a cavidade oral durante e após a radioterapia.	24
Figura 8 – Mucosite oral.....	25
Figura 9 - Candidíase, tipo pseudomembranoso.....	31
Figura 10 - Reativação herpes simples, no lábio inferior.	32
Figura 11 – Cáries de radiação	33
Figura 12 - Ortopantomografia (seccionada), Cáries de rampante, após radioterapia..	33
Figura 13 - Trismus. Máxima abertura de boca, limitada a 9 mm numa paciente submetida a radioterapia da cabeça e pescoço.	39
Figura 14 - (A) O paciente apresentou dor e uma ferida que não cicatrizou no lado esquerdo da mandíbula. O paciente era tabagista ativo, sofria de cancro da faringe e foi submetido a radioterapia e quimioterapia. Clinicamente visualiza-se osso necrótico exposto, inflamação, edema e hipoestesia do nervo alveolar inferior; (B) Ortopantomografia revela fratura patológica da mandíbula.....	41
Figura 15 - Pacientes e situações que apresentam maior risco para o desenvolvimento de ORN	43
Figura 16 - Fatores de risco associados ao desenvolvimento de complicações após cirurgia.....	46
Figura 17 – Complicações orais provenientes da quimioterapia	47
Figura 18 - Princípios em que se baseia o processo de reabilitação oral.....	48
Figura 19 - Fatores que contribuem para o sucesso do tratamento.....	54
Figura 20 - Influência do momento da radiação para a colocação de implantes.....	61

Figura 21 - Influência da dose da radiação na colocação do implante.	64
Figura 22 - Paciente após reabilitação com prótese implanto-suportada. (A) Implantes colocados na mandíbula após reconstrução com retalho vascularizado; (B) Ortopantomografia com implantes osteointegrados; (C) Prótese Implanto-suportada.	67
Figura 23 - Implantes zigomáticos unilaterais, utilizados para apoiar um obturador maxilar..	70
Figura 24 - Hipóteses de reabilitação oral em pacientes totalmente e parcialmente edêntulos.	73
Figura 25 - Reabilitação protética pós-ressecção de um paciente com mandibulectomia marginal anterior. (a) Radiografia panorâmica pós-operatória, mostrando defeito de mandibulectomia marginal anterior. (b) Visão intraoral, mostrando enxerto de pele cicatrizada sobre a crista alveolar (c) Prótese de ressecção removível. (d) Prótese em posição na boca. .	74

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação T dos carcinomas da cavidade oral.....	21
--	----

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AJCC – Organização Mundial de Saúde

CCE – Carcinoma das Células Escamosas

IMRT- Radioterapia de intensidade modulada

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORN- Osteorradiocrose

RT- Radioterapia

I. INTRODUÇÃO

O cancro da cabeça e pescoço apresenta-se como um enorme problema a nível da saúde mundial, abrangendo todas as regiões e níveis socioeconómicos. É o sexto cancro mais comum em todo o mundo, apresentando um dos maiores rácios de mortalidade. Atualmente, corresponde em cerca de 1 em cada 7 mortes no mundo, relatando-se uma taxa de sobrevivência geralmente de 5 anos (Azul et al., 2014).

Os números ao nível global do cancro estão a crescer a um ritmo alarmante. Em 2030, esperam-se cerca de 21,7 milhões de novos casos e cerca de 13,0 milhões de mortes provocadas por esta doença. Comportamentos e estilos de vida associados ao desenvolvimento económico e social, como o tabagismo, o consumo de álcool, o sedentarismo e a má alimentação, são fatores que tendem a aumentar a sua prevalência (Azul et al., 2014).

Os Médicos Dentistas devem estar cada vez mais alerta para este tipo de paciente e para os efeitos causados por esta patologia, dado que os efeitos dos tratamentos podem causar diversas limitações funcionais e estéticas, afetando a qualidade de vida dos doentes. A gestão e planeamento destes casos apresentam inúmeras dificuldades, devido à complexidade anatómica inerente à região e das funções existentes na mesma, requerendo assim uma equipa multidisciplinar, desde o objetivo primário que será a excisão da malignidade, e consequente reabilitação das zonas afetadas (Buglione et al., 2016).

As taxas de sobrevivência de muitos dos cancros da cabeça e pescoço têm aumentado, devido ao tratamento de radioterapia (associado ou não com a cirurgia e quimioterapia). No entanto, devido a estes tratamentos existem várias complicações nas áreas irradiadas. Estas manifestam-se durante ou depois de completar o tratamento, afetando significativamente a qualidade de vida dos doentes oncológicos (Epstein et al., 2012).

A reabilitação oral é considerada um dos maiores desafios em pacientes oncológicos e cabe aos profissionais que acompanham o paciente oferecer a melhor hipótese de tratamento possível (Petrovic et al., 2018). As próteses convencionais apresentam uma reduzida taxa de sucesso em pacientes irradiados. Pelo contrário, os implantes dentários surgem como a melhor opção para melhorar significativamente a estética e função oral, restabelecendo o conforto e confiança

dos pacientes, substituindo as peças dentárias ou reconstruindo as deformidades na cavidade oral (Anderson et al., 2013; Jawad et al., 2015).

Ainda que exista uma taxa considerável de sucesso com a colocação de implantes dentários, há fatores que condicionam a sua sobrevivência e osteointegração, porém continua a surgir diversas dúvidas entre os profissionais de saúde e mais estudos devem ser realizados (Tanaka et al., 2013).

As próteses implanto-suportadas também são consideradas uma solução eficaz, quando a estrutura óssea e o estado periodontal se apresentam favoráveis, porém existem limitações a nível sistémico e financeiro, contraindicando este tipo de reabilitação protética. Deste modo, a utilização das próteses removíveis convencionais mostram-se uma ótima opção para diversos pacientes (Pompa, 2015).

Esta dissertação tem como objetivos fornecer uma visão do papel do Médico Dentista no acompanhamento dos pacientes com Cancro da cabeça e pescoço, desde o diagnóstico até à sua reabilitação final. Pretende demonstrar quais as opções de reabilitação oral existentes, tendo em conta as vantagens, taxas de sobrevivência, limitações e evidenciar os fatores que condicionam o sucesso e insucesso das diversas opções reabilitadoras. Além disso, pretende-se apresentar quais os efeitos adversos das diversas formas de tratamento, radioterapia, quimioterapia e cirurgia, e como se relacionam com a redução da qualidade de vida dos pacientes.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Doença Oncológica da Cabeça e Pescoço

O Cancro da cabeça e pescoço é uma doença com uma grande incidência a nível da saúde mundial (Singh & Chaturvedi, 2018). É ainda pouco conhecida por parte dos profissionais de saúde não especializados e que corresponde a 3% dos cancros em geral, sendo considerado a sexta neoplasia maligna mais comum em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento (Araya, 2018; Dhanuthai et al., 2018; Sarode et al., 2020).

Em todo o mundo estão previstos cerca de 405.000 novos casos por ano, sendo os países com taxas mais elevadas o Sri Lanka, Índia, Paquistão, Bangladesh, Hungria e França. Na União Europeia é estimado cerca de 66.650 novos casos a cada ano (Montero & Patel, 2015).

O cancro oral é mais comum no sexo masculino (proporção de 2:1 homens/mulheres) e ocorre normalmente após a 5ª década de vida, embora esta discrepância entre os sexos esteja a diminuir gradualmente ao longo dos últimos anos (Montero & Patel, 2015).

Apesar dos grandes desenvolvimentos e avanços em relação ao diagnóstico e terapias do cancro, a taxa de sobrevivência em 5 anos permanece em cerca de 50 a 55% nas últimas décadas, sendo que, pode variar entre 30% nas lesões posteriores com diagnóstico tardio e mais de 80% para o cancro do lábio (Wong & Wiesenfeld, 2018).

A região da cabeça e pescoço possui múltiplas regiões anatómicas que podem ser afetadas pelo aparecimento de um tumor, entre as quais está a cavidade oral composta pelos lábios, dois terços anteriores da língua, a mucosa oral, pavimento da boca, gengivas, trígono retromolar e palato duro (Araya, 2018).

O carcinoma das células escamosas (CCE) (Fig.1 e 2), de acordo com o tipo histológico, constitui cerca de 90% destas neoplasias malignas, contudo existe outros tipos de cancros orais, como malignidades das glândulas salivares, sarcomas, tumores odontogénicos malignos, melanomas e linfomas representando menos de 10% dos cancros da cavidade oral (Montero & Patel, 2015; Wong & Wiesenfeld, 2018).

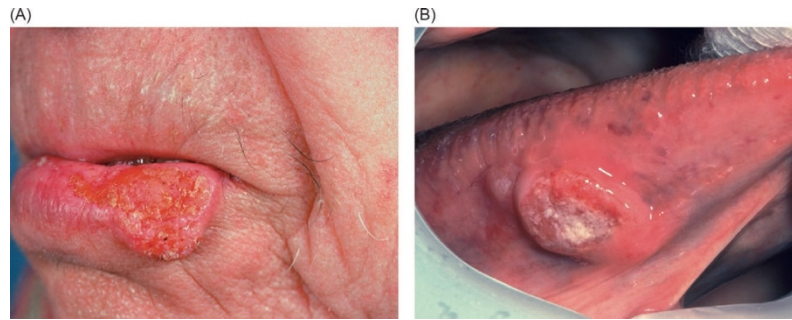


Figura 1– (A) Carcinoma oral da célula escamosa no lábio inferior; (B) Carcinoma oral da célula escamosa no ventre direito da língua. Fonte de Jacobs et al., 2018.



Figura 2 – T4a Carcinoma das células escamosas no pavimento da boca, com invasão óssea. Massa exofítica e ulcerativa. Fonte de Jacobs et al., 2018.

A Organiza o Mundial de Saúde (OMS) definiu duas patologias como lesões potencialmente malignas, a leucoplasia e a eritroplasia, e condi es ou situa es pré-malignas, um conjunto de patologias que poderiam evoluir para cancro. Incluem-se neste grupo de patologias, a candidíase cr nica, o líquen plano, o lúpus eritematoso discóide, a sífilis terciária, a fibrose submucosa, a disqueratose cong nita e a leucoplasia displásica (El-Naggar et al., 2017).

Leucoplasia (Fig.3)   um termo clínico definido como “mancha ou placa branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente como outra doença”.   assim, um diagnóstico de exclusão e sem características histológicas específicas. Existem lesões brancas que, pelo diagnóstico, não devem ser incluídas na designa o de leucoplasia, como por exemplo, o líquen plano, a candidíase, as lesões de hiperqueratose por trauma, o leucoedema e a estomatite nicotínica (Azul et al., 2014; Montero & Patel, 2015).



Figura 3 –Carcinoma da cavidade oral no bordo esquerdo da língua, com relação com leucoplasia (mancha esbranquiçada). Fonte de Araya, 2018.

A sua etiologia é desconhecida, mas está normalmente associada ao tabagismo e ingestão de álcool, sendo a mesma seis vezes mais prevalente em fumadores do que em não fumadores. Clinicamente, podem ser divididas em lesões homogéneas ou não homogéneas, sendo que as lesões leucoplásicas homogéneas são caracterizadas pela sua uniformidade, espessura fina e coloração idêntica, pelo contrário lesões não homogéneas possuem um aspecto irregular, designando-se eritroleucoplasias. São as lesões potencialmente malignas mais frequentes na cavidade oral, sendo a sua prevalência entre 1,2% a 5%. A taxa anual de transformação maligna da leucoplasia é de aproximadamente 1% (Kaur, 2019).

A eritroplasia (Fig.4) refere-se a uma mancha ou placa vermelha com textura macia e aveludada, que não pode ser caracterizada clínica ou patologicamente como sendo causada por qualquer outra condição. Surge preferencialmente no palato mole e trígono retromolar, pavimento da boca e bordo da língua. Estas lesões são mais raras comparadas com as leucoplasias, porém a excisão cirúrgica é recomendada nestas situações, uma vez que, apresentam maior potencial de malignidade que a leucoplasia e estão comumente associadas a displasias e carcinomas *in situ*. Pode apresentar-se com aspeto homogéneo ou heterogéneo (Fig.5) (eritroleucoplasia) (Azul et al., 2014; Kaur, 2019; Montero & Patel, 2015).



Figura 4– Eritroplasia que afeta a gengiva, no vestíbulo do maxilar e a mucosa do lábio superior.
Fonte Ojeda et al., 2020.

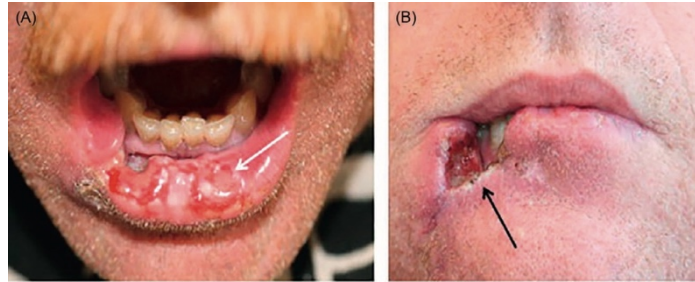


Figura 5 – Carcinoma do lábio. (A, B) Ulceração e infiltração extensa com eritroleucoplasia na porção direita do lábio e mucosa labial. Fonte de Jacobs et al., 2018.

1.1. Fatores de risco para a doença oncológica da cabeça e pescoço

O tabagismo e a ingestão de álcool (Fig.6) são considerados os principais fatores de risco para o desenvolvimento de cancro oral, presentes em aproximadamente 90% dos casos. O álcool e o tabaco parecem apresentar um efeito sinérgico na etiologia do cancro da cavidade oral e orofaríngeo (Dhanuthai et al., 2018; Wong & Wiesenfeld, 2018).

O risco de desenvolver cancro oral é aproximadamente de 2.13 vezes superior em fumadores comparando com pacientes não fumadores. Este risco pode ser reduzido após a cessação tabágica, mas não totalmente (30% nos primeiros 9 anos e 50% por mais de 9 anos). Uma diminuição da incidência do cancro da cavidade oral foi relatada nos últimos 15 anos, amplamente atribuído a uma redução no uso de tabaco. Estudos demonstraram uma relação clara de resposta à dose, frequência, duração e número cigarros/ano (Montero & Patel, 2015).

Além dos efeitos carcinogénicos do tabaco, vários estudos demonstraram efeitos negativos numa variedade de resultados relacionados com o tratamento de fumadores com cancro da cabeça e pescoço. Incluindo-se a eficácia da radiação, dos resultados cirúrgicos e complicações a nível da ferida, similarmente pode afetar a cicatrização e

resultados cirúrgicos mais agudos (Hatcher et al., 2016).

O álcool (etanol) pode atuar como fator de risco local e sistêmico, uma vez que, existe um aumento da permeabilidade da mucosa oral, dissolvendo componentes lipídicos do epitélio, causando atrofia epitelial e interferência na síntese e reparo do DNA; também apresenta genotoxicidade e efeitos mutagênicos, causando diminuição do fluxo salivar; afeta a capacidade do fígado de lidar com compostos tóxicos ou potencialmente carcinogênicos e a sua ingestão crônica está associada a um comprometimento da imunidade inata e adquirida, resultando num aumento da suscetibilidade a infecções e neoplasias (Hatcher et al., 2016).

Além disso, uma variedade de fatores de risco suspeitos (Fig.6), como higiene oral deficiente, infecção viral, exposição ocupacional, desnutrição, bem como dietas pobres em frutas e vegetais e fatores genéticos, foram propostos para o desenvolvimento do cancro oral (Dhanuthai et al., 2018; Kumar et al., 2016; Montero & Patel, 2015).

O vírus do papiloma humano, HPV-16 em particular, tem sido indicado como um agente etiológico para o desenvolvimento de um subconjunto de carcinoma das células escamosas, especialmente na base da língua e amígdalas, em indivíduos mais jovens em comparação com a contraparte HPV-negativa, afetando uma latência de 10 a 30 anos após a exposição ao sexo oral (Chow, 2020; Rivera, 2015).

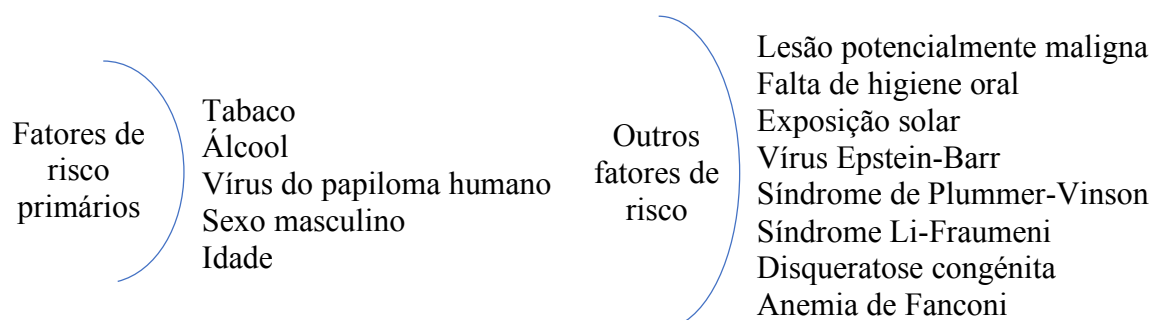


Figura 6- Fatores de Risco para o Cancro da cabeça e pescoço. Adaptado de Rettig (2015).

1.2. Diagnóstico do Cancro da cabeça e pescoço

As características anatómicas da cavidade oral permitem um fácil acesso e visão direta de lesões, tanto por parte dos pacientes como profissionais de saúde. A deteção precoce

por parte dos clínicos e o autoexame realizado pelos pacientes são as principais ferramentas no diagnóstico (Che et al., 2016).

Geralmente o fator que mais contribui para o atraso do início do tratamento, reforçando o prognóstico, é relacionado com o paciente (Grafton-Clarke, Chen & Wilcock, 2019). O diagnóstico retardado leva a um aumento do tamanho do tumor e até mesmo favorecer a sua metastização, obrigando a tratamentos mais extensos e menos conservadores, agravando deste modo o prognóstico do paciente (Yan, 2018).

Um correto exame deve incluir a observação, palpação da região cervical, palpação de lesões suspeitas na cavidade oral e também da língua (Araya, 2018).

Mudanças na coloração, da textura e brilho da mucosa oral, que se manifestem clinicamente como presença de manchas e pontos brancos (leucoplasia) ou avermelhados (eritroplasia), superfícies opacas com ou sem fissuras, leucoplasias com fendas, áreas ulcerativas superiores a 14 dias de evolução, lesões nodulares dolorosas, massas detetadas na palpação ou associadas a alterações na mobilidade da língua e perda de dentes em alvéolos em processos de cicatrização, devem ser considerados por parte dos profissionais de saúde (Araya, 2018).

Recorrentemente o diagnóstico é sobretudo clínico, contudo a biópsia acompanhada com estudo histológico é o “*goal standart*” para o diagnóstico de cancro oral e lesões potencialmente malignas, permitindo a confirmação das hipóteses clínicas e descartar outros diagnósticos diferenciais de úlceras (Ojeda et al, 2020; Wong & Wiesenfeld, 2018).

Em combinação com a confirmação do diagnóstico histológico, o paciente deve ser submetido a estudos imagiológicos, que permitam avaliar o compromisso local na região cervical e o possível compromisso metastático. Para este estudo são utilizados: a tomografia computadorizada (CT) com contraste nas regiões maxilofacial, cervical e tórax; ressonância magnética (MRI), para avaliar o compromisso a nível do canal mandibular e do espaço mastigatório; ultrassons (US); Tomografia Computorizada por Emissão de Protões (PET CT), que permitem um adequado seguimento da evolução de metástases (Araya, 2018; Jacobs et al., 2018; Montero & Patel, 2015).

No diagnóstico, é fundamental a determinação do estágio do tumor, de forma a determinar a abordagem terapêutica mais apropriada para o paciente (Araya, 2018; Jacobs et al., 2018; Montero & Patel, 2015).

A sobrevivência do paciente e consequente prognóstico depende de vários fatores, como: a localização da neoplasia, estágio do tumor, a possibilidade do mesmo se ter desenvolvido em associação à infecção pelo HPV, entre outras possibilidades individuais envolvendo cada paciente (Rettig, 2015).

O sistema utilizado (Tabela 1) para indicar o prognóstico e guiar os profissionais de saúde para as diversas opções de tratamento é o *America Joint Committee on Cancer* (AJCC).

TX	O tumor primário não pode ser avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 2 cm e com uma profundidade de invasão ≤ 5 mm
T2	Tumor ≤ 2 cm; profundidade de invasão > 5 mm ou Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm com profundidade de invasão ≤ 10 mm
T3	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm com profundidade de invasão > 10 mm ou tumor > 4 cm com profundidade de invasão ≤ 10 mm
T4a	Doença local moderadamente avançada tumor > 4 cm com profundidade de invasão > 10 mm ou invasão de estruturas adjacentes cortical óssea, seio maxilar ou pele da face
T4b	Doença local muito avançada, o tumor invade o espaço mastigatório, músculos pterigóideos ou a base do crânio e/ou envolve a artéria carótida interna

Tabela 1 – Classificação T dos carcinomas da cavidade oral. Adaptado do Manual para o estágio TNM 8ª edição.

Consultas regulares no médico dentista são essenciais na detecção precoce de lesões potencialmente malignas e ainda numa fase assintomática, porém os pacientes demoram, em média, 2 a 5 meses para consultar um profissional de saúde (Gigliotti et al., 2019; Gupta et al., 2019).

