

# Efeitos da radioterapia sobre as condições bucais de pacientes oncológicos

ELERSON GAETTI-JARDIM JÚNIOR\*, FÁTIMA REGINA NUNES DE SOUSA\*\*, ELLEN CRISTINA GAETTI-JARDIM\*\*, ENI VAZ FRANCO LIMA DE CASTRO\*\*, FRANCISCO ISAAK NICOLAS CIESIELSKI\*\*, MARCELLE MARIE BUSO-RAMOS\*\*, ANA CLÁUDIA OKAMOTO\*\*\*, MARCELO MACEDO CRIVELINI\*\*\*\*, ALVIMAR LIMA DE CASTRO\*\*\*\*\*

\*Doutor em Microbiologia, Professor Titular de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Araçatuba/SP.

\*\*Doutor em Estomatologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Araçatuba/SP.

\*\*\*Doutor em Microbiologia, Professor Assistente Doutor de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” de (UNESP) – Araçatuba/SP.

\*\*\*\*Doutor em Patologia, Professor Adjunto de Patologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Araçatuba/SP.

\*\*\*\*\*Doutor em Cirurgia Bucomaxilofacial, Professor Titular de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) – Araçatuba/SP.

## RESUMO

*O presente estudo avaliou as condições bucais de 50 pacientes oncológicos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço (RT). Os exames clínicos foram realizados antes do tratamento, imediatamente após 30 dias da RT e 6 meses após a conclusão da RT. As condições periodontais foram avaliadas segundo os critérios do Periodontal Screening and Recording (PSR) e determinou-se a necessidade de tratamento odontológico. A presença de xerostomia, mucosite e outros efeitos colaterais da RT foi também avaliada. Os pacientes irradiados logo após o início da radioterapia desenvolvem severa mucosite, dermatite, disgeusia, xerostomia e, em menor extensão, candidose. Após a conclusão da radioterapia, 68% dos pacientes apresentavam mucosite grau III ou IV. Verificou-se que o desenvolvimento de mucosite dificulta a higiene bucal, o que colabora para exacerbar a inflamação nos tecidos periodontais. Os dados do presente estudo mostraram que a principal causa de abandono da RT e da severidade das sequelas da RT dependem das condições bucais dos pacientes antes do início do tratamento e da ausência de tratamento odontológico prévio à RT.*

Trabalho realizado na Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” de Araçatuba (UNESP) e no Centro de Matemática, Computação e Cognição da Universidade Federal do ABC (UFABC) – Santo André/SP.

Endereço para correspondência:

Elerson Gaetti-Jardim Júnior

Rua José Bonifácio, 1193

CEP 16015-050 – Araçatuba/SP

E-mail: egaettij@foa.unesp.br

## DESCRITORES

*Neoplasias de cabeça e pescoço. Radioterapia. Mucosite.*

## INTRODUÇÃO

A radioterapia (RT) tem sido utilizada no tratamento das lesões malignas de cabeça e pescoço, com melhora significativa da sobrevivência dos pacientes, mas está relacionada a reações adversas que afetam a qualidade de vida dos pacientes a ela submetidos<sup>11</sup>, o que pode alterar a evolução do tratamento<sup>9</sup>. A incidência dessas reações depende da dose/frequência da radioterapia, local irradiado, idade e condições clínicas do paciente e dos tratamentos associados<sup>3</sup>.

A mucosite é uma das mais prevalentes e sérias reações adversas da radioterapia, atingindo de 40 a 100% dos pacientes<sup>17</sup>, causando extremo desconforto e comprometendo a aceitação, continuidade e intensificação do tratamento radioterápico<sup>2</sup>. Essa condição pode criar áreas ulceradas, além de dificultar a nutrição e facilitar a implantação de processos infecciosos secundários, locais ou sistêmicos<sup>3</sup>, que exacerbam a inflamação<sup>15</sup>.

A prevenção e tratamento das complicações da radioterapia, como a dermatite, xerostomia, disfagia, entre outros, são controversos, existindo vários esquemas terapêuticos que esbarram no desconhecimento da patogênese dessas condições e de sua evolução<sup>3</sup>.

## OBJETIVO

Em função do papel desempenhado pela radioterapia nas condições bucais, esse estudo teve como

objetivo verificar a frequência de efeitos colaterais da radioterapia e a evolução desses quadros após a conclusão do tratamento radioterápico.