2. Técnicas de tratamento – Cirurgia, radioterapia e quimioterapia

O tratamento do paciente inicia-se no momento do diagnóstico, com especial atenção para otimizar a saúde sistémica, nutrição, avaliação do risco perioperatório, muitas vezes relacionado com a função cardiovascular e pulmonar, e obtenção de consentimento para o tratamento (Wong & Wiesenfeld, 2018). A avaliação por uma equipa multidisciplinar é de extrema importância para a escolha do tratamento, pois este difere de acordo com o estágio da doença, localização anatômica e acessibilidade cirúrgica (Eskander et al., 2014).

Os objetivos do tratamento para o cancro oral incluem a erradicação da malignidade, preservação ou restauração da forma e função, evitando ou minimizando as sequelas do tratamento ou tumores secundários. Múltiplas técnicas existem para o tratamento de cancros da cabeça e pescoço incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e a combinação destes três métodos (Santos et al., 2015).

Estádios iniciais de cancro da cavidade oral são geralmente controlados com tratamento local único, consistindo em cirurgia ou radioterapia. Pelo contrário, para pacientes com cancros orais localizados avançados além da cirurgia inicial deve seguir-se por radioterapia adjuvante, associada ou não, a quimioterapia (Jacobs et al., 2018).

2.1. Radioterapia

A radioterapia é frequentemente usada como uma terapia efetiva para este tipo de cancro, embora a decisão de tratamento esteja dependente do estágio e resultado histológico (Jacobs et al., 2018; Wong & Wiesenfeld, 2018). Trata-se nestes casos como um tratamento definitivo (único ou combinado com quimioterapia) ou como um tratamento adjuvante após a recessão cirúrgica destes tumores (Jacobs et al., 2018; Siddiqui & Movsas, 2017).

Para a doença localmente avançada, a radioterapia é frequentemente indicada como adjuvante após a intervenção cirúrgica inicial para melhorar a sobrevida. As abordagens de radioterapias contemporâneas incluem radioterapia com modulação de intensidade (IMRT) e terapia de prótons. Ambas as técnicas podem melhorar a proporção terapêutica

e a distribuição de dose tumoral, enquanto tentam minimizar os efeitos adversos da exposição à radiação colateral (Blanchard, 2018).

A radioterapia no cancro envolve o uso de radiação ionizante para destruir ou danificar as células cancerígenas (Wong & Wiesenfeld, 2018). Esta técnica em geral envolve doses totais de 66-70 Gy, aplicado em frações diárias durante 6 a 7 semanas (Lalla et al., 2010; Wong & Wiesenfeld, 2018).

Radioterapia como tratamento de primeira linha em associação ou não de quimioterapia não é comum, porém em certas situações poderá ocorrer, tais como: numa fase inicial da patologia, de forma a evitar a ablação causada pela cirurgia; em casos de neoplasias não ressecáveis; pacientes em que não é possível a realização de cirurgia ou que apresentem elevados riscos numa abordagem cirúrgica (Huang & Sullivan, 2013).

Desempenha um papel essencial do tratamento definitivo, pós-operatório e paliativo do Cancro da cabeça e pescoço, no entanto está associada a significantes efeitos adversos/secundários durante e após a conclusão da terapia. Náuseas, vômitos, diarreia, mucosite devido a infeções bacterianas e fúngicas, reações cutâneas, fibrose subcutânea, dor, trismus, xerostomia e cáries por radiação, perda/alteração das sensações gustativas, disfagia, rouquidão, dermatite, osteorradiationecrose, disfunção tiroidea associada à radiação, pigmentação pós-radioterapia, telangiectasia e rutura da artéria carótida são algumas das complicações associadas à radioterapia (Brennan et al., 2017).

2.1.1. Efeitos adversos da radioterapia e/ou quimioterapia

As complicações orais resultantes dos tratamentos de radioterapia podem durar meses até vários anos, e além disso a sua associação com outros métodos de terapias pode piorar os efeitos adversos existentes (Villanueva et al., 2014).

Os tecidos que envolvem a cavidade oral são sujeitos a lesões agudas ou crónicas (Fig.7), durante e após o tratamento de radioterapia dos pacientes:

Lesões de carácter agudo	Lesões de carácter crónico
Mucosite	Fibrose tecidual/Trismus
Alterações nas secreções orais	Disfunção das glândulas salivares
Infeções	Cáries
Dor	Doença Periododental
Alterações sensoriais	

Figura 7 – Tipos de lesões de carácter agudo e crónico que atingem a cavidade oral durante e após a radioterapia. Adaptado de Brennan et al., 2017 e Sroussi & Jessri, 2018.

2.1.1.1. Dor Orofacial

A dor orofacial pode ser causada pelo cancro em si ou pode estar relacionada com a terapia associada ao cancro (Epstein, 2012).

A incidência de dor orofacial varia amplamente dependendo da população de pacientes e do tipo de tratamento. Assim, para pacientes com cancro da cabeça e pescoço, 85% relatam dor orofacial no momento do diagnóstico (Epstein, 2012).

A dor secundária ao cancro oral pode ser causada por efeito de massa, pressão, ulceração, inflamação e invasão. A dor que ocorre durante e pós o tratamento pode ser devido aos seus efeitos agudos e/ou tardios (Epstein, 2012).

Em pacientes submetidos a RT, a causa mais comum e pungente de dor deve-se à degeneração das células da mucosa oral. Este dano tecidual vai dar origem a um processo inflamatório generalizado na cavidade oral, criando uma sensação de desconforto e ardor. Este estímulo doloroso pode-se agravar com a ingestão de alimentos picantes, salgados ou ácidos (Epstein, 2012).

É intuitivo que a cirurgia do cancro da cabeça e pescoço, resulte em dor pós-operatória aguda, exigindo o uso de analgésicos, incluindo opióides. Além disso espera-se que após a ressecção cirúrgica do tumor ocorra alívio da dor. A dor pós-operatória é caracterizada por uma dor nociceptiva que persiste por 1 a 2 meses e apresenta melhorias graduais ao

longo do tempo. No entanto, a cirurgia pode causar danos aos nervos, resultando em síndromes de dor crónica. Esta dor pós-operatória pode ser exacerbada nos casos de pacientes que realizam quimioterapia adjuvante (Epstein, 2012).

Aproximadamente 50% dos pacientes submetidos à ressecção óssea mandibular apresentam hiperalgesia regional ou alodínia, com dor persistente em até 90% dos pacientes (Epstein, 2012).

Os analgésicos opióides representam o principal medicamento para combater esta dor, no entanto, não fornecem alívio completo e muitos dos pacientes experienciam altos níveis de dor durante a terapia oncológica, essencialmente na cavidade oral e orofaringe, e além disso, também é frequente dor incidente e permanente (Epstein, 2012).

À medida que a dor se torna persistente é necessário aumentar a dose de opióides e os efeitos colaterais tornam-se uma preocupação crescente. Destes destacam-se a sedação, disforia, náusea e obstipação. Assim sendo, de acordo com a OMS deve passar-se de analgésicos tópicos e não opióides para a dose efetiva mais baixa de opióides fortes. A gestão da dor deve abordar tanto efeitos nociceptivos e neuropáticos, direcionando para a sua fisiopatologia (Von Gunten, 2011).

2.1.1.2. Mucosite

A mucosite (Fig.8) é um processo inflamatório da mucosa oral, resultando em dor e sensação de queimadura, com conseqüente comprometimento da ingestão oral em pacientes com cancro da cabeça e pescoço (Elad et al., 2017; Epstein, 2012; Lalla, 2010; Siddiqui & Movsas, 2017).



Figura 8 –Mucosite oral. Fonte de Elad et al., 2017

É um efeito colateral muito comum e é uma das reações agudas mais problemáticas, observando-se em cerca de 90% a 100% dos pacientes submetidos apenas à radioterapia ou associando também à quimioterapia (Siddiqui & Movsas, 2017). Comprovou-se que a quimioterapia concomitante aumenta o risco em aproximadamente 4 vezes em relação à radioterapia isolada e, além disso, doses cumulativas semanais de aproximadamente 10 Gy de radioterapia na mucosa apresenta maior risco de lesões (Elad et al., 2017; Siddiqui & Movsas, 2017).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite podem estar relacionados com o tumor, com o tratamento ou com o paciente (Epstein, 2012).

O risco e a severidade da mucosite estão relacionados com fatores como o tipo de radiação, dose diária, esquema de fracionamento, área e volume de tecido irradiado. Observa-se incidência aumentada para a mucosite em: pacientes com tumores primários da cavidade oral, orofaringe e nasofaringe; para aqueles que realizam quimioterapia concomitante; para aqueles em que a dose recebida é superior a 5000 cGy e aqueles que são tratados com fração de radiação alterada (hiperfracionamento) (Elad et al., 2017; Siddiqui & Movsas, 2017).

Em geral, os fatores relacionados ao tumor são mais proeminentes em pacientes com tumor da cabeça e pescoço que requerem grandes quantidades de radioterapia e naqueles com doenças malignas que levam à neutropenia (Epstein, 2012).

Os fatores relacionados com a radioterapia incluem o tamanho da fração, volume-área-diâmetro irradiado, tempo de tratamento e dose cumulativa. Em relação à quimioterapia, agentes antimetabólicos, citotóxicos e alquilantes resultam numa maior incidência e gravidade da mucosite (Epstein, 2012).

Existem diversos fatores relacionados com o paciente que contribuem para o desenvolvimento e que afetam a gravidade da mucosite, sendo eles: a idade e sexo; inadequada higiene oral; tabaco; ingestão de álcool; consumo de alimentos quentes e condimentados; microflora oral; função secretora da saliva; comorbilidades, como a síndrome da imunodeficiência adquirida, diabetes, doença renal; doença periodontal; fatores genéticos; estado nutricional. Além disso, o uso de aparelhos ortodônticos e a

omissão de fio dentário diariamente resultam num início precoce de mucosite (Epstein, 2012).

Esta complicação é mais frequente e severa na mucosa não queratinizada, atingindo principalmente o palato mole, mucosa jugal e bordos laterais da língua, no entanto, também pode surgir em áreas queratinizadas como a gengiva aderida, língua e palato duro (Epstein, 2012).

Medidas gerais devem ser consideradas para a redução da mucosite, como uma avaliação dentária cuidadosa; os pacientes devem ser aconselhados a não ingerir álcool, não fumar ou consumir alimentos ácidos ou picantes (Siddiqui & Movsas, 2017).

A mucosite induzida por radioterapia geralmente manifesta-se 2 a 3 semanas após o início do tratamento. Os sintomas iniciais incluem desconforto leve e sensação de queimadura com desenvolvimento de eritema da mucosa. Na 5ª semana de tratamentos poderá se observar um amplo eritema, ulceração na mucosa não queratinizada e formação de pseudomembranas fibrinosas. Estes estão associados a dor intensa, xerostomia, hipossalivação, disgeusia e disfagia, resultando em anorexia e dificuldade de fala. A xerostomia é o mais prevalente efeito tardio em radioterapia para este tipo de malignidade, mas também pode ser um componente inicial para a agudização da mucosite (Epstein, 2012).

A mucosite oral induzida por quimioterapia apresenta-se de 7 a 14 dias após o início da mesma e normalmente cicatriza algumas semanas após o término do tratamento (Lalla, 2010).

Após o término da radioterapia, inicia-se a cicatrização da mucosa e os sintomas diminuem de forma gradual. Para a maioria dos pacientes, as ulcerações apresentam melhorias significativas em 4 a 6 semanas (Epstein, 2012).

Os objetivos da gestão da mucosite é prevenir ou reduzir a gravidade da toxicidade e controlar os sintomas associados (Lalla, 2014). É fundamental prevenir a dor associada e melhorar o estado nutricional, hidratação e qualidade de vida dos pacientes para melhorar o prognóstico. Até então, não foi estabelecido um tratamento eficaz, porém a dor

relacionada com a mucosite deve ser tratada gradualmente com anestésicos tópicos, como lidocaína viscosa a 2%, colutório de cloridrato de benzamida, anti-inflamatórios, gabapentina, analgésicos opióides e terapia a laser de baixa intensidade (Menezes, 2014).

2.1.1.3. Disgeusia/Alteração do paladar

O ser humano tem a percepção do gosto devido a células especializadas do epitélio que revestem a cavidade oral e a porção superior do trato digestivo. Disgeusia refere-se ao paladar alterado ou à falta de paladar que é experienciado por pacientes submetidos à radioterapia aquando esta malignidade, devido à necrose do tecido, hemorragia e/ou feridas pós-cirúrgicas (Epstein, 2012; Siddiqui & Movsas, 2017).

A radioterapia resulta em distúrbios do paladar em 75% a 100% dos pacientes (Elad et al., 2017).

A quimioterapia pode afetar o paladar por estimulação direta do recetor do paladar devido à secreção na saliva ou via fluído da fenda gengival, sendo que os pacientes frequentemente descrevem um sabor metálico, e a alteração do sabor pode persistir após a eliminação do fármaco devido aos danos nas papilas gustativas (Epstein, 2012).

As causas comuns incluem fatores ambientais dentro da cavidade oral (infecções e higiene oral), intervenções cirúrgicas, fármacos, danos por radioterapia nas papilas gustativas e glândulas salivares (Siddiqui & Movsas, 2017).

A perda do paladar precede o desenvolvimento de mucosite ou xerostomia clinicamente significativa (Siddiqui & Movsas, 2017).

Geralmente inicia-se em torno de uma dose 10-16 Gy e o sabor é praticamente perdido por 24-30 Gy (Siddiqui & Movsas, 2017).

A combinação de efeitos de boca seca, alterações de paladar e dor devido à mucosite resulta numa redução da ingestão oral, fraqueza, mal-estar, desidratação, perda de peso e redução da qualidade de vida (Epstein, 2012).

Em pacientes que recebem quimioterapia concomitante, estes sintomas são ainda mais complicados, sendo que náuseas e vômitos são induzidos pela cisplatina (Epstein, 2012).

Após a RT, a sensibilidade ao paladar geralmente recupera-se em vários meses (8-12 semanas) após a resolução do dano à mucosa e/ou conclusão da radioterapia, no entanto, a sensibilidade ao paladar reduzida pode continuar indefinidamente, uma vez que, esta perda persistente do paladar pode ser causada por danos aos recetores gustativos e hipossalivação (Siddiqui & Movsas, 2017).

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) foi associada a uma recuperação mais rápida e consistente na alimentação, o que se pode refletir na recuperação da saliva e paladar (Epstein, 2012).

A gravidade da disgeusia está significativamente associada à dose recebida na cavidade oral e na língua anterior (Siddiqui & Movsas, 2017).

Minimizar a dose de radiação para a mucosa oral não envolvida e língua anterior, boa higiene oral, tratamento de infecções bacterianas ou fúngicas subjacentes, controle da xerostomia e mucosite e incentivo constante aos pacientes sobre dieta e gestão nutricional devem ser consideradas como medidas gerais para a redução dos efeitos da radioterapia e quimioterapia (Siddiqui & Movsas, 2017).

2.1.1.4. Disfagia

A disfagia induzida por radiação resulta da dificuldade e dor na mastigação e em engolir durante as fases oral, faríngea ou esofágica da deglutição (Siddiqui & Movsas, 2017).

Esta deve-se aos efeitos diretos da radiação sobre os músculos constritores da faringe, uma vez que, provoca atrofia e fibrose muscular e aos efeitos da xerostomia na formação do bolo alimentar, conseqüentemente irritando a mucosa provoca uma mastigação diminuída e dolorosa (Siddiqui & Movsas, 2017).

Pacientes com disfagia apresentam sinais e sintomas de dificuldade de engolir e aspira o, além disso, têm também podem ter um historial de pneumonia recorrente (Russi et al., 2012)

Queixas de comida aderida na garganta, mastiga o excessiva, regurgita o nasal, tosse ao engolir são considerados um conjunto de sintomas característicos desta complica o, “Sintomas desencadeadores de Murphy” (Elad et al, 2017).

O tipo e a severidade da disfagia dependem da extensão e localiza o do tumor, estruturas envolvidas e tipo de tratamento escolhido. A IMRT ao permitir a redu o da dose para os músculos constritores da faringe, resulta numa diminui o da incidência da disfagia (Feng, 2010).

2.1.1.5. Infec es Orais

Infec es orais são complica es precoces e/ou tardias relativamente comuns no tratamento do cancro, envolvendo tecidos orais. Em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia, cerca de 20% das infec es orais são originadas por bactérias, sendo as principais responsáveis bacilos Gram-negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*) e coccus Gram-positivos (*S. aureus*, *S.epidermidis* e *S pyogenes*) (Elad et al., 2017).

Infec es fúngicas são comuns em pacientes tratados com quimioterapia e radioterapia e afeta aproximadamente 38% dos pacientes, manifestando-se de diferentes formas: pseudomembranoso, eritematoso, queilite angular, glossite rombóide ou tipo hiperplásico. Os locais mais frequentes são: dorso da língua, palato, comissuras dos lábios e em menor extensão a mucosa bucal e labial (Elad et al., 2017).

- Candidíase Orofaríngea

Candidíase Orofaríngea (Fig.9)   comum durante o tratamento do cancro.   a maior causa de morbidade em pacientes com cancro da cabeça e pescoço e em pacientes que são mielossuprimidos e imunossuprimidos. Pode resultar em dor, disgeusia, anorexia, malnutri o e infec o esofágica levando a disfagia (Lalla et al., 2010).



Figura 9 – Candidíase, tipo pseudomembranoso. Fonte de Elad et al., 2017

Tratamentos locais são recomendados como terapia de primeira linha para formas suaves de candidíase. No contexto da terapia local, produtos que fornecem tempo de contacto prolongado e não adoçados com sacarose podem resultar na prevenção e considerados bem-sucedidos, com um baixo risco de complicações orais (Bensadoun et al., 2011).

Para pacientes mielossuprimidos, tornou-se como referência a prevenção com fluconazol. A incorporação de antifúngicos tópicos para profilaxia sistémica mostrou-se eficaz na redução da colonização oral (Epstein, 2012). Candidíase oral é frequentemente causada por *Candida albicans*, mas existe um aumento de casos reportados originados por *Candida krusei*, *Cronobacter dublinensis* e outras espécies que aumentam a resistência ao fluconazol também foram reconhecidas. Estes casos podem ser tratados com um aumento da dose, uma mudança no tratamento antifúngico e ainda com agentes tópicos. Anfotericina B e novas classes de antifúngicos, tais como, equinocandinas, podem ser usadas em pacientes com infeções resistentes. Existem outros organismos fúngicos que causam infeção da cabeça e no pescoço, mas menos comuns, como *Aspergillus*, *Mucorales* e *Histoplasma* (Epstein, 2012).

- Infeções Virais

Infeções virais são comuns em pacientes tratados com quimioterapia, sendo que o mais comum é o Herpes simplex (Fig.10) (Elad et al., 2017).



Figura 10– Reativação herpes simples, no lábio inferior. Fonte de Elad et al., 2017

Herpes vírus têm características gerais em comum: a infecção primária normalmente resulta em infecção latente nas glândulas salivares com o risco de reativação viral secundária. Infecção orofacial por Herpes vírus é como entre pacientes imunocomprometidos. Vírus Herpes simplex recorrentes 1 e 2 não foram associados a reativações em pacientes com este tipo de cancro após radioterapia (Epstein, 2012).

2.1.1.6. Eritema/Radiodermatite

As reações cutâneas induzidas por radiação são observadas até 95% dos pacientes (Russi et al., 2015).

Esta condição pode aparecer na forma de vermelhidão (eritema), dor ou sensação de queimadura na pele e descamação seca ou húmida (Russi et al., 2015).

O uso de radiação de megavoltagem de alta energia reduziu a taxa de reações cutâneas em comparação com o tratamento com cobalto. No entanto, o uso de técnicas de IMRT pode resultar no aumento da dose na pele devido à incidência tangencial de feixes na mesma (Siddiqui & Movsas, 2017).

As reações de radiação na pele geralmente são paralelas ao desenvolvimento da mucosite, começando por volta de 2 a 3 semanas de tratamento, aumentando até o máximo no final daquele e resolvendo-se gradualmente 2 a 3 semanas após a conclusão do mesmo (Siddiqui & Movsas, 2017).

Existem certas recomendações gerais que os pacientes devem seguir como: evitar cremes, colónias ou loções, exceto cremes hidratantes recomendados; usar roupas largas e

confortáveis de algodão; usar sabonetes suaves sem perfumes para a lavagem do rosto; usar panos macios (Sharp et al., 2013).

Fumar também foi identificado como fator de risco para o aumento de reações cutâneas (Sharp et al., 2013).

Em pacientes nos quais as reações cutâneas ainda persistem ou em progressão, uma pausa na radioterapia pode ser necessária para permitir que a pele cicatrize antes de progredir com a conclusão da terapia, embora isso deva ser minimizado tanto quanto possível (Siddiqui & Movsas, 2017).

2.1.1.7. Cáries de radiação

As cáries de radiação (cáries rompantes) (Figs. 11 e 12) referem-se a cáries dentárias ou fratura de dentes que pode ocorrer devido à radioterapia (Gupta et al., 2015). Esta apresenta-se como uma condição de rápida evolução e altamente destrutiva, que pode incluir a polpa dentária, resultando na perda das peças dentárias envolvidas, doença periodontal avançada ou osteorradionecrose (Elad et al., 2017).



Figura 11 –Cáries de radiação. Fonte de Elad et al., 2017.

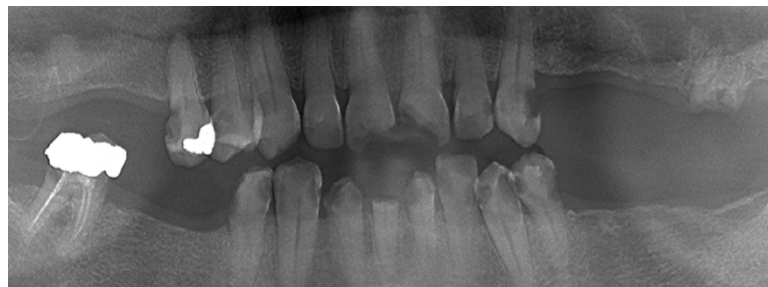


Figura 12 – Ortopantomografia (seccionada), Cáries de rampante, após radioterapia .Fonte de Elad et al., 2017.

A prevalência de cáries dentárias em pacientes com cancro é de 37,3%, 24% e 21,4% para pacientes tratados com quimioterapia, radioterapia e em combinação, respetivamente. Após a radioterapia, essa prevalência aumenta significativamente ao longo do tempo para 55% e 74% em 5 e 7 anos após o tratamento, respetivamente (Elad et al., 2017).

A radioterapia tem efeitos destrutivos diretos a nível da junção amelodentinária. Tipicamente desenvolve-se em fissuras e superfícies proximais e pode ser observada como descoloração na coroa dentária, no entanto, podem ser encontradas em toda a cavidade oral sem estarem obrigatoriamente adjacentes ao local irradiado (Devi & Singh, 2014).

Quando a hipossalivação está presente, as superfícies cervicais, as raízes e, em menor extensão as superfícies incisais tendem a ser envolvidas. Estas repercussões podem ser observadas em doses menores que 30 Gy e aumentam significativamente em doses maiores que 60 Gy (Siddiqui & Movsas, 2017).

Um dos principais fatores de risco é a xerostomia induzida por radioterapia. A composição da saliva altera-se devido à radiação recebida por parte das glândulas salivares, torna-se mais espessa e viscosa, o seu pH fica mais ácido (7,0 para 5,2), resultando na redução da capacidade tampão da saliva e esta torna-se mais cariogénica. Além disso, existe uma diminuição da capacidade tampão da saliva, pela redução da disponibilidade de substratos de esmalte (cálcio e fosfato), mudanças na microflora oral para microorganismos mais cariogénicos (*Streptococcus mutans*, espécies de *Lactobacillus* e *Candida*), tornando a placa bacteriana acidogénica e alterações na dieta (De Felice et al., 2014; Deng, 2015; Epstein, 2012; Freitas et al., 2011).

Esta condição pode aparecer nos primeiros 3 meses (3 a 12 semanas) após tratamento com radioterapia, logo as medidas preventivas são essenciais para minimizar as consequências a longo prazo, assim estas devem focar-se num bom tratamento pré-radioterapia, avaliação dentária frequente e cuidados pós terapia (Sroussi et al., 2017).

O cálcio, o fosfato e o flúor são necessários para a remineralização, mas se houver ausência ou redução da saliva não estimulada é fundamental fornecer estes minerais por meio de produtos de higiene oral. Em pacientes de alto risco, o cumprimento da prevenção

contínua é imprescindível através do uso de moldeiras de flúor (mínimo 5 dias por semana em aplicações de 5 minutos). No caso de baixa adesão, o flúor pode ser administrado através de vernizes de fluoreto de sódio neutro com escova de alta potência (1,1%), fluoreto estano ou vernizes de flúor (Elad et al., 2017).

A estratégia de prevenção requer além de uma boa higiene oral, o uso de agentes que diminuam a microflora cariogénica, incluindo clorhexidina, flúor e xilitol (Beech et al., 2014).

Muitos dos pacientes necessitam da ingestão de bebidas com alto teor calórico, o que leva ao aumento do risco de cárie, sendo a melhor sugestão o consumo destes líquidos às refeições, acrescentando a necessidade de uma higiene oral eficaz para reduzir a flora bacteriana cariogénica e reduzir a exposição dos dentes à sacarose contida nesses produtos. A dieta também é um fator a ter em conta, uma vez que, alimentos à base de leite devem ser preferidos, pois diminuem o risco de cárie, enquanto açúcares simples que aumentam o risco de cárie, devem ser evitados (Epstein, 2012).

2.1.1.8. Periodontite

A periodontite caracteriza-se pela perda de tecido de suporte do dente e, quando não se encontra controlada, poderá levar à extração dentária. Nestes pacientes, extrações dentárias tornam-se um risco de desenvolvimento de osteorradionecrose, consequentemente todos os tratamentos necessários deverão realizar-se previamente aos tratamentos oncológicos (Sroussi & Jessri, 2018).

2.1.1.9. Hiposalivação e Xerostomia

As consequências a longo prazo mais relevantes em radioterapia em pacientes com esta patologia são a hipofunção das glândulas salivares e a sensação de boca seca (xerostomia) (Elad et al., 2017; Jawad et al., 2015; Jensen et al., 2019).

A saliva desempenha uma série de funções críticas na homeostase do ecossistema oral, na orofaringe e laringe e nas funções da fala e deglutição. Este componente fundamental reduz o risco de trauma da mucosa e promove a sua cura da mucosa danificada por meio

de fatores de crescimento. Contém fatores antimicrobianos, que são ativos contra diversas bactérias e fungos, e protege o pH oral, via bicarbonato e fosfato. Uma das funções mais significativas da saliva é fornecer os substratos necessários de cálcio e fosfato para a integridade do esmalte dentário (Epstein, 2012). Além disso, a saliva tem um papel crucial nas funções gastrointestinais, incluindo a percepção do paladar, a formação e transporte do bolo alimentar, na mastigação, deglutição e fala, assim como na lubrificação da mucosa orofaríngea e esofágica (Dawes et al., 2015).

A saliva diminuída resulta no risco de desmineralização dentária, cárie, e aumenta o risco de outras infecções orais, como candidíase. Além disso, também pode levar a mucosite, fissuras na língua, disfagia, dificuldade na fala, halitose, dor, incapacidade na retenção de próteses e dificuldade na mastigação e deglutição, culminando numa diminuição de qualidade de vida (Buglione et al., 2016; Jensen et al., 2019).

Xerostomia é a queixa subjetiva de boca seca, que geralmente reflete uma diminuição da presença de saliva e a sua prevalência é de 73,5% a 93%, entre pacientes que realizam radioterapia (Buglione et al., 2016; Epstein, 2012; Siddiqui & Movsas, 2017). Hipofunção das glândulas salivares é a diminuição da secreção salivar e é considerado patológico quando o volume de saliva não estimulada é igual ou inferior a 0,1 mL/min e 0,5 mL/min para fluxo salivar estimulado. Hiposalivação nem sempre está relacionada com a percepção de boca seca (Jensen et al., 2010).

O tecido salivar é sensível à radioterapia e doses cumulativas superiores a 30 Gy podem causar disfunção permanente da glândula salivar. A radioterapia causa xerostomia devido a danos indiretos aos elementos do tecido epitelial e conjuntivo da glândula, incluindo os vasos sanguíneos e nervos, ou danos diretos aos ácinos e ductos salivares, sendo que todos afetam a produção e secreção de saliva (Lin et al., 2008)

RT apresenta um efeito dramático na função salivar quando as glândulas encontram-se dentro do campo que sofre irradiação. Os ácinos serosos são inicialmente mais sensíveis à RT, resultando na diminuição do volume salivar e no aumento da sua viscosidade. Contudo, com o seguimento da terapia os ácinos mucinosos são igualmente prejudicados (Epstein, 2012).

O grau de destruição das glândulas salivares e o potencial de recuperação depende do volume da glândula irradiada, da dose de radiação e da capacidade das células sobreviventes se repovoarem (Murphy et al., 2010).

Xerostomia é um sintoma agudo que se manifesta após a segunda semana de radioterapia e persiste como efeito colateral subagudo e tardio do tratamento (Jawad et al., 2015). A função da glândula salivar pode recuperar vários meses após a conclusão do tratamento, no entanto, os danos são normalmente irreversíveis e os efeitos tardios da xerostomia são comumente observados nos pacientes (Murphy et al., 2010).

A prevenção dos danos nas glândulas salivares é um dos aspectos mais importantes para lidar com a xerostomia, sendo que várias abordagens têm sido avaliadas, como radioterapia modulada, agentes farmacológicos e procedimentos cirúrgicos (Epstein, 2012).

Radioterapia de intensidade modulada é um importante avanço em relação à radioterapia convencional, uma vez que, permite uma entrega mais precisa de dosagem de radiação específica, existindo uma maior preservação dos tecidos sãos circundantes e tem o potencial de minimizar a gravidade da hipofunção das glândulas salivares e xerostomia (Gupta et al., 2015; Vissink et al., 2015).

Alguns estudos concluíram que o uso de amifostina resulta numa diminuição clinicamente significativa em xerostomia durante e após radioterapia (Epstein, 2012; Riley et al., 2017).

O foco na prevenção através de medidas para a saúde oral é essencial e envolve vários elementos-chave. Se a xerostomia for exacerbada pela medicação, tais como ansiolíticos, antidepressivos, anti-hipertensores ou analgésicos opióides, as doses devem ser reduzidas abaixo do limite que leva à secura oral, se possível. As próteses dentárias devem estar bem ajustadas e não devem ser utilizadas durante a noite, de forma a evitar a irritação da mucosa. Além disso é essencial encorajar a ingestão de água, de forma a manter a hidratação constante (Epstein, 2012; Riley et al., 2017).

Os pacientes devem praticar uma dieta baixa em açúcares, evitar refrigerantes, snacks entre as refeições e o consumo de cafeína, uma vez que, provoca a redução da produção de saliva, além disso devem evitar alimentos ácidos e picantes (Friedman & Isfeld, 2010).

A cessação tabágica deve ser fortemente aconselhada (Friedman & Isfeld, 2010).

Em pacientes com função salivar residual, estimulação com agentes, tais como pastilhas isentas de açúcar e sialogogos devem ser considerados. Além disso, para fornecer conforto oral, estimulação da função residual aumenta a secreção fisiológica da saliva, apresentando efeitos benéficos na função e saúde oral (Epstein, 2012).

Pilocarpina, um muscarínico não seletivo e um fraco agonista beta-adernérgico, foi o primeiro fármaco aprovado, mostrando um aumento dos níveis de fluído salivar, no entanto existem resultados contraditórios reportados na administração deste fármaco durante a radioterapia como agente preventivo. Alguns resultados apresentados num estudo anterior mostram que o efeito benéfico da pilocarpina depende da dose de radiação distribuída na glândula parótida e indicou que quando a dose médica cumulativa da parótida excede os 40 Gy, a pilocarpina pode poupar a taxa de fluxo da parótida e reduzir a xerostomia; esta proteção é estatisticamente significativa após 12 meses (Epstein, 2012; Jensen et al., 2019). Os possíveis efeitos da pilocarpina na função das glândulas salivares pode ser explicado pelo facto de estes causarem a depleção de glândulas secretoras em células serosas, reduzindo assim a extensão do dano induzido por radiação (Epstein, 2012).

50% dos pacientes pós-radioterapia experimentam melhoria da xerostomia com administração de pilocarpina oral, e também aumenta as taxas de fluxo salivar e parótida total e a secreção palatina mucosa. O efeito máximo é obtido com tratamento contínuo por mais de 8 semanas com doses superiores a 2,5 mg três vezes ao dia (Cheng et al., 2016).

Outros fármacos também foram reportados como significantes no tratamento da hipofunção das glândulas salivares induzida por radiação e xerostomia, incluindo a cevimelina e o betanecol (Epstein, 2012).

Cevimelina é um análogo seletivo de acetilcolina recetor muscarínico M3, que quando administrado oralmente numa dose de 30 mg, 3 vezes ao dia, mostrou o aumento do fluído salivar não estimulado (Epstein, 2012).

Os substitutos salivares são principalmente úteis em pacientes que não respondem à estimulação farmacológica, gustativa ou mastigatória. Vários substitutos de saliva com constituintes semelhantes às propriedades físicas das glicoproteínas e componentes antibacterianos da saliva foram desenvolvidos e estão disponíveis na forma de gel hidratante, colutórios ou sprays (Vissink et al., 2010).

Uma higiene oral meticulosa incluindo escovagem (2 vezes ao dia) e uso de fio dentário irá prevenir a infeção e apoia a integridade dentária (Epstein, 2012).

Atualmente, não há opção de tratamento clínico para restauração das glândulas salivares perdidas devido à irradiação. No entanto, abordagens promissoras, como terapia genética, transferência de células-tronco e agentes farmacológicos, visam recuperar a função após a radioterapia (Lalla et al,2010).

2.1.1.10. Trismus

Trismus (Fig.13) é a incapacidade de abrir a boca normalmente, devido a uma diminuição na amplitude de movimento dos músculos mastigatórios de menos de 40 mm ou menos de 20mm, podendo resultar da alta dosagem de exposição de radiação na zona da cabeça e do pescoço, incluindo os músculos Masseter e Pterigoideus. Sendo que alguns autores consideraram doses superiores a 70 Gy as mais prováveis da causa desta situação (Buglione., 2016; Epstein, 2012; Jawad et al., 2015; Van der Geer et al., 2019; Zecha et al, 2016).



Figura 13 –Trismus. Máxima abertura de boca, limitada a 9 mm numa paciente submetida a radioterapia da cabeça e pescoço. Fonte de Villa & Akintoye, 2017.

Esta situa o também pode ocorrer após cirurgia da cabeça e do pescoço combinado com radioterapia e/ou quimioterapia, sendo a sua prevalência estimada de 25% após radioterapia convencional, 5% após radioterapia modulada e 31% após quimioterapia (Sroussi et al, 2017).

O trismus devido a radioterapia normalmente desenvolve-se após 3-6 meses desta modalidade, associado a fibrose e frequentemente torna-se um problema a longo prazo (Zecha et al., 2016).

Pacientes com trismus comumente experienciam dificuldades em atividades da vida diária, prejudicando a sua qualidade de vida, como comer, beber, rir e beijar, além disso o acesso   cavidade oral   restrito, a entuba o, os tratamentos dentários e o seguimento oncológico pode tornar-se mais complicado (Lambade et al., 2013; Sroussi et al., 2017; Van der Geer et al., 2019).

A percentagem de trismus em pacientes com cancro na cabeça e pescoço que foi reportado na literatura varia entre 6% e 86% e uma das razões para este amplo intervalo de valores   a falta de cr terios uniformes para o seu diagnóstico (Buglione, 2016; Sroussi et al, 2017).

Interven es precoces podem ajudar a prevenir ou minimizar as consequências da fibrose induzida por radioterapia (Epstein, 2012; Van der Geer et al., 2019).

Dispositivos de movimento contínuo têm demonstrado eficácia e devem ser fornecidos como protocolos preventivos, pois uma vez estabelecido, os trismus são de difícil controlo (Epstein, 2012).

Exercícios ativos e passivos, como a fisioterapia, devem ser iniciados assim que possível após os procedimentos cirúrgicos, quando a fibrose pós tratamento afeta a amplitude de movimento da mandíbula, e durante a radioterapia da cabeça e pescoço quando os músculos Pterig ides estão includos nessa  rea (Buglione, 2016; Epstein, 2012).

Uma vez estabelecida, a fibrose que causa esta restri o   difícil de mobilizar. A pentoxifilina e a Vitamina E foram consideradas na preven o de trismus e a toxina

botulínica foi discutida no tratamento de trismus já estabelecido (Buglione, 2016; Epstein, 2012; Sroussi et al, 2017).

2.1.1.11. Osteorradição

A osteorradição (Fig.14) dos maxilares é uma lesão retardada causada pela falha na cicatrização óssea após radioterapia da cabeça e do pescoço, sendo que ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes e afeta normalmente pacientes com idade superior a 55 anos (Zecha et al., 2016).

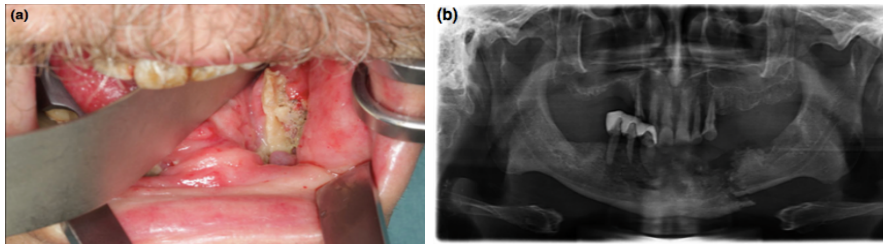


Figura 14 – (A) O paciente apresentou dor e uma ferida que não cicatrizou no lado esquerdo da mandíbula. O paciente era tabagista ativo, sofria de cancro da faringe e foi submetido a radioterapia e quimioterapia. Clinicamente visualiza-se osso necrótico exposto, inflamação, edema e hipoestesia do nervo alveolar inferior; (B) Ortopantomografia revela fratura patológica da mandíbula. Fonte de Chronopoulos et al., 2017

É definida como uma condição em que o osso irradiado se torna exposto através de uma ferida na pele ou mucosa subjacente e persiste sem cicatrizar por 3 a 6 meses, podendo observar-se dentro dos primeiros 3 anos após o final do tratamento (Chronopoulos et al., 2017; Jawad et al., 2015; Kojima et al., 2017). Esta exposição óssea pode ocorrer na ausência de recorrência do tumor, necrose tumoral durante a radioterapia ou doença metastática (Sathasivan et al., 2017; Siddiqui & Movsas, 2017).

A ORN é o resultado de uma soma de fatores: hipóxia, hipovascularização e hipocelularização dos tecidos e altas doses de radiação (Maharjan et al., 2017; Santos et al., 2015; Sroussi et al., 2017).

Normalmente afeta a mandíbula, com uma incidência de 2,6% a 15%, no entanto, também foram reportados casos na maxila, osso hióide e temporal. Na mandíbula, a região pré-molar, molar e retromolar são descritas como as mais vulneráveis, sendo que esta

vulnerabilidade está relacionada com o facto da zona posterior da mandíbula apresentar uma densidade óssea com um conteúdo mineral superior e assim uma maior dose de radiação absorvida (Sathasivan et al., 2017).

Lesões acompanhadas de tecido queratinizado aparentam apresentar um melhor prognóstico, enquanto aquelas envolvidas por osso cortical podem progredir para fratura patológica e fístula extra-oral ou oro-antral. Osteorradionecrose severa é debilitante e pode comprometer a qualidade de vida e o prognóstico funcional (Epstein, 2012; Sathasivan et al., 2017). Áreas de ulceração ou necróticas na pele ou mucosa também podem ser observadas com a exposição do osso necrosado (Chronopoulos et al., 2017).

Os sintomas podem incluir dor, mau hálito, disgeusia, disestesia ou anestesia, trismus, dificuldade na mastigação e deglutição ou na fala, formação de fístula, fraturas patológicas ou infeção local ou generalizada (Chronopoulos et al., 2017; Schweyen et al., 2017).

Os fatores de risco (Fig.15) estão associados às características do tumor, tratamento, higiene e hábitos do paciente (Kojima et al., 2017; Srooussi et al., 2017). A região do tumor primário influencia a quantidade e a localização da mandíbula exposta à radiação e demonstrou estar associada ao desenvolvimento da osteorradionecrose. ORN é mais prevalente em radioterapia posterior a tumores primários na área da língua, pavimento da boca, crista alveolar, trígono retromolar e amígdalas (Siddiqui & Movsas, 2017).

O risco de ORN é 4,7 vezes superior em pacientes com tumores em estádios avançados comparando com estádios iniciais (Siddiqui & Movsas, 2017).

O tratamento inicial do cancro relacionado com a ressecção cirúrgica, dose de radiação e quimioterapia influencia o desenvolvimento desta situação. Procedimentos cirúrgicos para o acesso ao tumor durante a cirurgia, incluindo a mandibulectomia marginal aumenta o risco de ORN (Elad et al., 2017).

O risco de ORN é observado em doses de radiação superiores a 60 Gy. Ainda existe alguma controvérsia no que se refere à influência da quimioterapia em relação ao desenvolvimento da ORN, sendo que alguns estudos reportam aumentos da incidência

quando a quimioterapia está combinada com a radioterapia, porém outros referem que não existem diferenças significativas quando a quimioterapia está incluída nos tratamentos (Elad et al., 2017).

Extrações dentárias (Fig.15) seguidas da radioterapia também foram estabelecidas como fatores predisponentes para a ORN. Pacientes com deficiente higiene oral apresentam 3,06 vezes maior probabilidade de não resolução da osteoradionecrose comparando com aqueles com uma adequada higiene oral. Comorbidades, como diabetes, doenças vasculares, ingestão excessiva de álcool e tabaco e o estado nutricional, podem aumentar o risco de osteonecrose (Elad et al., 2017).

Fatores de risco para o desenvolvimentos de ORN

Dose administrada superior a 60 Gy
 Trauma local (extração dentária, doença periodontal não controlada) após radioterapia
 Pacientes imunocomprometidos
 Pacientes malnutridos
 Proximidade da neoplasia ao osso
 Saúde oral
 Falta de higiene oral

Figura 15 – Pacientes e situações que apresentam maior risco para o desenvolvimento de ORN. Adaptado de Jawad et al., 2015.

A primeira abordagem para o tratamento desta situação é a prevenção, incluindo a evolução dentária e a realização de tratamentos prévios à radioterapia. Além disso, envolve a otimização da higiene oral, controlo da infeção utilizando clorhexidina e antibioterapia, suporte nutricional, remoção de tecido desvitalizado, controlo dos sintomas e redução das extrações dentárias (Migliorati et al., 2011).

Os tratamentos incluem terapias combinadas, inclusive antibióticos e corticosteróides, a oxigenoterapia hiperbárica, o desbridamento do tecido necrótico e a ressecção cirúrgica (mandibulectomia), seguida de reconstrução (Santos et al., 2015).

Foi demonstrado pela literatura que oxigénio hiperbárico oferece melhorias em 18% a 90% dos pacientes, sendo que este tratamento tem visado principalmente melhorar as

condi es de hipóxia local por meio da revasculariza o dos tecidos irradiados (Epstein, 2012; Santos et al., 2015; Siddiqui & Movsas.,2017).

Protocolos incluindo pentoxifilina, vitamina E e clodronato de sódio também foram sugeridos para a redu o da fibrose induzida por radioterapia e destrui o óssea, estimulando a osteog nese através da via antioxidante (Elad et al., 2017; Epstein, 2012; Siddiqui & Movsas, 2017).

Interven es cirúrgicas são necessárias em pacientes com ORN avançadas, fraturas pré-existentes, fístulas e aqueles cujo as terapias conservadoras não foram eficazes (Srooussi et al., 2017). Estes procedimentos incluem a ressec o do segmento envolvido na osteoradionecrose até ao osso viável seguido da reconstru o do osso e tecido usando enxertos, retalhos regionais e transferência microvascular de tecido livre (Siddiqui & Movsas.,2017).

ORN   um dos piores efeitos colaterais secundários da radioterapia na região da cabeça e do pescoço e pode ser uma complica o devastadora (Santos et al., 2015). Enquanto que os fatores predisponentes são evidentes, ainda decorre um debate sobre a melhor forma de definir e classificar o processo desta doença. Além disso, ainda   controverso o melhor protocolo de tratamento, especialmente com oxig nio hiperbárico (Sathasivan et al., 2017).

2.2. Cirurgia

Sempre que possível, a excisão cirúrgica continua a ser a terapia de escolha para tratar cancros da cavidade oral. A decisão de recorrer   cirurgia   influenciada pela localiza o do tumor e extensão da invasão local (Montero & Patel, 2015; Shanti & O'Malley, 2018).

O principal objetivo da cirurgia   assegurar a remo o completa do tumor, prevenir metástases e minimizar a morbidade dos tecidos, tendo em vista o funcionamento e qualidade de vida do paciente (Shetty & Vishal, 2018).

No caso de tumores avançados, a cirurgia resulta frequentemente em morbidade significativa e na necessidade de o paciente se submeter a uma cirurgia reconstrutiva e

terapia de reabilitação subsequentes. Pelo contrário, tumores em estágio inicial no lábio, pavimento da boca, porção anterior da língua e trígono retromolar são altamente curáveis por cirurgia (Ojeda et al, 2020).

O sucesso cirúrgico (Fig.16) é baseado na obtenção de uma margem livre de tumor de 5 mm ou mais (Chinn & Myers, 2015). Nos tumores malignos da cabeça e pescoço, à exceção do lábio, recomenda-se a eliminação do tumor com uma margem de segurança entre os 10 e 15 mm. Após a eliminação do tumor utiliza-se como parâmetro: o “status da margem cirúrgica”. Designa-se margem positiva aquela que se encontra a menos de 1 mm do tumor, uma margem média é aquela onde o tumor se encontra entre 1 a 5mm e, negativa onde o tumor invasivo encontra-se a pelo menos 5 mm (Shanti, 2017).

Geralmente é necessário a realização de quimioterapia adjuvante à cirurgia aquando a presença de margens positivas, além disso, uma margem média poderá indicar a necessidade de se efetuar radioterapia e, pelo contrário, quando existe uma margem negativa não é necessário qualquer tipo de procedimento adjuvante (Shanti, 2017).

Os efeitos colaterais da cirurgia incluem dificuldade na deglutição, mastigação, fala, dor nos nervos, xerostomia, alteração ou perda de sensações gustativas, ansiedade e depressão, desfiguração facial devido à perda de osso ou tecido e, movimento restrito ou perda de função no caso de esvaziamento cervical (Jacobs et al, 2018). Após cirurgia oncológica existe risco de infeção, que pode variar entre 3% a 41% (Cannon et al., 2017).

Fatores de risco associados ao desenvolvimento de complicações após cirurgia

Malnutrição
Idade avançada
Aumento significativo de peso
Tabaco
Hipotireoidismo
Anemia
Diabetes mellitus
Tratamentos prévios de radioterapia, com associação ou não de quimioterapia

Figura 16- Fatores de risco associados ao desenvolvimento de complicações após cirurgia. Adaptado de Cannon et al., 2017.

Terapia a laser, cirurgia robótica transoral e cirurgia guiada por visualização direta de fluorescência são algumas das recentes modalidades para o tratamento do cancro (Villanueva, 2013).

2.3. Quimioterapia

Ensaio clínicos recentes demonstram que a quimioterapia é uma importante opção terapêutica adjuvante para tratar pacientes com doença avançada e/ou aqueles com fatores de mau prognóstico (Hartner, 2018).

Os agentes quimioterápicos atuam como sensibilizadores de radiação para reduzir o desenvolvimento de resistência à radiação (Chinn & Myers, 2015). A quimioterapia citotóxica interrompe a síntese e a replicação do DNA, resultando na morte celular (Prihantono, 2018).

A cisplatina é o agente de primeira escolha, embora esteja associada a efeitos adversos significativos, incluindo insuficiência renal, mielossupressão, ototoxicidade, neuropatia, náuseas e vômitos (Hartner, 2018; National Comprehensive Cancer Network, 2019).

A carboplastina, apresenta-se como fármaco alternativo, uma vez que, apresenta menos riscos de nefropatia, ototoxocidade e neuropatia, mas pelo contrário está associado a alto risco de mielossupressão (Guan et al., 2016).

Os efeitos colaterais da quimioterapia (Fig.15) poderão permanecer durante meses ou até anos após o tratamento, e ainda existe uma parte dos pacientes que poderão nunca voltar a ter uma alimentação normal, apesar da posterior reabilitação que irão ser sujeitos (Lester, 2015).

Efeitos colaterais da Quimioterapia

Náuseas	Erupção cutânea
Vómitos	Disgeusia
Erosão do esmalte	Neuropatia
Úlceras orais	Cáries
Candidíase	Gengivite e Doença Periodontal
Mucosite	Supressão da medula óssea
Osteonecrose induzida por bifosfonatos	
Ototoxicidade renal, pulmonar e toxicidade hematológica	

Figura 17 – Complicações orais provenientes da quimioterapia. Adaptado de Chaveli-López (2014).

A aplicação de quimioterapia de indução antes do tratamento primário inicial permanece controverso e mais pesquisas são necessárias (Deng et al., 2011).

3. Reabilitação Oral

O objetivo final do tratamento do cancro oral é o controlo a longo prazo da malignidade e a reabilitação completa de todas as funções orais para uma ótima qualidade de vida (Rogers, 2010).

Com a perda de osso na mandíbula, conseqüentemente a perda de suporte, e perda de peças dentárias aumenta a falha de retenção. Formação de cicatriz, desvio da mandíbula

devido à tração muscular, diminuição da abertura da boca, perda do sulco e força vertical são alguns dos adversários comuns da ressecção da mandíbula, que representam uma grande limitação na estabilidade e sucesso da reabilitação protética (Dholam & Gurav, 2012).

A prática da reabilitação é centrada em 5 princípios (Fig.18):

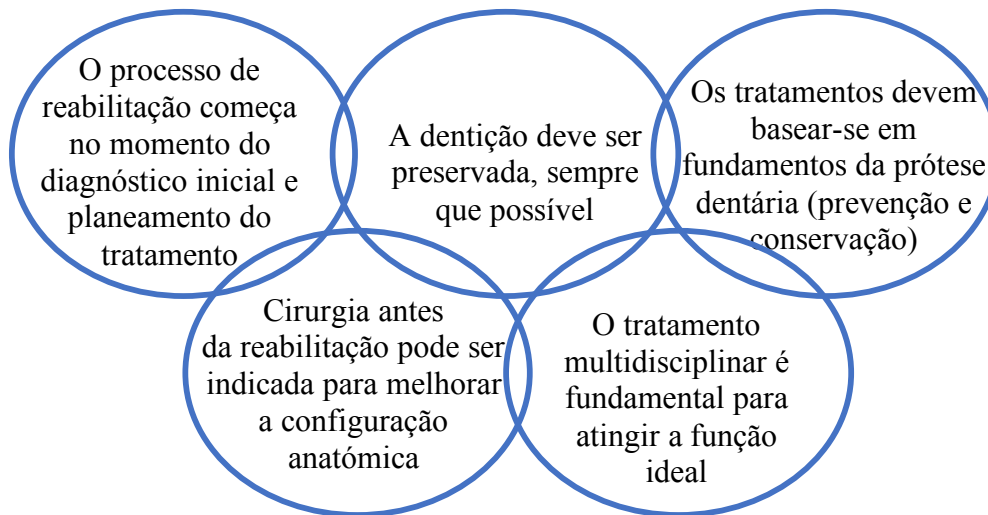


Figura 18 - Princípios em que se baseia o processo de reabilitação oral. Adaptado de Falcao et al., 2015.

A capacidade de alcançar a reabilitação total de todas as funções orais é dependente de fatores tumorais, do paciente, do tratamento e médicos. Fatores tumorais incluem o local e estágio da doença, enquanto os fatores do paciente envolvem a idade, hábitos de estilo de vida, higiene oral, presença de xerostomia, extensão da atrofia mandibular, estado da crista óssea, altura óssea existente na mandíbula e a sua proximidade ao nervo alveolar inferior, estado da dentição, estado dos ossos e tecidos moles, disponíveis após o tratamento na cavidade oral e em geral prognóstico do paciente. Os fatores relacionados com o tratamento compreendem o impacto da cirurgia e radiação com ou sem quimioterapia, em todas as estruturas da cavidade oral, incluindo a mandíbula, tecidos moles e mucosa, bem como a função das glândulas salivares. Fatores médicos relacionam-se com a experiência da equipa que acompanha o paciente, visto que entre 58-97% dos pacientes, após os tratamentos irão necessitar de tratamentos dentários (Falcao et al., 2015; Petrovic et al, 2019; Pompa et al., 2015).

- Fatores tumorais:

Tumores primários em estágio precoce (T1 e T2) podem ser tratados facilmente com cirurgia simples de ressecção sem necessidade de terapia adjuvante. Por outro lado, cânceros avançados requerem cirurgia ablativa, cirurgia reconstrutiva e terapia adjuvante com radiação e/ou quimioterapia (Jacobs et al,2018; Montero & Patel, 2015).

Tumores avançados, envolvendo a mandíbula ou adjacente à mandíbula, requerem mandibulectomia marginal ou segmentar com perda de dentes e/ou osso. Estes pacientes também necessitam de radioterapia adjuvante com ou sem quimioterapia, que irá alterar o estado da mucosa intraoral e tecidos moles, bem como a função salivar (Montero & Patel, 2015).

- Fatores relacionados com o paciente:

Pacientes idosos e totalmente edêntulos com mandíbula atrofica não são candidatos para qualquer reabilitação dentária significativa após cirurgia ablativa, para tumores orais avançados. Nestes pacientes, muitas vezes, falta osso residual suficiente para considerar implantes endósseos para próteses fixas e não apresentam rebordo alveolar adequado ou sulcos para manter próteses removíveis. Como resultado, estes permanecerão com uma função oral insuficiente e, portanto, uma qualidade de vida medíocre. Além disso, pacientes idosos com várias comorbidades não são bons candidatos para cirurgias ablativas e reconstrutivas extensas (Petrovic et al., 2019).

Estilos de vida, incluindo consumo de tabaco e álcool, bem como má higiene oral também cria um meio não adequado na cavidade oral para qualquer reabilitação dentária significativa (Petrovic et al., 2019).

- Fatores relacionados com o tratamento:

O tratamento do cancro oral avançado requer uma abordagem multidisciplinar com cirurgia ablativa, frequentemente cirurgia reconstrutiva seguida de radioterapia e quimioterapia numa variedade de combinações. Estas modalidades de tratamento têm um grande impacto sobre a estética e aparência do paciente, bem como funções orais. A

reten o ou restaura o da competência oral e denti o são igualmente fatores importantes na restaura o da fun o oral (Petrovic et al., 2019).

1. Cirurgia:

O tratamento cirúrgico do cancro oral pode produzir mudanças significativas na anatomia intraoral com perda da superfície da mucosa, volume de tecido mole, elimina o dos sulcos vestibulares e perda de osso, se qualquer parte da mandíbula ou maxila for ressecada (Petrovic et al., 2019).

Excisão cirúrgica simples em estágio inicial produz perda mínima de tecido mole e resulta em pouca incapacidade funcional. Por outro lado, grandes glossectomias ou ressec es maiores do pavimento da cavidade oral ou mucosa oral, impacta fortemente a anatomia intraoral, sendo suficiente para tornar a reten o de implantes e próteses instável (Abayev & Juodzbaly, 2015).

Além disso, a mandibulectomia marginal no segmento anterior da mandíbula entre o buraco mentoniano provoca uma altura vertical suficiente, permitindo a utiliza o de implantes endósseos para próteses fixas permanentes. Portanto, se a reabilita o dentária completa   o objetivo final, em pacientes com lesões localizadas posteriormente na mandíbula, mandibulectomia marginal não deve ser considerada, de outro modo, uma mandibulectomia segmentar com reconstru o com retalho livre de per nio deve ser planeada para tumores localizados nas regiões de pré-molar e molar (Petrovic, 2019).

2. Radioterapia:

A  rea irradiada, tipo e dose de radia o são fatores importantes a considerar num paciente que seria, de outra forma, adequado para uma ótima reabilita o dentária (Wong, 2014).

A radia o ionizante causa danos endoteliais aos vasos sanguíneos no osso irradiado e tecidos adjacentes, levando a danos irreversíveis, hipoxia tecidual, um risco significativo de osteorradionecrose, após trauma ou infe o, xerostomia, cáries de radia o e redu o da capacidade de cicatriza o do tecido. Portanto, o risco de realizar cirurgia ou

procedimentos odontológicos invasivos levanta a possibilidade de iniciar um processo de osteorradionecrose (Pompa et al, 2015).

Técnicas de radiação contemporâneas, como a radioterapia de intensidade modulada (IMRT) ou o uso de terapia de feixe de prótons (PBRT), ao administrarem a dose de radiação precisa, numa determinada área alvo, minimizam a aplicação excessiva de dose aos tecidos são adjacentes. Em adição, a braquiterapia ou administração de iodo radioativo são razoavelmente seguros para a colocação do implante, uma vez que, não há exposição de altas doses do tecido adjacente da mandíbula (Romesser et al., 2016).

Assim é fundamental que, no planeamento da colocação do implante, a equipa multidisciplinar seja consultada e todos os fatores de radiação e a avaliação do risco de ORN sejam considerados (Petrovic et al, 2019).

3. Quimioterapia e Imunoterapia:

A quimioterapia citotóxica é um fator importante a ser considerada em qualquer cirurgia oral, uma vez que, produz supressão da medula óssea, resultando em leucopenia no 10º dia após o início da terapia, trombocitopenia após 10 a 14 dias e anemia num período de tempo mais longo. Estas mudanças no sangue periférico podem aumentar o risco de doenças espontâneas ou sangramento induzido por trauma, no local do tumor ou qualquer intervenção odontológica. Portanto, todos os pacientes a realizar quimioterapia devem ser avaliados quanto ao risco de sangramento antes de considerar uma cirurgia dentoalveolar. Assim, todas as cirurgias dentárias eletivas devem ser adiadas em pacientes com a contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ ou se o paciente apresentar leucopenia $<1.000 \text{ mm}^3$ (Ruggiero et al., 2014).

A imunoterapia e a terapia biológica ou bioterapia, são utilizadas na prevenção ou tratamento da doença. A experiência com agentes imunoterapêuticos no cancro de cabeça e pescoço são relativamente novos, e não há informações na literatura, neste momento, para avaliar o impacto destes agentes sobre a saúde oral. Esta é uma área para pesquisas futuras no que se refere à avaliação de risco para uma ótima reabilitação dentária, particularmente com referência à colocação de implantes endósseos (Petrovic et al, 2019).

- Fatores médicos:

Pacientes com cancro oral necessitam de cuidados multidisciplinares para otimizar o seu tratamento oncológico e obterem resultados funcionais, logo uma equipa multidisciplinar   essencial para atingir o objetivo desejado. Para a reabilita o oral, cirurgiões dentistas com experiência em implantologia, fala e degluti o são fundamentais para otimizar a fun o oral e qualidade de vida (Petrovic et al, 2019).

Historicamente, a perda de denti o devido a qualquer causa   restaurada por próteses dentárias removíveis. No entanto, no paciente com cancro oral, a reabilita o com essas era raramente satisfatória e ideal, devido   anatomia da cavidade oral. Em muitos casos, uma prótese pode ser fornecida para apenas uma melhoria estética, com fun o limitada (Barrowman et al., 2011).

Kende et al., concluíram num dos seus estudos, que a prótese fixa apresenta mais efeitos positivos em compara o com a prótese parcial ou total removível (Sozzi et al., 2017).

A reten o da prótese pode ser melhorada com a institui o de implantes endósseos. Os implantes endósseos podem ser utilizados numa variedade de aplica es, incluindo a confe o de dentes protéticos ou como elementos de reten o para próteses removíveis (Linsen et al., 2012).

A reabilita o ideal, após o tratamento para cancros avançados, inclui a restaura o da aparência externa do paciente, reconstru o do arco mandibular e contorno facial, mantendo ou restaurando a competência oral, a clareza da fala e a denti o estável (Fenlon et al., 2012).

3.1. Reabilita o oral com recurso a técnicas fixas- Implantes e Próteses Implanto-suportadas

Os implantes dentários desempenham um papel crucial na terapia de pacientes afetados por doenças malignas na cabeça e pescoço (Brauner et al., 2019; Pompa et al., 2015), representando uma forma mais eficaz na reabilita o oral, em termos de mastiga o, estética e fun o de fala. No entanto, a fiabilidade, segurança e utilidade do implante na popula o com cancro da cabeça e pescoço permanece incompletamente definido,

principalmente devido à disponibilidade limitada de estudos na literatura (Ch'ng et al., 2016).

O objetivo da reabilitação recorrendo a implantes é melhorar a qualidade de vida destes pacientes, permitindo a retenção adequada de próteses removíveis e uma redução na carga colocada em tecidos moles vulneráveis (Schiegnitz et al., 2014).

Os implantes nos pacientes edêntulos permitem manter o volume ósseo, função estomatognática, atividade muscular mastigatória e estética, sendo que todos afetam positivamente a saúde psicológica do paciente e a sua qualidade de vida (Peisker et al., 2016).

No caso do edentulismo parcial, o uso de implantes endósseos melhora a estabilidade e retenção da prótese (Sammartino, 2011).

No entanto, mesmo o tratamento com implantes em pacientes com cancro oral é um desafio, pois o campo ósseo envolvido na colocação de implantes muitas vezes está incluído na área de irradiação, ou é enxertado (Thanya & Ganapathy, 2016).

Em relação aos efeitos da radioterapia podem resultar em fibrose progressiva dos vasos e tecido, levando à diminuição da capacidade de cicatrização. Além disso, existe redução da vascularização óssea, manifestada clinicamente como osteorradionecrose, dificultando a osseointegração (Thanya & Ganapathy, 2016).

3.1.1. Fatores de sucesso e insucesso na colocação de implantes

O sucesso da reabilitação com implantes em pacientes irradiados está relacionado com vários fatores (Fig.19), como o tempo da colocação do implante em relação ao final da radioterapia, o local anatómico escolhido para a sua colocação, a dosagem de radiação e o conseqüente risco de osteorradionecrose (Brauner et al., 2019; Linsen et al., 2012). Além disso, problemas de saúde em geral, higiene oral diminuída, tabagismo e excesso de consumo de álcool reduzem a sobrevivência do implante. Na verdade, a experiência do cirurgião, qualidade óssea e aspetos técnicos, tais como o comprimento do implante,

diâmetro e estabilidade primária também desempenham papéis essenciais (Brauner et al., 2018; Brauner et al., 2019).

Uma adequada osteointegração depende da aceitação do implante pelos tecidos vivos, bem como o osso funcional, formando a chamada interface osso-implante dentário, sendo que o restabelecimento desta interface depende de fatores biológicos e sistêmicos (Dholam & Gurav, 2012; Esposito et al., 2014).

Uma osteointegração bem sucedida deve seguir as seguintes diretrizes: biocompatibilidade entre os tecidos e o material do implante dentário, a cirurgia deverá ser o mais atraumática possível, deve-se evitar carga numa fase inicial e por último, evitar a força excessiva relacionada com a prótese que irá ser colocada sobre os implantes (Falcao et al., 2015).

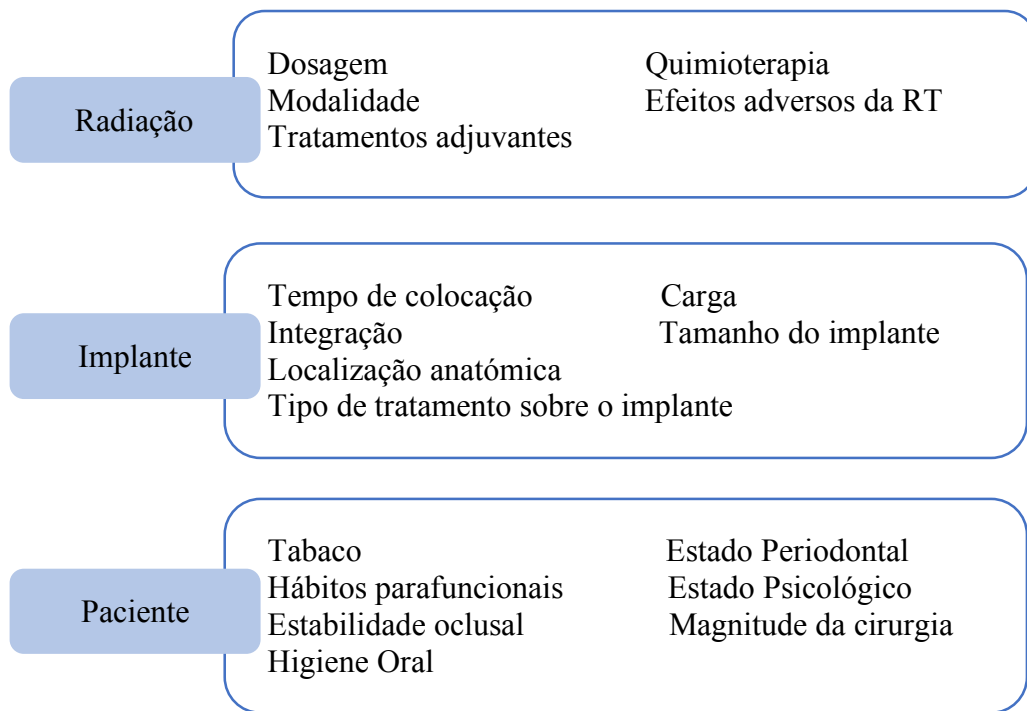


Figura 19 – Fatores que contribuem para o sucesso do tratamento. Adaptado de Tanaka et al, 2013.

Os pacientes devem ser consciencializados para o seu estado de saúde sistémico e além disso, para a sua higiene oral. A manutenção de um bom controlo de placa poderá ser um fator para a diminuição significativa do risco de peri-implantite ou até mesmo de recidiva da neoplasia (Falcao et al., 2015).

Após um ano, a taxa de falhas de implantes devido a uma reabsorção do osso marginal em implantes de próteses fixas, é em torno de 2,4% para a maxila e 1% para a mandíbula (Falcão, 2015).

Estudos relatam taxas de sobrevivência de implantes em pacientes que receberam radioterapia variando de 74,4% a 98,9% (Tanaka et al., 2013).

A falha do implante pode ocorrer em momentos diferentes, embora seja mais provável que ocorra dentro dos primeiros meses após a sua colocação, antes da fase protética se iniciar (Flores-Ruiz et al., 2018).

- Efeito do tabagismo:

O tabaco tem um efeito negativo na osteointegração. A vasoconstrição e o dano vascular devido ao fumo do tabaco provocam diminuição no suprimento vascular levando à falha do implante. Recomenda-se que o paciente siga um protocolo de cessação tabágica antes da colocação dos implantes (Thanya & Ganapathy, 2016).

Pacientes sujeitos a radioterapia e fumadores são considerados uma contraindicação absoluta para a colocação de implantes (Thanya & Ganapathy, 2016).

Relatou-se uma taxa de sucesso para pacientes não fumadores de 91% em comparação com 80% para fumadores, sendo que as primeiras falhas ocorrem no primeiro ano após a colocação do implante e existiram o dobro das falhas de implantes na maxila em comparação à mandíbula para pacientes fumadores. Além disso, o enxerto ósseo mostrou uma maior taxa de complicações principais de 33 % em fumadores em comparação com 7,7% nos não fumadores. Pelo contrário, nos procedimentos de elevação do seio maxilar não foram registadas diferenças nas complicações avaliadas (Liddelow & Klineberg, 2011).

- Distúrbios Cardiovasculares:

Hipertensão não controlada, definida como uma pressão arterial consistentemente acima de 160/90 mm Hg, requer estabilização, uma vez que, coloca o paciente em maior risco

de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e insuficiência renal (Liddelow & Klineberg, 2011).

Cirurgia de implantes pode, portanto, representar um risco no que diz respeito a potenciais efeitos adversos cerebrovasculares e cardiovasculares (Liddelow & Klineberg, 2011).

Pacientes que sofreram um infarto cardíaco nos seis meses antes não devem ser submetidos a cirurgia de implante e aqueles que apresentam histórico de angina devem receber nitroglicerina em comprimidos ou sprays sublinguais, aquando a cirurgia de implantes. Profilaxia antibiótica de acordo com as atuais orientações é necessária para pacientes com prótese valvular cardíaca, histórico de endocardite infecciosa ou cardiopatia congénita cianótica (Scully et al., 2007).

A terapia anticoagulante pode causar sangramento operatório prolongado e pacientes medicados com heparina ou varfarina devem apresentar uma Razão Normal Internacional (INR) inferior a 2,5, imediatamente antes da cirurgia. Avaliações recentes não recomendam a cessação de anticoagulantes, incluindo a aspirina, antes de procedimentos cirúrgicos menores, como a extração de três dentes, sendo que a colocação simples de implantes sem enxerto ósseo é colocada nesta categoria (Scully et al., 2007).

- Diabetes:

A cirurgia deve ser evitada em casos de diabetes não controlados, embora os diabetes por si só não sejam uma contraindicação à terapia com implantes (Liddelow & Klineberg, 2011).

- Doenças Autoimunes:

Os distúrbios autoimunes resultam da impossibilidade do organismo reconhecer os seus próprios constituintes, o que permite uma resposta imunológica contra as suas próprias células e tecidos. Exemplos comuns com particular relevância para a medicina dentária são: diabetes tipo 1, Doença de Crohn, Síndrome de Sjogren e artrite reumatóide (Alsaadi et al., 2007).

O tratamento para doenças autoimunes faz-se com terapia imunossupressora, diminuindo a resposta ao quadro inflamatório. Pacientes submetidos à terapia sistêmica com esteróides pode apresentar complicações, incluindo osteoporose, cicatrização retardada de feridas e aumento da suscetibilidade a infecções (Liddelow & Klineberg, 2011).

Um estudo mostrou uma taxa de sobrevivência do implante ligeiramente menor, mas não estatisticamente significativa, em pacientes submetidos a terapia com esteróides (Liddelow & Klineberg, 2011).

- Osteoporose:

A osteoporose foi definida como uma diminuição da massa do osso e densidade óssea e um risco aumentado e/ou incidência de fratura. Não foram relatadas evidências para uma maior taxa de falha de implantes em pacientes com osteoporose (Liddelow & Klineberg, 2011).

- Bifosfonatos:

O modo de ação dos bisfosfonatos no metabolismo ósseo é complexa e multifatorial. Têm afinidade específica para o osso e são depositados no osso neoformado próximo aos osteoclastos. Uma vez incorporados, podem persistir até 10 anos, sendo que a sua ação afeta diretamente a atividade mononuclear, a célula-mãe dos osteoclastos (Cheng et al., 2009).

Osteonecrose da mandíbula é uma potencial complicação do uso prolongado de bifosfonatos, tornando o osso exposto suscetível a infecções, dor crônica, perda óssea e em alguns casos, fratura patológica da mandíbula (Sarin et al., 2008).

Dois estudos retrospectivos de pacientes a receber bifosfonatos orais e implantes dentários não mostrou nenhum sinal de osteonecrose e relataram taxas de sucesso semelhantes às alcançadas em pacientes não submetidos a bifosfonatos. Outro estudo relatou que os pacientes com terapia de bifosfonatos por mais de três anos ou com tratamento concomitante de prednisona devem considerar alternativas ao tratamento com implantes (Grant et al., 2008).

Uma incidência de osteonecrose mais elevada foi observada com alendronato e comorbidades de prednisona e/ou metotrexato. Os autores propuseram uma estratifica o do risco com base no C-terminal de soro de telopept deo (CTX) que mede a renova o óssea: <100 pg/mL como alto risco; 100-150 pg/mL como risco moderado e >150 pg/mL como risco mínimo. Assim, foi mostrado que existe uma melhoria significativa no sucesso completo do tratamento quando o paciente interrompe a terapia com bisfosfonatos por seis meses (Marx et al., 2007; Ruggiero et al., 2009).

A descontinua o da terapia não deve ser feita isolada pelo médico dentista e o paciente deve estar ciente de todos os riscos e benefícios (Marx et al., 2007; Ruggiero et al., 2009).

- Tipo de enxerto ósseo:

Em pacientes que se submeteram a radioterapia para cancro oral, transferência de enxertos ósseos obtidos a partir de tecido não irradiado para o local sujeito a radia o antes da inser o do implante pode ajudar a melhorar a taxa de sobrevivência dos implantes dentários (Kimoto et al., 2016).

A coloca o de implantes em enxertos ósseos não vascularizados em áreas irradiadas não são aconselhados. Então, conclui-se que estes devem ser inseridos em enxertos ósseos vascularizados nos pacientes sujeitos a radioterapia (Kimoto et al., 2016).

Não existem diferenças significativas em rela o   sobrevivência quando os implantes são colocados em osso nativo ou enxertado em pacientes com cancro da cabeça e pescoço irradiados. Quando são colocados em osso nativo existe uma maior probabilidade de falha na maxila comparando com a mandíbula. Além disso, implantes inseridos na região posterior têm maior taxa de insucesso quando comparados com os colocados na região anterior em osso nativo (Buddula et al., 2011).

Poucos estudos analisaram o efeito de múltiplos fatores de risco na sobrevivência do implante, porém, muitos pacientes, principalmente idosos, apresentam doenças sist micas cr nicas, história de tabagismo e polifarmácia. Perante estas situa es, a estratifica o de risco deve ser analisada caso a caso. O efeito sinérgico de uma

combinação de fatores, que pode não parecer significativo quando analisados individualmente, podem ser relevantes quando ocorrem combinados (Liddelow & Klineberg, 2011).

3.1.2. Momento para a colocação de implantes

O momento ideal para a colocação do implante é controverso (De Felice et al., 2017).

Um dos fatores que afeta a colocação do implante em osso irradiado é a colocação primária ou secundária. Primária refere-se à colocação do implante durante a cirurgia ablativa, ou seja, antes da radioterapia e, secundária refere-se à inserção da peça após cirurgia e radioterapia. A colocação primária do implante mostra osteointegração mais previsível (97%), quando comparada com a colocação secundária. Até 35% dos implantes colocados secundariamente em osso mandibular irradiado são relatados como perdidos devido a problemas de osteointegração (Dholam & Gurav, 2012).

Alguns autores recomendam a inserção de implantes após o procedimento ablativo, sendo vantajoso, pois a cicatrização inicial do implante (osteointegração) ocorre antes da irradiação e há um risco reduzido de complicações tardias, como o desenvolvimento de osteorradionecrose (De Felice et al., 2017; Lorenzi et al., 2019). No entanto, há hipótese de posicionamento inadequado do implante, o que torna o tratamento mais complexo (Brauner et al., 2018; Linsen et al., 2012) e o risco de que a recorrência precoce do tumor anule os benefícios da terapia com implantes (Brauner et al., 2012; Pompa et al., 2012).

Um estudo relatou maior falha do implante quando foram expostos à radioterapia após a sua colocação (Elledge et al., 2017).

Contudo é controverso o intervalo de tempo ideal entre a irradiação e o momento de colocação do implante. Embora esta seja realizada geralmente não antes dos 6 meses após irradiação (Dholam & Gurav, 2012), Ganström et al., sugerem que a terapia deve ser completa por 6 a 18 meses após radiação (Brauner et al., 2018). Por outro lado, existem autores que recomendam esperar pelo menos 12 meses para alcançar melhores resultados clínicos, sendo que facilita o tecido se recuperar dos efeitos colaterais imediatos da radiação e a remodelação óssea (Sammartino et al., 2011).

Segundo certas revisões sistemáticas (Fig. 20) a inserção destas peças protéticas deve ser de pelo menos 14 dias antes do início da submissão à radiação, uma vez que, os procedimentos dentários traumáticos devem ser concluídos previamente à terapia oncológica, para evitar a osteonecrose. Em contrapartida, a colocação dos implantes antes da radioterapia pode efetuar-se paralelamente à excisão da malignidade. Isto acarreta diversas vantagens como: colocação do implante em osso saudável não irradiado, osteointegração antes do início dos efeitos nocivos da radiação, reabilitação oral precoce, ausência de uma intervenção cirúrgica adicional, menor risco de ORN e menor custo. Todavia apresenta algumas desvantagens: a recorrência do tumor, a possibilidade de retardar a radioterapia e a carência de osso residual após ressecção tumoral, o que faz com que seja difícil de colocar os implantes numa posição ideal (Anderson et al., 2013; Pompa et al., 2015; Schiegnitz et al., 2014; Tanaka et al., 2013).

Durante o período de tratamentos com radiação, a colocação de implantes dentários é uma contraindicação absoluta devido ao risco aumentado de ORN (Anderson et al., 2013).

Após o final da radioterapia, a colocação de implantes dentários deve ser realizada num intervalo de tempo que pode variar entre os 6 e 24 meses, dado que, o tempo de osteointegração é demorado devido à reduzida atividade metabólica do osso, pois a recuperação parcial da microvascularização só ocorre entre o terceiro e o sexto mês depois de terminarem os tratamentos (Anderson et al., 2013; Pompa et al., 2015; Schiegnitz et al., 2014; Tanaka et al., 2013).

É importante realçar que o risco de osteorradionecrose após radioterapia da cabeça e pescoço não diminui com o tempo, uma vez que, é sustentado pela perda progressiva e irreversível de capilares (Zheng et al., 2014). Além disso, a inserção imediata do implante pode ser problemática, pois a cirurgia ablativa altera a anatomia do osso extensivamente (Brauner et al., 2015).

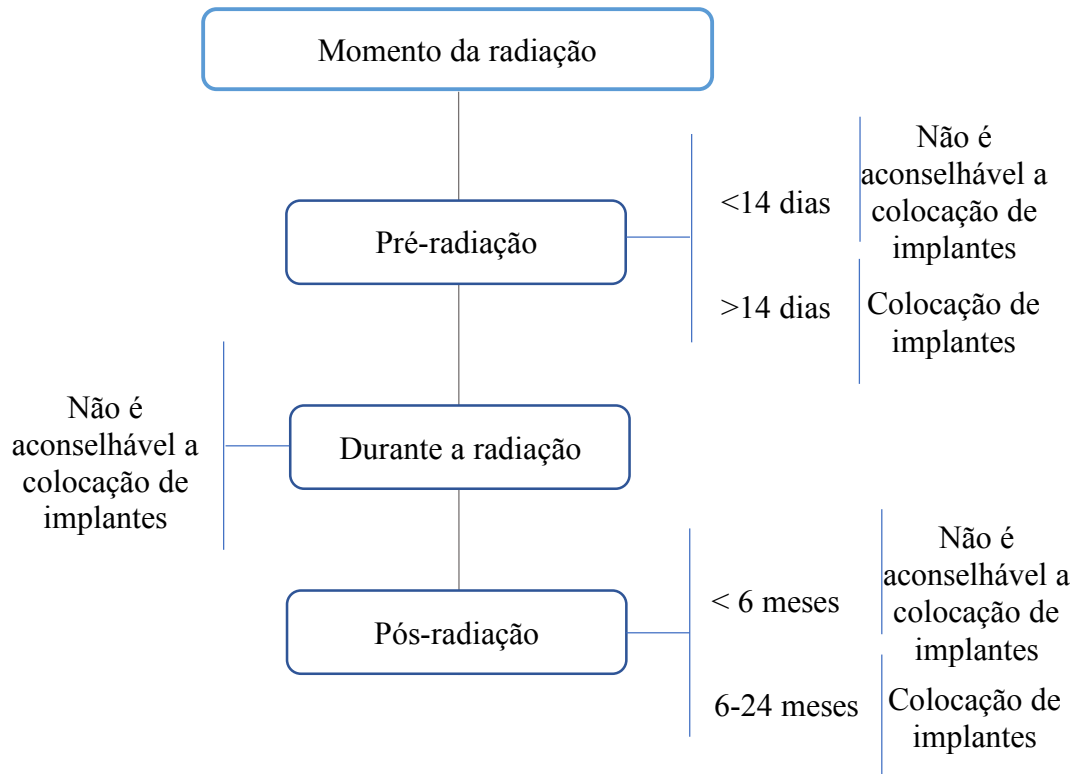


Figura 20 – Influência do momento da radiação para a colocação de implantes. Adaptado de Anderson et al., 2013.

Geralmente o carregamento do implante e colocação do abutment é feita entre 3 a 4 meses após colocação da peça em pacientes sem patologia, mas como a cicatrização óssea e a osteointegração em pacientes irradiados ocorre numa taxa mais lenta, o carregamento nestes casos deve ser atrasado para 6 meses, sendo que, este período de tempo ajuda a alcançar a osteointegração ininterrupta (Dholam & Gurav, 2012).

Conclui-se que um protocolo de carga retardada dará a melhor hipótese de osteointegração do implante, estabilidade e, em última análise, uma reabilitação dentária eficaz (Gómez-Polo et al., 2016).

Quando a cirurgia de colocação de implantes endósseos não foi concluída durante o procedimento reconstrutivo primário deve ser adiado até após a cura completa das osteotomias no retalho ósseo, para não fraturar a maxila ou mandíbula. Mas existem outras considerações para implantes secundários, como custo cirúrgico e comorbidades dos pacientes (Falcao et al., 2015).

Segundo as normas da Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial, em relação à quimioterapia, os implantes dentários não devem ser colocados durante os tratamentos quimioterapêuticos intravenosos. Os implantes dentários podem ser colocados em pacientes que realizam o tratamento há menos de 3 anos, quando são administrados quimioterapêuticos orais. Todavia, ainda existe risco de osteonecrose, apesar da biodisponibilidade destes fármacos ser menor quando administrados por via oral (Holzinger et al., 2014).

Apesar do momento da colocação dos implantes estar diretamente relacionadas com as opções de tratamento do especialista, a preferência do próprio paciente deverá ser extremamente importante na escolha da decisão final (Petrovic et al., 2018; Tanaka et al., 2013).

3.1.3. Influência da dose de radiação na colocação de implantes

A radioterapia é frequentemente a primeira linha de terapia para pacientes com cancro da cabeça e pescoço, considerado adjuvante à excisão cirúrgica. Pode-se considerar três tipos diferentes de radioterapia: radiação de feixe externo, braquiterapia e terapia com radioisótopos, sendo nestes casos os métodos de feixe externo os mais comumente usados (Linsen et al., 2012).

As diretrizes de radiação são variáveis, dependendo do método de radioterapia selecionado, bem como o tipo, local e estágio do cancro. Protocolos de radiação para tumores da cabeça e pescoço geralmente consistem em doses de 50-70 Gy, dada em frações de aproximadamente 2 Gy, administrado uma vez, recorrendo a terapia de fracionamento padrão, ou duas vezes por dia, quando se utiliza terapia hiperfracionada, por um período de tempo. As frações podem ser administradas todos os dias durante 25 dias ou 5 dias por semana durante um período de 5 a 7 semanas (Anderson et al., 2013).

A sobrevivência do implante apresenta um risco significativo (até 12 vezes maior) em ossos irradiados, comparando com osso não irradiado. Além disso, implantes mandibulares são menos prováveis de sobreviver em osso irradiado do que em não irradiado (Anderson et al., 2013).

De la Plata et al. e Linsen et al (2012) relataram uma taxa de sobrevida global dos implantes de 5 anos em pacientes irradiados de 92,6% e de 89%, respectivamente.

Não há consenso na literatura sobre a dosagem de radiação na qual os implantes começam a experimentar maior risco de falha (Thanya & Ganapathy, 2016).

Na verdade, Javed et al (2010) mostram sobrevivência de implantes de 100% quando expostos a radiações até 65% e sugere que radiações entre 50-65Gy não influenciam negativamente a osteointegração. Por outro lado, vários autores concluíram que uma dose total inferior a 50Gy é necessária para minimizar os efeitos negativos da radioterapia (Brauner et al., 2018).

Doses de radiação acima de 40 Gy aumentam o risco de cárie dentária enquanto doses superiores de 50-65 Gy estão significativamente associadas ao aumento do risco de osteorradionecrose e diminuição do sucesso da osteointegração (Fig.15) (Owosho et al, 2016).

Verificou-se que uma dose de radiação acima de 55 Gy resultou numa taxa de sobrevivência significativamente reduzida de implantes colocados após a radiação (Nooh, 2013).

Todas as falhas de implante observadas ocorreram dentro de 36 meses após a radiação e, a maioria ocorreu entre um a doze meses após a colocação (Dholam & Gurav, 2012).

Em conclusão parece realista supor que o curso completo de radioterapia (50-65 Gy) não é uma contraindicação absoluta da cirurgia de implantes, mas essa determinação do risco de sobrevivência do implante deve ter em conta outros fatores contribuintes (Zen et al., 2016).

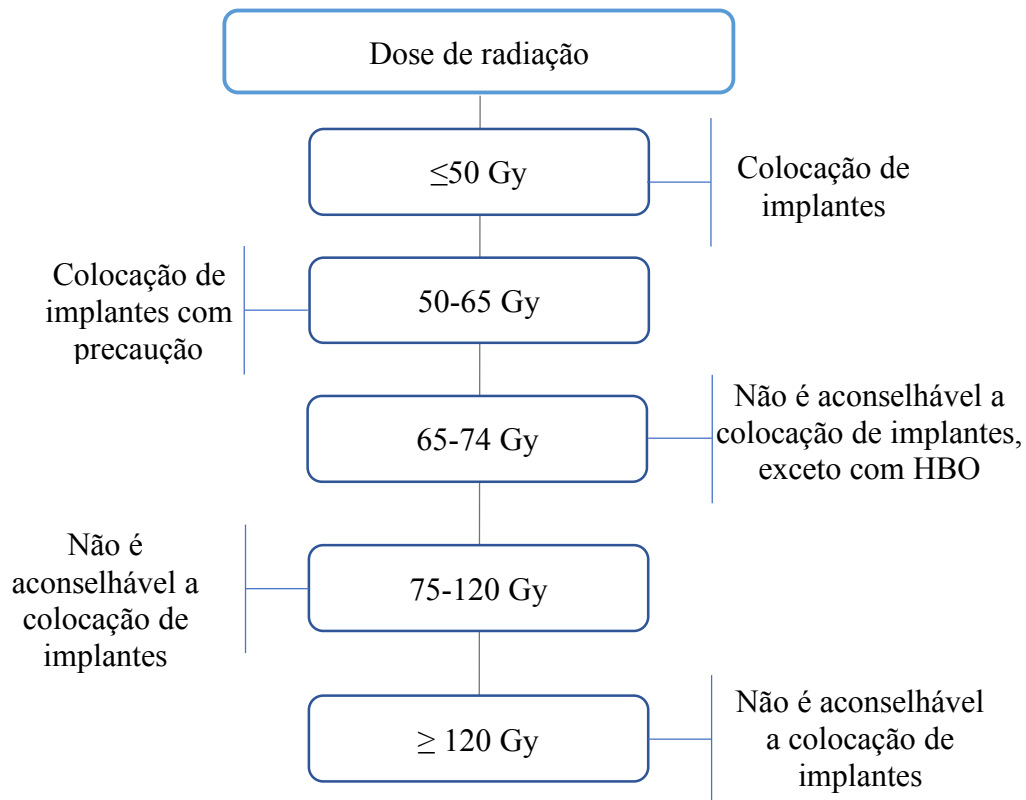


Figura 21- Influência da dose da radiação na colocação do implante. Adaptado de Anderson et al., 2013

3.1.4. Influência da localização na colocação de implantes

O local anatômico de colocação do implante na radioterapia pré-implantação é uma variável pertinente que afeta a sobrevivência do mesmo, com uma melhor taxa de sucesso na mandíbula (85%) em comparação com a maxila (59%) e osso enxertado (Thanya & Ganapathy, 2016).

Uma possível solução para melhorar a sobrevivência de implantes dentários colocados na maxila irradiada é colocar um implante mais longo e administrar terapia HBO adjuvante (Thanya & Ganapathy, 2016).

Os implantes podem ser colocados na parte anterior da mandíbula/região sinfisária, pois apresentam maior taxa de sucesso (94% a 100%), uma vez que, esta área recebe menor quantidade de radiação, e além disso existe diferente anatomia, vascularização e radio-resistência (Linsen et al., 2012; Liddelow & Klineberg, 2011; Schiegnitz et al., 2014; Tanaka et al., 2013).

Um mínimo de 1,5 mm de distância entre o canal alveolar inferior e o implante é necessária para prevenir qualquer neuropatia temporária ou permanente do nervo alveolar inferior (Sammartino et al., 2011). Assim é improvável que osso residual adequado esteja disponível na parte posterior da mandíbula ou na parte posterior do alvéolo maxilar. Contudo, estes défices anatómicos podem ser solucionados através da crista alveolar ou por procedimentos de aumento do seio ou translocação de nervo (Abayev & Juodzbalys, 2015). Todavia, pacientes que receberam radioterapia anteriormente ou apresentam alto risco de recorrência local não são considerados bons candidatos para procedimentos de aumento alveolar (Wong, 2014).

Os implantes endósseos requerem superfície óssea adequada para a sua colocação dentro do complexo ósseo alveolar, sendo que o diâmetro (geralmente 3 a 5 mm) e o comprimento (geralmente de 5 a 15 mm) do implante deve ser selecionado tendo em conta estas considerações (Do et al., 2020).

Falha precoce do implante foi relatada em 3,7% dos pacientes e a maioria relacionados ao paciente, destacando-se o formato maxilar (D e E) e qualidade do maxilar (tipo 4). Além disso, uma combinação de baixa densidade óssea e volume ósseo deficiente apresentam associação significativa com a falha do implante (Liddelow & Klineberg, 2011).

3.1.5. Influência da Oxigenoterapia Hiperbárica (HBO) na colocação de implantes

A terapia HBO é o único tratamento adjuvante disponível para pacientes irradiados para melhorar a recuperação do tecido (Shah et al., 2017).

Acredita-se que aumenta a celularidade e a vascularização, melhorando assim a restauração geral e a regeneração em tecidos expostos à radiação ionizante. Aumenta também a pressão de oxigénio, produção de colagénio e atividade fibroblástica e cria uma matriz para neurovascularizações (Shah et al., 2017).

Não existe consenso entre os profissionais de saúde e o uso e eficácia da oxigenoterapia hiperbárica. Poucos autores aprovaram o seu uso e alguns recusaram. Certos estudos

afirmam que o tratamento com HBO pode reduzir o risco de falha do implante em osso irradiado quando usado como adjuvante (Thanya & Ganapathy, 2016).

No que diz respeito ao momento da implementa o da terapia com HBO para pacientes irradiados, foi sugerida antes da coloca o do implante, apesar desta teoria ainda não estar completamente validada (Thanya & Ganapathy, 2016).

Terapia HBO, embora não indispensável, pode ser usado como auxiliar sempre que possível, sendo que quando administrado   imperativo que seja antes da coloca o do implante dentário para favorecer o seu efeito benéfico antecipado (Thanya & Ganapathy, 2016).

3.1.6. Prótese Implanto-suportada

Para eliminar os problemas associados às próteses removíveis convencionais, recorre-se aos implantes dentários, possibilitando uma reabilita o mais eficaz em termos da fun o oral e estética. Estas peças dentárias podem ser associadas a próteses fixas implanto-suportadas ou a próteses removíveis implanto-muco-suportadas (De la Plata et al., 2012).

Defende-se a coloca o de um único tipo de prótese, na maioria dos casos próteses retidas por implantes. Estas próteses facilitam o encaixe oclusal, requerem menos implantes, facilitam a higiene gengival, apresentam melhor distribui o oclusal das forças, evitando assim o stress sobre os implantes e apresentam menos custos (De la Plata et al., 2012).

O objetivo com a prótese implantossuportada (Fig.22)   alcançar a fun o de grupo num esquema oclusal e nenhum contacto da mucosa, minimizando assim o risco de complica es. A redu o do contacto mucoso   importante, pois a mucosa frágil e a mucosite são manifesta es comuns observadas após terapia de radia o (Pompa et al., 2015).



Figura 22– Paciente após reabilitação com prótese implanto-suportada. (A) Implantes colocados na mandíbula após reconstrução com retalho vascularizado; (B) Ortopantomografia com implantes osteointegrados; (C) Prótese Implanto-suportada. Adaptado de Pompa et al., 2015.

As opções de tratamento são condicionadas por vários fatores como: espaço oclusal disponível, a presença ou ausência de antagonistas, espessura da gengiva ou dos enxertos cutâneos, o número e a posição dos implantes, a integridade da articulação temporo-mandibular e a colaboração do paciente (De La Plata et al., 2012; Pompa et al., 2015).

Próteses fixas implanto-suportadas são menos indicadas nestes pacientes, pois o tratamento envolvido é mais complexo e dispendioso e requer um maior número de implantes, além disso, o ajuste oclusal é difícil, a higiene e o acompanhamento é mais pobre e existe possibilidade de recidiva da doença oncológica (Brauner et al, 2010; Dholam & Gurav, 2012).

Em próteses fixas implanto-suportadas recomenda-se apenas dois implantes em pacientes edêntulos irradiados, uma vez que, minimiza o trauma e reduz as forças de mastigação, quando comparados com a possibilidade de colocar quatro implantes. Trismus e condições da mucosa oral tornam difícil alcançar a dimensão vertical suficiente para quatro implantes apoiando a dentadura (Meijer et al., 2007).

Após um ano, as percentagens de falha no caso de uma sobredentadura foi de 4,5% para a maxila e 2% para a mandíbula (Falcão, 2015).

Próteses parciais fixas na mandíbula parecem ser uma solução viável alternativa em pacientes totalmente desdentados após cirurgia ablativa e terapia de radiação. Em relação à sobrevivência do implante, há amplo suporte para a hipótese de que próteses fixas levam a maiores taxas de sucesso do que removíveis (Dholam & Gurav, 2012).

Alguns autores reforçam a importância de ensinar os métodos de higiene oral aos pacientes que efetuem este tipo de reabilitação protética. É indispensável reforçar a necessidade de um rigoroso controlo da placa bacteriana ao nível da emergência gengival nas próteses implanto-suportadas. Em doentes que apresentem dificuldades na manutenção de uma correta higiene oral, esta opção reabilitadora não está aconselhada (Brauner et al., 2010; Dholam & Gurav, 2012).

As próteses removíveis implanto-suportadas permitem um adequado ajuste oclusal, possibilitando uma eficaz distribuição das cargas mastigatórias. Apresentam menos custos, uma vez que necessitam de menor número de implantes e permitem uma melhor higienização por parte do paciente. Assim, em pacientes com dificuldades na manutenção de uma correta higiene oral, estas apresentam-se como uma opção reabilitadora favorável (Aeran et al, 2015).

Apesar de se encontrar diversas formas de reabilitação, as próteses fixas implanto-suportadas são recomendadas, visto que são sustentadas apenas por implantes, ao contrário de próteses removíveis implanto-muco-suportadas, que para além de implantes são sustentadas também pela mucosa. Estas últimas apresentam maior risco de osteorradionecrose e osteonecrose e lesões nos tecidos moles, uma vez que exercem pressão sobre o osso e mucosa oral. Assim deve-se ter em conta a higiene oral do paciente para a escolha da melhor opção de reabilitação (De la Plata et al., 2012; Pompa et al., 2015).

3.2. Reabilitação oral com recurso a técnicas removíveis – Próteses removíveis

O uso de próteses convencionais, como reabilitação dentária pode ser comprometido ou impedido devido a mudanças indesejadas na anatomia oral, e a radioterapia pode produzir xerostomia, mucosite, interrupção dos processos de consolidação óssea e resiliência emocional do paciente no pós-operatório (De la Plata et al., 2012; Dholam & Gurav, 2012). As expectativas do paciente podem não ser realistas, e metas de tratamento limitadas como melhoria estética pode ser tudo o que é possível com uma prótese removível convencional (Barrowman et al., 2011).

A estabilidade, retenção e suporte da prótese removível, está diretamente relacionado com o tamanho do defeito existente, ou seja, quanto mais extenso for menos conforto existirá

na utilização da prótese. Ainda, o movimento da mesma, depende do número de dentes remanescentes, do formato da seqüela existente e por fim da quantidade de rebordo alveolar. É fundamental respeitar os princípios protéticos na confecção da mesma, sendo estes: o eixo de rotação, as forças verticais durante a mastigação, o formato do rebordo e a resistências a todas as formas de movimento existentes (Dholam & Gurav, 2012).

Efeitos gerados após tratamentos como: diminuição da função da língua, alteração dos tecidos moles e duros, perdas de peças dentárias, capacidade de abertura da cavidade oral e diminuição da quantidade de saliva, torna reduzida a capacidade de utilização de próteses removíveis. Assim, reabilitação com próteses bem sucedidas foram relatadas em menos de 20% dos casos. A prótese removível, ao ser adaptada e moldada às necessidades anatómicas do paciente oncológico, consegue ultrapassar os limites do conservadorismo (Dholam & Gurav, 2012).

A mucosa atrofiada e eritematosa e ossos da mandíbula ressecados inibem a colocação de prótese removível. Portanto, a morbidade geral devido à terapia do cancro e adicionando a falha em substituir e restaurar a mastigação leva à diminuição da qualidade de vida (Dholam & Gurav, 2012).

Uma prótese removível após cancro da mucosa oral garante um bom controlo da mucosa por parte do cirurgião, ao mesmo tempo, bom controlo da higiene por parte do paciente, que muitas vezes apresenta uma higiene oral deficiente. Porém, o atrito criado pela prótese causa irritação local e formação de úlceras (Brauner et al., 2010).

4. Maxilectomia

A maxilectomia pode causar efeitos maxilares, como oronasal, fístulas, perda de sustentação da bochecha e lábio, bem como efeitos estéticos no terço médio da face e funcionais com comprometimento da fala e deglutição (Brickman et al., 2013).

A reconstrução com enxertos de tecido autógeno parece ser o tratamento de escolha dos pacientes, mas isso pode ser desafiador quando os defeitos são extensos, ou quando as operações são feitas em conjunto com outros tratamentos, como radioterapia (Brickman et al., 2013; Costa et al., 2015).

Outra op o   a utiliza o de próteses obturadoras (Fig.23), sendo que estas contribuem para a eficácia da separa o oronasal, permitindo uma degluti o, articula o da fala, estética e evitando mistura de fluídos e alimenta o entre as cavidades, reten o e estabilidade da prótese, e resulta numa melhor qualidade de vida (Singh & Chaturvedi, 2018).

Uma prótese obturadora (Fig.23) pode ser planeada para uso temporário ou definitivo, ou em conjunto com outras opera es, podendo ajudar a eliminar problemas relacionados com fala e degluti o (Kumar et al., 2013).

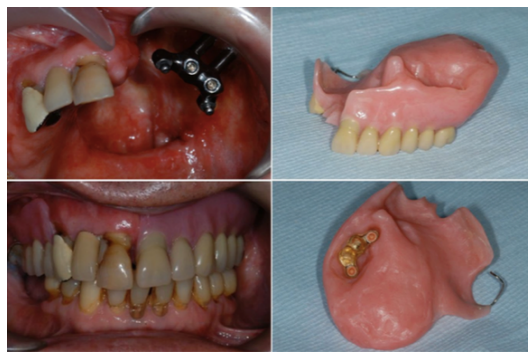


Figura 23 –Implantes zigomáticos unilaterais, utilizados para apoiar um obturador maxilar. Fonte de Hackett et al., 2020.

O método de reconstru o com próteses obturadoras apresentam limita es quando o defeito   extenso ou quando estamos perante pacientes sujeitos a tratamentos de radioterapia, podendo surgir rea es adversas como necrose, infe es ou até mesmo perda de tecido. Além disso, apresenta as seguintes desvantagens: (Santos et al., 2015).

- Adapta o da prótese na cavidade oral, uma vez que, nem sempre se torna confortável e retentiva;
- Reten o difícil nos casos em que estamos perante perdas extensas de peças dentárias e em associa o a um defeito alargado.

Nos pacientes que foram sujeitos a uma maxilectomia, existem várias indica es para a utiliza o de próteses obturadoras:

- Próteses temporárias durante a fase pós-cirúrgica;
- Restabelecimento da estética do paciente, por motivos sociais;
- Quando a cirurgia de reconstru o da zona   contraindicada devido   idade do paciente, a vasculariza o da zona e tamanho e extensão do defeito;

- Risco de recidiva da neoplasia.

Nestes pacientes, a reabilitação pode-se tornar desafiadora, pois a extensão vertical deve ser grande o suficiente para cobrir todo o defeito, tornando-a pesada, desconfortável e difícil de se adaptar. Para minimizar este problema, uma prótese obturadora retida por implantes pode estar indicada (Kumar et al., 2011).

Em conclusão, antes de decidir sobre o melhor tratamento, deve-se considerar o tamanho do defeito e a extensão da ressecção do palato duro e mole. Além disso, também devemos analisar se os pacientes fizeram radioterapia, qual a sua morbidade após ressecção e o efeito psicológico da maxilectomia (Breeze et al., 2016).

A decisão de optar entre a reconstrução da zona afetada ou a utilização de uma prótese obturadora é uma decisão complexa e multifatorial, sendo por norma opção dos profissionais de saúde. Todavia, as preferências do paciente deverão ser sempre tidas em conta (Breeze et al., 2016).

As próteses removíveis obturadoras continuam a ser uma opção viável de tratamento, apresentando como vantagens a possibilidade de uma reabilitação menos complexa e mais rápida, a diminuição dos custos, com um pós tratamento mais rápido em termos de recuperação e, por fim a diminuição de permanência em meio hospitalar (Breeze et al., 2016).

5. Mandibulectomia

Mandibulectomia marginal (Fig.19) é um procedimento cirúrgico recomendado para a ressecção de cancros orais, em que apenas a crista alveolar da mandíbula, geralmente acima do canal mandibular, é excisada (Petrovic et al., 2017).

O objetivo deste procedimento é manter a continuidade do arco mandibular e preservar a forma e função da cavidade oral com uma ressecção segura e conservadora (Chen et al., 2011).

A reabilitação protética pode providenciar a estética (suporte labial e simetria facial) e a função (articulação da fala, mastigação e deglutição) impactando positivamente a qualidade de vida do paciente. Contudo, avaliação pré-tratamento é um fator crucial para determinar a viabilidade de reabilitação em tais pacientes. Este processo é multifatorial e requer um estudo cuidadoso da anatomia oral, incluindo: a saúde da mucosa oral; tecidos intraorais friáveis; condição dentária; espaço interoclusal; extensão da xerostomia; presença de sulcos lingual e bucal; extensão da atrofia da mandíbula; eliminação da crista alveolar em mandíbulas edêntulas e altura vertical dos resíduos da mandíbula, bem como a altura óssea disponível entre a crista alveolar e o canal mandibular (Petrovic et al., 2019).

A reabilitação dentária satisfatória não é possível em pacientes geriátricos completamente edêntulos (Fig.24) com mandíbulas atroficas, perda dos sulcos linguais e bucais e/ou apresentar eliminação da crista alveolar (Petrovic et al., 2019).

Pacientes que têm estabilidade e dentição remanescente são (Fig.24) são potenciais candidatos para próteses mandibulares removíveis ancoradas nos dentes remanescentes, desde que os sulcos sejam adequados no local da mandibulectomia marginal, para estabilidade e retenção da prótese. No entanto, em tais pacientes, a função mastigatória não é totalmente alcançada devido à mobilidade da prótese durante a mastigação (Petrovic et al., 2019).

Para pacientes com defeitos anteriores, a altura vertical e largura da mandíbula residual são adequadas para próteses fixas ou removíveis ancoradas em implantes (Petrovic et al., 2019).

Falta de altura óssea suficiente após mandibulectomia marginal na região posterior da mandíbula, frequentemente restringe a colocação de implantes dentários endósseos e apresenta um desafio para os profissionais devido à proximidade do canal alveolar inferior à crista alveolar. A localização do canal mandibular influencia a viabilidade da cirurgia de implantes, devido ao risco de lesão do nervo alveolar inferior (Hsu et al., 2013).

Em resumo, a reabilitação dentária baseada em implantes em pacientes submetidos a mandibulectomia marginal é exequível apenas na região anterior da mandíbula. Implantes endósseos nas regiões pré-molar e molar não são possíveis, devido à falta da altura óssea disponível entre o canal alveolar inferior e a crista alveolar (Petrovic et al., 2019).

Com base em estudos anteriores da mandíbula após a mandibulectomia final e a observação clínica de pacientes no período pós-operatório, os autores propõem o seguinte algoritmo para a reabilitação dentária após mandibulectomia marginal em pacientes com cancro oral: (Petrovic et al., 2019)

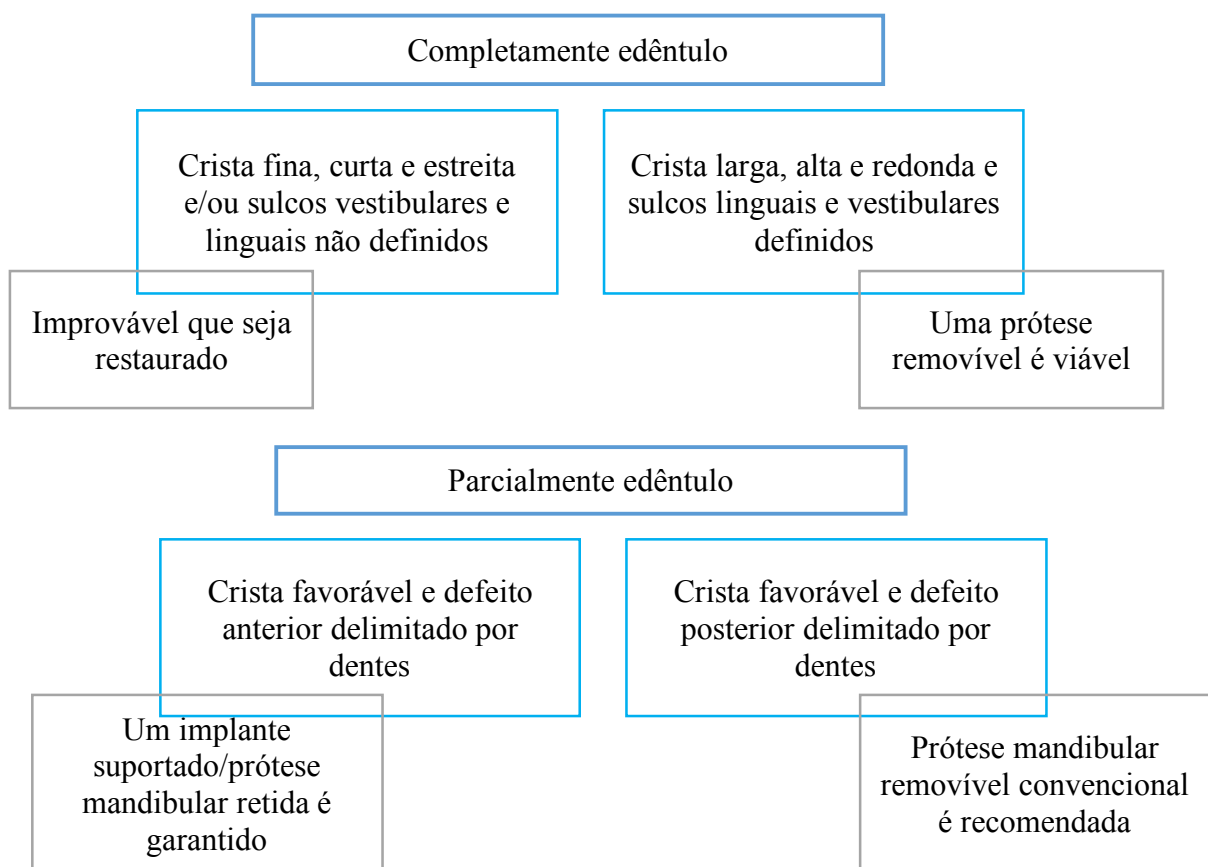


Fig. 24- Hipóteses de reabilitação oral em pacientes totalmente e parcialmente edêntulos. Adaptado de Petrovic et al., 2019.

Em conclusão, após a mandibulectomia marginal para cancro oral, reabilitação oral com implante endósseo estável ou prótese mandibular removível retida ou fixa é viável no segmento anterior da mandíbula (Fig.25). Falta de altura vertical suficiente do osso remanescente acima do canal alveolar inferior proíbe considerar a terapia com implantes

em pacientes submetidos a tratamento marginal nas regiões pré-molar e molar. Nestes pacientes, uma prótese oral removível convencional   uma abordagem atualmente disponível (Petrovic et al., 2019).



Figura 25– Reabilita o protética p s-ressecc o de um paciente com mandibulectomia marginal anterior. (a) Radiografia panorâmica p s-operatória, mostrando defeito de mandibulectomia marginal anterior. (b) Visão intraoral, mostrando enxerto de pele cicatrizada sobre a crista alveolar (c) Prótese de ressecc o removível. (d) Prótese em posi o na boca.Fonte de et al., Petrovic et al., 2019

6.Critérios de sele o e exclusão de pacientes para os diversos tipos de reabilita o protética:

Considera-se bons candidatos para uma reabilita o protética removível todos aqueles que apresentem um bom remanescente dentário, utilizando como suporte e reten o os dentes do paciente. As fun es não irão ser restabelecidas no seu todo, uma vez que, a reten o da prótese não   a ideal, porém   satisfatória. Em caso de desconforto deve-se avançar para a reabilita o em prótese fixa, visto que em pacientes geriátricos e com arcadas totalmente edêntulas e atrofiadas a possibilidade de uma reabilita o removível   insuficiente. Nestes pacientes em que se mostra impossível a coloca o de próteses removíveis deve-se optar pela realiza o da reabilita o com implantes endósseos, mas sempre tendo em conta a viabilidade dos mesmos, que se encontra relacionada com a quantidade do osso remanescente e com a proximidade ao nervo alveolar inferior (Petrovic et al., 2018).

Chiapasco et al, em 2006, apresentaram critérios de exclusão para tratamento com implantes:

- Pacientes com um mau prognóstico ou cuja saúde esteja comprometida sistemicamente;
- Pacientes que foram submetidos à ressecção da região posterior da mandíbula ou mandíbula com restos suficientes de dentição para garantir uma mastigação aceitável;
- Pacientes com carcinoma oral recorrente, que continuam a consumir álcool e tabaco;
- Pacientes não cooperantes.

Além disso, Petrovic et al, em 2018 estabeleceu situações nos pacientes oncológicos em que é praticamente impossível a utilização dos tratamentos invasivos, como a colocação de implantes:

1. Quando estamos perante casos de ressecções da mandíbula extensas, devido à existência de insuficiente tecido ósseo e à proximidade com o canal mandibular.
2. Quando a distancia mínima de 1,5 mm entre o nervo alveolar inferior e o implante não se verifica;
3. Ao nível da maxila, a perda posterior de altura óssea, também impossibilita a reabilitação com este tipo de peças protéticas, devido à presença e localização do seio maxilar.

Em relação aos defeitos provocados após a cirurgia mandibular, que podem ser de três tipos (anteriores, posteriores e no ramo), existem várias opções de tratamento dependendo das condições da altura óssea existente:

- No caso de defeitos anteriores, no geral a altura óssea permite a reabilitação oral com prótese fixa, porém estes pacientes podem optar por três formas de tratamento, sendo elas: prótese removível, prótese implanto-suportada ou implanto-retida, uma vez que, se o número de dentes remanescentes permita, a prótese removível apresenta-se como uma opção exequível, assim como a colocação de implantes endósseos;

- Outro critério que se impõe para a exclusão da possibilidade de reabilitação com implantes é a falta de osso na região posterior da mandíbula, tornando-se um desafio para os profissionais de saúde a procura de uma opção de tratamento. Além disso, a localização do nervo alveolar inferior nestes pacientes condiciona a colocação dos implantes, visto que, existe a hipótese de estimular parestesias definitivas (Petrovic et al., 2019);
- Para ultrapassar a limitação existente devido à diminuição da altura óssea, o recurso a mini-implantes não é uma alternativa viável, uma vez que, é imprescindível pelo menos 6 mm de altura acima do canal mandibular. Assim estes pacientes não podem optar por nenhuma das opções fixas, mas deve-se dar preferência às próteses removíveis (Zhu et al., 2019).

III. CONCLUSÃO

É de extrema importância a realização de um bom exame clínico e diagnóstico que permita avaliar corretamente cada paciente e evidenciar fatores de risco que se apresentem como indicações ou limitações às diversas opções de reabilitação oral, assim a seleção dos pacientes deve ser baseada em função dos critérios de exclusão. Deve-se salientar a relevância do papel do Médico Dentista na sensibilização da população para este problema e sua detecção precoce.

A terapia oncológica varia entre a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, contudo estes tratamentos provocam alterações severas estéticas e funcionais, provocando perturbações psicológicas graves nos pacientes e dificultando a sua integração na sociedade.

Os efeitos adversos das terapias realizadas nos pacientes com cancro da cabeça e pescoço limitam a utilização de próteses removíveis, visto que estas exercem pressão sobre os tecidos orais, aumentando o risco de necrose dos tecidos.

Em pacientes que reúnam condições de perdas de peças dentárias múltiplas sem possibilidade de utilização de uma prótese removível, a possibilidade de colocação de implantes ou próteses implanto-suportadas não deve ser posta de parte.

A reabilitação com implantes endósseos em pacientes oncológicos demonstrou ser uma opção viável, mas ainda permanece ambígua e imprevisível entre os profissionais de saúde. Atualmente, não existe nenhum protocolo de implementação desta opção reabilitadora nos pacientes oncológicos, sendo apenas conhecidas diretrizes gerais relativamente ao momento da sua colocação, à dose de radiação aceitável, ao local indicado, à colocação de implantes em enxertos ósseos e à melhor opção de reabilitação protética.

A qualidade dos dados é escassa, mas conclui-se que o momento de terapia de radiação em relação à colocação do implante não tem efeito significativo na sua sobrevivência e, o intervalo de tempo ideal para a colocação destas peças reabilitadoras é uma questão incerta e incongruente, sendo necessário mais pesquisas na área.

Quando a dose de radiação é inferior a 50Gy a sobrevivência dos implantes apresenta resultados aceitáveis, porém quando as doses são superiores, o sucesso da osteointegração diminui substancialmente e aumenta o risco de complicações.

O local anatómico demonstrou ter influencia na osteointegração, sendo que se apresentam melhores resultados na mandíbula em relação à maxila, fornecendo uma melhor estabilidade primária. Além disso, obtém-se taxas de sucesso superiores na zona anterior dos maxilares comparativamente com a região posterior.

Pesquisas experimentais sobre o efeito da oxigenoterapia hiperbárica (HBO) em pacientes previamente sujeitos a radioterapia é escassa, portanto são necessárias mais pesquisas para uma conclusão final.

Os implantes inseridos em enxertos ósseos vascularizados utilizados na reconstrução oral revelam resultados favoráveis, conseguindo-se uma boa interface implante-osso.

Numa perspectiva futura, são necessárias mais pesquisas e investigações a longo prazo, a fim de aprimorar técnicas e melhor entender a influência dos diversos fatores no sucesso e insucesso da osteointegração e sobrevivência dos implantes, de forma a desenvolver-se protocolos direcionados para a reabilitação dos pacientes oncológicos.

Como resultado dos riscos operatórios específicos e da qualidade especial do planeamento protético, o tratamento e os cuidados de acompanhamento, a seleção do paciente e o cuidado intensivo parecem ser cruciais.

Nos dias de 20 a 25 de Setembro de 2021 assinalou-se a semana Europeia de Luta contra o Cancro da Cabeça e Pescoço, reforçando a importância do diagnóstico precoce, de forma a minimizar as vitimas mortais. É preciso lembrar que a reabilitação é tão importante como o tratamento e esta dimensão deve ser abordada numa fase inicial, de forma que estes pacientes tenham uma vida com qualidade.

IV. BIBLIOGRAFIA

Abayev, B., & Juodzbaly, G. (2015). Inferior Alveolar nerve lateralization and transposition for dental implant placement. part II: a systematic review of neurosensory complications. *J Oral Maxillofac Res*, 6(1), e3. <https://doi.org/10.5037/jomr.2015.6103>.

Aeran, H., Nautiyal, V., Kumar, V., & Uniyal, S. (2015). Implant supported overdenture in the patients with history of radio and chemotherapy for the prostate malignancy. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 6(2), 200-5. <http://doi.org/10.4103/0975-5950.183853>.

Alsaadi, G., Quirynen, M., Komárek, A., & van Steenberghe, D. (2007). Impact of local and systemic factors on the incidence of oral implant failures, up to abutment connection. *J Clin Periodontol*, 34(7), 610-7. <http://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01077.x>.

Anderson, L., Meraw, S., Al-Hezaimi, K., & Wang, H.L. (2013). The influence of radiation therapy on dental implantology. *Implant Dent*, 22(1), 31-8. <http://doi.org/10.1097/ID.0b013e31827e84ee>.

Araya, C. (2018). Diagnóstico precoz y prevención em cancer de cavidad oral. *Revista Médica Clinica las Condes*, 29(4), 411-418. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.008>.

Azul, A.M., Bulhosa, J.F., De Melo, P.R., Trancoso, P.F., Calado, R., Gromicho, M., Jordão, M., & Do Céu, A. (2014). Intervenção Precoce no Cancro Oral – Guia para Profissionais de Saúde. *Igarss 2014*, (1), 1-5. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>.

Barrowman, R.A., Wilson, P.R., Wiesenfeld, D. (2011). Oral rehabilitation with dental implants after cancer treatment. *Aust Dent J*, 56(2):160-5. <http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01318.x>.

Beech, N., Robinson, S., Porceddu, S., & Batstone, M. (2014). Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Australian Dental Journal*, 59(1), 20– 28. <http://doi.org/10.1111/adj.12134>.

Bensadoun, R.J., Patton, L.L., Lalla, R.V., & Epstein, J.B. (2011). Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. *Support Care Cancer*, 19(6), 737-44. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1154-4>.

Blanchard, P., Gunn, G.B., Lin, A., Foote, R.L., Lee, N.Y., & Frank, S.J. (2018). Proton Therapy for Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol*, 28(1), 53-63. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.08.004>.

Brauner, E., Cassoni, A., Battisti, A., Bartoli, D., & Valentini, V. (2010). Prosthetic rehabilitation in post-oncological patients: Report of two cases. *Ann Stomatol (Roma)*, 1(1), 19-25.

Brauner, E., Di Carlo, S., Ciolfi, A., Pompa, G., Jamshir, S., De Angelis, F., Della Monaca, M., & Valentini, V. (2019). Use of Porous Implants for the Prosthetic Rehabilitation of Fibula Free Flap Reconstructed Patients. *J Craniofac Surg*, 30(4), 1163-1169. <http://doi.org/10.1097/SCS.00000000000005218>.

Brauner, E., De Angelis, F., Jamshir, S., Mezi, S., Tiroli, R.C., Pompa, G., Quarato, A., & Di Carlo, S. (2018). Aesthetic satisfaction in lip and palate clefts: a comparative study between secondary and tertiary bone grafting. *Clin Ter*, 169(2), e62-e66. <http://doi.org/10.7417/T.2018.2055>.

Brauner, E., Valentini, V., Jamshir, S., Battisti, A., Guarino, G., Cassoni, A., Gaimari, G., Fadda, M.T., Di Carlo, S., & Pompa, G. (2012). Two clinical cases of prosthetical rehabilitation after a tumor of the upper maxilla. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16(13), 1882-90.

Brauner, E., Guarino, G., Jamshir, S., Papi, P., Valentini, V., Pompa, V., & Pompa, G. (2015). Evaluation of Highly Porous Dental Implants in Postablative Oral and Maxillofacial Cancer Patients: A Prospective Pilot Clinical Case Series Report. *Implant Dent*, 24(5), 631-7. <http://doi.org/10.1097/ID.0000000000000295>.

Brauner, E., Valentini, V., de Angelis, F., Jamshir, S., Visca, A., Romeo, U., Tenore, G., Pompa, G., & di Carlo, S. (2018). Gingival hyperplasia around dental implants in jaws

reconstructed with free vascularized flaps: A case report series. *J. Int. Dent. Med. Res.* 11(1), 1–7.

Brauner, E., Musio, D., Mezi, S., Ciolfi, A., Maghella, F., Cassoni, A., De Angelis, F., Guarino, G., Romeo, U., Tenore, G., Piesco, G., De Felice, F., Tombolini, V., Valentini, V., Polimeni, A., & Di Carlo, S. (2019). Implant placement in oral squamous cells carcinoma patients treated with chemoradiotherapy: “Sapienza Head and Neck Unit” clinical recommendations. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci* , 23, 9923–9930.

Breeze, J., Rennie, A., Morrison, A., Dawson, D., Tipper, J., Rehman, K., Grew, N., Snee, D., & Pigadas, N. (2016). Health-related quality of life after maxillectomy: obturator rehabilitation compared with flap reconstruction. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 54(8), 857-862. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.05.024>.

Brennan, A., Schliephake, H., Ghali, G.E., & Cascarini, L. (2017). *Maxillofacial Surgery*. (3rd ed). Elsevier.

Brickman, D.S., Reh, D.D., Schneider, D.S., Bush, B., Rosenthal, E.L., & Wax, M.K. (2013). Airway management after maxillectomy with free flap reconstruction. *Head Neck*, 35(8), 1061-5. <http://doi.org/10.1002/hed.23082>.

Buglione, M., Cavagnini, R., Di Rosario, F., Sottocornola, L., Maddalo, M., Vassalli, L., Grisanti, S., Salgarello, S., Orlandi, E., Paganelli, C., Majorana, A., Gastaldi, G., Bossi, P., Berruti, A., Pavanato, G., Nicolai, P., Maroldi, R., Barasch, A., Russi, E.G., ... Magrini, S.M. (2016). Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Dental pathologies and osteoradionecrosis (Part 1) literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol*, 97, 131-42. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.08.010>.

Cannon, R.B., Houlton, J.J., Mendez, E., & Futran, N.D. (2017). Methods to reduce postoperative surgical site infections after head and neck oncology surgery. *Lancet Oncol*, 18(7), e405-e413. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30375-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30375-3).

Che, M.J.S., C rcamo M., Brenner, C., & Montes, R. (2016). C ncer oral en Chile: Revisi n de la literatura. *Rev Médica Chile*, 144(6), 758–766. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872016000600011>.

Ch'ng, S., Skoracki, R.J., Selber, J.C., Yu, P., Martin, J.W., Hofstede, T.M., Chambers, M.S., Liu, J., & Hanasono, M.M. (2016). Osseointegrated implant-based dental rehabilitation in head and neck reconstruction patients. *Head Neck*, 38(1), 321-7. <http://doi.org/10.1002/hed.23993>.

Chaveli-López, B. (2014). Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*, 6(1), e81-90. <https://doi.org/10.4317/jced.51337>.

Chen, Y.L., Kuo, S.W., Fang, K.H., & Hao, S.P. (2011). Prognostic impact of marginal mandibulectomy in the presence of superficial bone invasion and the nononcologic outcome. *Head Neck*, 33(5), 708-13. <http://doi.org/10.1002/hed.21530>.

Cheng, C.Q., Xu, H., Liu, L., Wang, R.N., Liu, Y.T., Li, J., & Zhou, X.K. (2016). Efficacy and safety of pilocarpine for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*, 147(4), 236-43. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2015.09.014>.

Cheng, A., Daly, C.G., Logan, R.M., Stein, B., & Goss, A.N. (2009). Alveolar bone and the bisphosphonates. *Aust Dent J* 2009, 54(1), S51–S61. <http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2009.01143.x>.

Chiapasco, M., Biglioli, F., Autelitano, L., Romeo, E., Brusati, R. (2006). Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps used for the reconstruction of maxillo-mandibular defects following ablation for tumors or osteoradionecrosis. *Clin Oral Implants Res*, 17(2), 220-8. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01212.x>.

Chronopoulos, A., Zarra, T., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2018). Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*, 68(1), 22-30. <http://doi.org/10.1111/idj.12318>.

Costa, H., Zenha, H., Sequeira, H., Coelho, G., Gomes, N., Pinto, C., Martins, J., Santos, D., & Andresen, C. (2015). Microsurgical reconstruction of the maxilla: Algorithm and concepts. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 68(5), e89-e104. <http://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.12.002>.

Dawes, C., Pedersen, A.M., Villa, A., Ekström, J., Proctor, G.B., Vissink, A., Aframian, D., McGowan, R., Aliko, A., Narayana, N., Sai, Y.W., Joshi, R.K., Jensen, S.B., Kerr, A.R., & Wolff, A. (2015). The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*, 60(6), 863-74. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.004>.

Dhanuthai, K., Rojanawastsirivej, S., Thosaporn, W., Kintarak, S., Subarnbhesaj, A., Darling, M., Kryshatskyj, E., Chiang, C-P., Shin, H-I., Choi, S-Y., Lee, S-S., & Aminishakib, P. (2018). Oral Cancer: A multicenter study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 23(1), 23-9. <http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.21999>.

Devi, S., & Singh, N. (2014). Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *Natl J Maxillofac Surg*, 5(2), 117-25. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.154812>.

De Felice, F., Musio, D., Terenzi, V., Valentini, V., Cassoni, A., Tombolini, M., & Tombolini, V. (2014). Treatment improvement and better patient care: which is the most important one in oral cavity cancer? *Radiation Oncology*, 9(1), 1-7. <http://doi.org/10.1186/s13014-014-0263-x>.

De Felice, F., de Vincentiis, M., Valentini, V., Musio, D., Mezi, S., Lo Mele, L., Della Monaca, M., D'Aguanno, V., Terenzi, V., Di Brino, M., Brauner, E., Bulzonetti, N., Tenore, G., Pomati, G., Cassoni, A., Tombolini, M., Battisti, A., Greco, A., Pompa, G., ... Tombolini, V. (2017). Management of salivary gland malignant tumor: the Policlinico Umberto I, "Sapienza" University of Rome Head and Neck Unit clinical recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol*. 120, 93-97. <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.10.010>.

Deng, H., Sambrook, P.J., & Logan, R.M. (2011). The treatment of oral cancer: an overview for dental professionals. *Aust Dent J*, 56(3), 244-52, 341. <http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01349.x>.

Dholam, K.P., & Gurav, S.V. (2012). Dental implants in irradiated jaws: a literature review. *J Cancer Res Ther*, 8(1), S85-93. <http://doi.org/10.4103/0973-1482.92220>.

El-Naggar, A.K., Chan, J.K.C., Takata, T., Grandis, J.R., & Slootweg, P.J. (2017). The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Human Pathology*, 66, 10-12. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.05.014>.

Elad, S., Zadik, Y., & Yarom, N. (2017). Oral Complications of Nonsurgical Cancer Therapies. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 25(2),133-147. <http://doi.org/10.1016/j.cxom.2017.04.006>.

Elledge, R., Chaggar, J., Knapp, N., Martin, T., White, N., Evriviades, D., Edmondson, S., & Parmar, S. (2017). Craniofacial implants at a single centre 2005-2015: retrospective review of 451 implants. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 55(3), 242-245. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.11.324>.

Epstein, J.B., Thariat, J., Bensadoun, R.J., Barasch, A., Murphy, B.A., Kolnick, L., Popplewell, L., & Maghami, E. (2012). Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*, 62(6), 400-22. <https://doi.org/10.3322/caac.21157>.

Eskander, A., Irish, J., Groome, P.A., Freeman, J., Gullane, P., Gilbert, R., Hall, S.F., Urbach, D.R., & Goldstein, D.P. (2014). Volume-outcome relationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system. *Laryngoscope*, 124(9), 2081-8. <https://doi.org/10.1002/lary.24704>.

Esposito, M., Ardebili, Y., & Worthington, H.V. (2014). Interventions for replacing missing teeth: different types of dental implants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7), 1-19. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003815.pub4>.

Falcao, B., Januzzi, E., Santos, F. (2015). Oral Rehabilitation Following Head and Neck Cancer Treatment – Review of literature. *J Palliat Care Med*, 5, 208. <http://doi.org/10.4172/2165-7386.1000208>.

Fenlon, M.R., Lyons, A., Farrell, S., Bavisha, K., Banerjee, A., & Palmer, R.M. (2012). Factors affecting survival and usefulness of implants placed in vascularized free composite grafts used in post-head and neck cancer reconstruction. *Clin Implant Dent Relat Res*, 14(2), 266-72. <http://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00250.x>.

Flores-Ruiz, R., Castellanos-Cosano, L., Serrera-Figallo, M.A., Cano-Díaz, E., Torres-Lagares, D., & Gutiérrez-Pérez, J.L. (2018). Implant survival in patients with oral cancer: A 5-year follow-up. *J Clin Exp Dent*, 10(6), e603-9. <http://doi.org/10.4317/jced.54937>.

Freitas, D.A., Caballero, A.D., Pereira, M.M., Oliveira, S.K.M., Silva, G.P.E., & Hernández, C.I.V. (2011). Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. *Revista CEFAC*, 13(6), 1103-1108.

Friedman, P.K., & Isfeld, D. (2010). Xerostomia: the "invisible" oral health condition. *Today's FDA*, 22(1), 61-3.

Gigliotti, J., Madathil, S., Delays, N. M., & Oral, I. J. (2019). Delays in oral cavity cancer. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.02.015>.

Gómez-Polo, M., Ortega, R., Gómez-Polo, C., Martín, C., Celemín, A., & Del Río, J. (2016). Does Length, Diameter, or Bone Quality Affect Primary and Secondary Stability in Self-Tapping Dental Implants? *J Oral Maxillofac Surg*, 74(7), 1344-53. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2016.03.011>.

Grafton-Clarke, C., Chen, K.W., & Wilcock, J. (2019). Diagnosis and referral delays in primary care for oral squamous cell cancer: a systematic review. *Br J Gen Pract*, 69(679), e112-e126. <http://doi.org/10.3399/bjgp18X700205>.

Grant, B.T., Amenedo, C., Freeman, K., & Kraut, R.A. (2008). Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 66(2), 223-30. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2007.09.019>.

Guan, J., Li, Q., Zhang, Y., Xiao, N., Chen, M., Zhang, Y., Li, L., & Chen, L. (2016). A meta-analysis comparing cisplatin-based to carboplatin-based chemotherapy in moderate to advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Oncotarget*, 7(6), 7110-9. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6858>.

Gupta, N., Pal, M., Rawat, S., Grewal, M.S., Garg, H., Chauhan, D., Ahlawat, P., Tandon, S., Khurana, R., Pahuja, A.K., Mayank, M., & Devnani, B. (2015). Radiation-induced dental caries, prevention and treatment - A systematic review. *Natl J Maxillofac Surg*, 6(2), 160-6. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.183870>.

Gupta, B., Kumar, N., & Johnson, N. W. (2019). Evidence of past dental visits and incidence of head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 8,43. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0949-0>.

Hartner, L. (2018). Chemotherapy for Oral Cancer. *Dent Clin North Am*, 62(1), 87-97. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.006>.

Hatcher, J.L., Sterba, K.R., Tooze, J.A., Day, T.A., Carpenter, M.J., Alberg, A.J., Sullivan, C.A., Fitzgerald, N.C., & Weaver, K.E. (2016). Tobacco use and surgical outcomes in patients with head and neck cancer. *Head Neck*, 38(5), 700–706. <https://doi.org/10.1002/hed.23944>.

Holzinger, D., Seemann, R., Matoni, N., Ewers, R., Millesi, W., & Wutzl, A. (2014). Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1937.e1–8. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.037>.

Hsu, J.T., Huang, H.L., Fuh, L.J., Li, R.W., Wu, J., Tsai, M.T., Shen, Y.W., & Tu, M.G. (2013). Location of the mandibular canal and thickness of the occlusal cortical bone at dental implant sites in the lower second premolar and rst molar. *Comput Math Methods Med*, 2013, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/608570>

Huang, S.H., & O'Sullivan, B. (2013). Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 18(2), e233-40. <https://doi.org/10.4317/medoral.18772>.

Jacobs, C.D., Moravan, M.J., Choe, J., Kahmke, R., Mowery, Y., & Salama, J.K. (2018). *Encyclopedia of Cancer* .(3rd ed.). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65316-3>.

Jawad, H., Hodson, N. A., & Nixon, P. J. (2015). A review of dental treatment of head and neck cancer patients , before , during and after radiotherapy : part 1. *Nature Publishing Group*, 218(2), 65–68. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.28>.

Jensen, S.B., Vissink, A., Limesand, K.H., & Reylund, M.E. (2019). Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head and Neck Radiation Patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2019(53). <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz016>.

Jensen, S.B., Pedersen, A.M., Vissink, A., Andersen, E., Brown, C.G., Davies, A.N., Dutilh, J., Fulton, J.S., Jankovic, L., Lopes, N.N., Mello, A.L., Muniz, L.V., Murdoch-Kinch, C.A., Nair, R.G., Napeñas, J.J., Nogueira-Rodrigues, A., Saunders, D., Stirling, B., von Bültzingslöwen, I., Weikel, D.S ... Brennan, M.T. (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer*, 18(8). <https://doi.org/1039-60.10.1007/s00520-010-0827-8>.

Kaur, J. (2019). Review Article, 7(3), 4-7. <https://doi.org/10.21276/jamdsr>.

Kojima, Y., Yanamoto, S., Umeda, M., Kawashita, Y., Saito, I., Hasegawa, T., Komori, T., Ueda, N., Kirita, T., Yamada, S.I., Kurita, H., Senga, Y., Shibuya, Y., & Iwai, H. (2017). Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 124(2), 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.04.012>.

Kumar, M., Nanavati, R., Modi, T.G., & Dobariya, C. (2016). Oral Cancer: Etiology and risk factors: A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 458-63. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.186696>.

Kumar, P., Jain, V., Thakar, A., & Aggarwal, V. (2013). Effect of varying bulb height on articulation and nasalance in maxillectomy patients with hollow bulb obturator. *J Prosthodont Res*, 57(3), 200-5. <http://doi.org/10.1016/j.jpor.2013.02.002>.

Lalla, R.V., Latortue, M.C., Hong, C.H., Ariyawardana, A., D'Amato-Palumbo, S., Fischer, D.J., Martof, A., Nicolatou-Galitis, O., Patton, L.L., Elting, L.S., Spijkervet, F.K., & Brennan, M.T. (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer, 18*(8), 985-92. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0892-z>.

Lambade, P.N., Lambade, D., & Goel, M. (2013). Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *Oral Maxillofac Surg, 17*(4), 243-9. <https://doi.org/10.1007/s10006-012-0363-4>.

Lee, R., Slevin, N., Musgrove, B., Swindell, R., & Molassiotis, A. (2012). Prediction of post-treatment trismus in head and neck cancer patients. *Br J Oral Maxillofac Surg, 50*(4), 328-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.06.009>.

Laverty, D.P., Addison, O., Wubie, B.A., Heo, G., Parmar, S., Martin, T., Praveen, P., Pearson, D., Newsum, D., Murphy, M., & Bateman, G. (2019). Outcomes of implant-based oral rehabilitation in head and neck oncology patients-a retrospective evaluation of a large, single regional service cohort. *Int J Implant Dent, 5*(1),8. <http://doi.org/10.1186/s40729-019-0161-y>.

Lester, S. (2015). Principles and management of head and neck cancer. *Surgery, 33*(12), 620-626. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2015.09.007>.

Liddelow, G., & Klineberg, I. (2011). Patient-related risk factors for implant therapy. A critique of pertinent literature. *Aust Dent J, 56*(4), 417-26. <http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2011.01367.x>.

Lin, S.C., Jen, Y.M., Chang, Y.C., & Lin, C.C. (2008). Assessment of xerostomia and its impact on quality of life in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy, and validation of the Taiwanese version of the xerostomia questionnaire. *J Pain Symptom Manage, 36*(2),141-8. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.09.009>.

Linsen, S.S., Martini, M., & Stark, H. (2012). Long-term results of endosteal implants following radical oral cancer surgery with and without adjuvant radiation therapy. *Clin Implant Dent Relat Res, 14*(2), 250-8. <http://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00248.x>.

Lorenzi, C., Arcuri, L., Lio, F., Dolci, A., & Arcuri, C. (2019). Radiosurgery in dentistry: a review. *Clin Ter*, 170(1), e48-e54. <http://doi.org/10.7417/CT.2019.2107>.

Maharjan, I.K., Ongole, R.K., & Jaisani, M. (2017). Osteoradionecrosis of jaw- a review. *J Dent Health Oral Disord Ther*, 6(5), 156-157. <https://doi.org/10.15406/jdhodt.2017.06.00216>.

De la Plata, M., Gías, L.N., Díez, P.M., Muñoz-Guerra, M., González-García, R., Lee, G.Y., Castrejón-Castrejón, S., & Rodríguez-Campo, F.J.(2012). Osseointegrated implant rehabilitation of irradiated oral cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*, 70(5), 1052-63. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.032>.

Marx, R.E., Cillo, J.E., & Ulloa, J.J. (2007). Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(12), 2397-410. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>.

Meijer, G.J., Mel, P., Koole, R., & Cune, M.S. (2007). Fixed partial dentures on two implants: raising comfort in irradiated edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 36(7), 646-8. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2007.02.002>.

Migliorati, C.A., Epstein, J.B., Abt, E., & Berenson, J.R. (2011). Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol*, 7(1), 34-42. <http://doi.org/10.1038/nrendo.2010.195>.

Myers, R., Marx, R.E. (1990). Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *Natl Cancer Inst Monogr*, 90, 151–157.

Montero, P.H., & Patel, S.G. (2015). Cancer of the Oral Cavity. *Surg Oncol Clin N Am*, 24(3), 491- 508.<http://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.006>.

Murphy, B.A., Dietrich, M.S., Wells, N., Dwyer, K., Ridner, S.H., Silver, H.J., Gilbert, J., Chung, C.H., Cmelak, A., Burkey, B., Yarbrough, W.G., Sinard, R., Netterville, J. (2010). Reliability and validity of the Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey: a tool to assess symptom burden in patients treated with chemoradiation. *Head Neck*, 32(1), 26-37. <http://doi.org/10.1002/hed.21143>.

National Comprehensive Cancer Network: NCCN Practice Guidelines in Oncology: head and neck cancers. 2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Accessed June 11, 2021.

Ojeda, D., Huber, M.A., & Kerr, A.R. (2020). Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cavity Cancer. *Dermatol Clin*, 38(4), 507-521. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.05.011>.

Owosho, A.A., Yom, S.K., Han, Z., Sine, K., Lee, N.Y., Huryn, J.M., & Estilo, C.L. (2016). Comparison of mean radiation dose and dosimetric distribution to tooth-bearing regions of the mandible associated with proton beam radiation therapy and intensity-modulated radiation therapy for ipsilateral head and neck tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 122(5), 566-571. <http://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.07.003>.

Peisker, A., Raschke, G.F., Guentsch, A., Roshanghias, K., Eichmann, F., & Schultze-Mosgau, S. (2016). Longterm quality of life after oncologic surgery and microvascular free flap reconstruction in patients with oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 21 (4), e420-4. <http://doi.org/10.4317/medoral.21111>.

Petrovic, I., Shah, J. P., Huryn, J. M., & Rpsen, E. B. (2019). Intraoral Rehabilitation After Marginal Mandibulectomy. *Int J Prosthodont*, 32(3), 241–247. <https://doi.org/10.11607/ijp.6181>.

Pompa, V., Brauner, E., Bresadola, L., Di Carlo, S., Valentini, V., & Pompa, G. (2012). Treatment of facial vascular malformations with embolisation and surgical resection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16(3), 407-13.

Pompa, G., Saccucci, M., Di Carlo, G., Brauner, E., Valentini, V., Di Carlo, S., Gentile, T., Guarino, G., & Polimeni, A. (2015). Survival of dental implants in patients with oral cancer treated by surgery and radiotherapy: a retrospective study. *BMC Oral Health*, 15,5. <http://doi.org/10.1186/1472-6831-15-5>.

Prihantono, P. (2018). Adjuvants therapy in oral cancer. *Inte J Surg Med*, 4(4), 183–187. <http://doi.org/10.5455/ijsm.adjuvant-therapy-oral-cancer>.

Rettig, E.M., & D'Souza, G. (2015). Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 24(3), 379-96. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.001>.

Riley, P., Glenny, A.M., Hua, F., & Worthington, H.V. (2017). Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 7(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012744>.

Rogers, S.N. (2010). Quality of life perspectives in patients with oral cancer. *Oral Oncol*, 46(6), 445-7. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.02.021>.

Romesser, P.B., Cahlon, O., Scher, E., Zhou, Y., Berry, S.L., Rybkin, A., Sine, K.M., Tang, S., Sherman, E.J., Wong, R., & Lee, N.Y. (2016). Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol*, 118(2), 286-92. <http://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.12.008>.

Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Assael, L.A., Landesberg, R., Marx, R.E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5), 2-12. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>.

Ruggiero, S.L., Dodson, T.B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O'Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(10), 1938-56. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>.

Russi, E.G., Corvò, R., Merlotti, A., Alterio, D., Franco, P., Pergolizzi, S., Sanctis, V., Redda, M.G.R., Ricardi, U., Paiar, F., Bonomo, O., Merlano, M.C., Zurlo, V., Chiesa, F., Sanguineti, G., & Bernier, J. (2012). Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology. *Cancer Treat Ver*, 38(8), 1033-49. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.04.002>.

Sammartino, G., Marenzi, G., Cioffi, I., Tet , S., & Mortellaro, C. (2011). Implant therapy in irradiated patients. *J Craniofac Surg*, 22(2), 443-5. <http://doi.org/10.1097/SCS.0b013e318207b59b>.

Sammartino, G., Prados-Frutos, J.C., Riccitiello, F., Felice, P., Cerone, V., Gasparro, R., & Wang, H.L. (2016). The Relevance of the Use of Radiographic Planning in Order to Avoid Complications in Mandibular Implantology: A retrospective Study. *Biomed Res Int*. <http://doi.org/10.1155/2016/8175284>.

Santos, R., Dall'Magro, A.K, Giacobbo, J., Lauxen, J.R. & Dall'Magro, E. (2015). Osteoradionecrosis in patients undergoing radiotherapy for head and neck: case report. *Passo Fundo*, 20(2), 232-237. <http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v20i2.4497>.

Sarin, J., DeRossi, S.S., & Akintoye, S.O. (2008). Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis*, 14(3), 277-85. <http://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01381.x>.

Sarode, G., Maniyar, N., Sarode, S.C., Jafer, M., Patil, S., & Awan, K.H. (2020). Epidemiologic aspects of oral cancer. *Disease-a-Moth*, 66(12), 19-45. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100988>.

Sathasivam, H.P., Davies, G.R., & Boyd, N.M. (2018). Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head Neck*, 40(1), 46-54. <http://doi.org/10.1002/hed.24907>.

Schiegnitz, E., Al-Nawas, B., Kammerer, P.W., & Grotz, K. A. (2014). Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: A meta-analysis on implant survival. *Clinical Oral Investigations*, 18(3), 687-698. <http://doi.org/10.1007/s00784-013-1134-9>.

Schweyen, R., Kuhnt, T., Wienke, A., Eckert, A., & Hey, J. (2017). The impact of oral rehabilitation on oral health-related quality of life in patients receiving radiotherapy for the treatment of head and neck cancer. *Clin Oral Investig*, 21(4), <https://doi.org/1123-1130>. [10.1007/s00784-016-1874-4](https://doi.org/10.1007/s00784-016-1874-4).

Scully, C., Hobkirk, J., Dios, P.D. (2007). Dental endosseous implants in the medically compromised patient. *J Oral Rehabil*, 34(8), 590-9. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2842.2007.01755.x>.

Shah, D.N., Chauhan, C.J., & Solanki, J.S. (2017). Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in irradiated maxillofacial dental implant patients: A systematic review with meta-analysis. *J Indian Prosthodont Soc*, 17(2), 109-119. <http://doi.org/10.4103/0972-4052.203193>.

Shanti, R.M., & O'Malley, B.W.(2018). Surgical Management of Oral Cancer. *Dent Clin North Am*. 62(1), 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.005>.

Sharp, L., Johansson, H., Hatschek, T., & Bergenmar, M. (2013). Smoking as an independent risk factor for severe skin reactions due to adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Breast*, 22(5), 634-8. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.047>.

Shetty, S.S., & Vishal Rao, U.S. (2019). 8 "S" in oral cancer. *Oral Oncol*, 88, 27-28. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.11.016>.

Siddiqui, F., & Movsas, B. (2017). Management of Radiation Toxicity in Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol*, 27(4), 340-349. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2017.04.008>.

Singh, A.G., & Chaturvedi, P. (2018). Smoking and other addictions related to cancer of the head and neck. *Revista Clínica Las Condes*, 29(4), 405–410. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.05.005>.

Sroussi, H.Y., Epstein, J.B., Bensadoun, R.J., Saunders, D.P., Lalla, R.V., Migliorati, C.A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z.S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med*, 6(12), 2918-2931. <http://doi.org/10.1002/cam4.1221>.

Sozzi, D., Novelli, G., Silva, R., Connelly, S.T., & Tartaglia, G.M. (2017). Implant rehabilitation in fibula-free flap reconstruction: A retrospective study of cases at 1-18 years

following surgery. *J Craniomaxillofac Surg*, 45(10):1655-1661.
<http://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.06.021>.

Sroussi, H. Y., & Jessri, M. (2018). Oral Assessment and Management of the Patient with Head and Neck Cancer. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of NA*, 30(4), 445–458.
<https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.06.006>.

Tanaka, T.I., Chan, H.L., Tindle, D.I., Maceachern, M., & Oh, T.J. (2013). Updated clinical considerations for dental implant therapy in irradiated head and neck cancer patients. *J Prosthodont*, 22(6), 432-8. <http://doi.org/10.1111/jopr.12028>.

Thanya, K., & Ganapathy, D. (2016). A review on Dental Implants in Irradiated Bones. *J. Pharm. Sci. & Res*, 8(7), 635-637.

Van der Geer, S.J., van Rijn, P.V., Kamstra, J.I., Langendijk, J.A., van der Laan, B.F.A.M., Roodenburg, J.L.N., & Dijkstra, P.U. (2019). Prevalence and prediction of trismus in patients with head and neck cancer: A cross-sectional study. *Head Neck*, 41(1), <http://doi.org/64-71.10.1002/hed.25369>.

Villanueva, N.L., de Almeida, J.R., Sikora, A.G., Miles, B.A., & Genden, E.M. (2014). Transoral robotic surgery for the management of oropharyngeal minor salivary gland tumors. *Head Neck*, 36(1), 28-33. <http://doi.org/10.1002/hed.23258>.

Vissink, A., van Luijk, P., Langendijk, J.A., & Coppes, R.P. (2015). Current ideas to reduce or salvage radiation damage to salivary glands. *Oral Dis*, 21(1), e1-10.
<https://doi.org/10.1111/odi.12222>.

Von Gunten, C.F. (2011). Pathophysiology of pain in cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 33(1), 12-18. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e31821218a7>.

Wong, T.S.C., & Wiesenfeld, D. (2018). Oral Cancer. *Australian Dental Journal*, 63(1), 91-99. <https://doi.org/10.1111/adj.12594>.

Wong, H.M. (2014). Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal*, 8, 2014:581795. <http://doi.org/10.1155/2014/581795>.

Yan, K., Agrawal, N., & Gooi, Z. (2018). Head and Neck Masses. *Med Clin North Am*, 102(6), 1013-1025. <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.06.012>.

Zecha, J.A., Raber-Durlacher, J.E., Nair, R.G., Epstein, J.B., Elad, S., Hamblin, M.R., Barasch, A., Migliorati, C.A., Milstein, D.M., Genot, M.T., Lansaat, L., van der Brink, R., Arnabat-Dominguez, J., van der Molen, L., Jacobi, I., van Diessen, J., de Lange, J., Smeele, L.E., Schubert, M.M., & Bensadoun, R.J. (2016). Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer*, 24(6), 2793-805. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3153-y>.

Zen Filho, E.V., Tolentino Ede, S., & Santos, P.S. (2016). Viability of dental implants in head and neck irradiated patients: A systematic review. *Head Neck*, 38(1), E2229-40. <http://doi.org/10.1002/hed.24098>.

Zheng, M., Li, L., Tang, Y., & Liang, X.H. (2014). How to improve the survival rate of implants after radiotherapy for head and neck cancer? *J Periodontal Implant Sci*, 44(1), 2-7. <http://doi.org/10.5051/jpis.2014.44.1.2>.

Zhu, H., Zhang, L., Cai, Z., & Shan, X. (2019). Dental Implant Rehabilitation After Jaw Reconstruction Assisted by Virtual Surgical Planning. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 34(5), 1223–1230. <http://doi.org/10.11607/jomi.7278>.