## MATERIAL E MÉTODOS

### População estudada

Inicialmente, de uma amostra de 113 pacientes oncológicos com lesões malignas na região de cabeça e pescoço, 50 completaram a radioterapia (RT) e o acompanhamento clínico nos primeiros seis meses após a RT. Os pacientes autorizaram a participação na pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, estavam para iniciar o tratamento radioterápico e apresentavam o diagnóstico definitivo de lesão maligna.

Dos 50 pacientes que concluíram o tratamento, 44 eram portadores de carcinoma espinocelular, quatro eram casos de neoplasias malignas indiferenciadas, bem como dois eram pacientes portadores de carcinoma basoescamoso. Doze pacientes eram do gênero feminino e 38 do gênero masculino, com idade variando de 12 a 77 anos (média de  $52,3 \pm 10,8$  anos), sendo que 52% se declaravam brancos, 8% negros, 4% de ascendência asiática e 36% racialmente miscigenados ou pardos. Desses pacientes, 90% eram fumantes (dez cigarros por dia nos últimos cinco anos) ou etilistas (pelo menos duas doses de cachaça por dia, bebida com 38 – 48% de álcool na composição).

Os pacientes receberam radioterapia e acompanhamento na Unidade Regional de Radioterapia de Megavoltagem em São José do Rio Preto, bem como foram atendidos para acompanhamento clínico no Centro de Oncologia Bucal, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOA-UNESP). Esses pacientes receberam de 5040 a 7020 cGy de radiação, fracionados em doses de 180 cGy. A radioterapia era realizada por meio de acelerador linear. Foram excluídos os pacientes que utilizavam bifosfonatos, que fizeram uso de medicamentos capazes de afetar o fluxo salivar ou que possuíam doenças sistêmicas debilitantes adicionais<sup>8</sup>.

### Exames clínicos

Inicialmente, precedeu-se a anamnese, em formulários padronizados, constando a identificação do paciente, idade, aspectos étnico-raciais, história da doença atual, históricos social, médico e familiar. Realizou-se o exame das mucosas bucais para avaliação da ocorrência

de diferentes graus de mucosite<sup>17</sup>. As avaliações clínicas periodontal, dentária e extrabucal foram realizadas antes da RT, imediatamente após a última sessão da RT, 30 dias após a conclusão da RT e seis meses após a RT.

### Exame clínico das condições periodontais e dentais

Os exames clínicos periodontais foram realizados por um único examinador, utilizando-se os critérios do *Periodontal Screening and Recording* (PSR). O maior escore do PSR era registrado para cada um dos sextantes, que, se ausente, era registrado com um X. Os escores variaram de 0 a 4<sup>16</sup>. Os indivíduos diagnosticados com os códigos 3 e 4 eram submetidos a exame periodontal detalhado. Nesse exame periodontal complementar, eram considerados o índice sangramento gengival<sup>1</sup>, determinação da profundidade clínica de sondagem, nível clínico de inserção e higiene oral (presença ou ausência de placa).

A seguir, após o exame clínico periodontal, realizava-se a profilaxia dental para a avaliação das condições dentais e necessidades de tratamento. Para o exame clínico, os dentes eram secos e o exame era visual, conduzido com auxílio de um espelho plano. O diagnóstico da cárie era considerado baseando-se nos critérios recomendados para o índice CPOD (Dentes Cariados, Perdidos e Obturados). A necessidade de dispositivos protéticos, tratamento endodôntico, cirurgias e tratamento restaurador era assim determinada.

### Análise estatística

As variáveis que apresentavam três ou mais categorias foram submetidas a teste de qui-quadrado, enquanto aquelas com duas categorias foram submetidas ao teste de Mann-Whitney e teste exato de Fisher. A análise foi realizada no Centro de Matemática, Computação e Cognição da Universidade Federal do ABC (UFABC).

## RESULTADOS

Dos pacientes, 18% se declararam não alfabetizados, 70% tinham educação primária, completa ou incompleta, 8% tinham segundo grau completo ou incompleto e 4% curso de nível superior. Dos pacientes examinados, apenas 36% seguiram a orientação dos centros de radioterapia e seguiram um tratamento odontológico previamente à realização da radioterapia, e apenas 16% dos pacientes mostravam-se livres de cáries cavitando no início do tratamento radioterápico. Observou-se que 44% dos pacientes eram edêntulos e usuários de

próteses totais, enquanto 20% tinham gengivite, 32% sofriam de periodontite crônica e dois pacientes apresentavam condições periodontais satisfatórias.

Pela Tabela 1, verifica-se que a ocorrência de mucosite, dermatite, xerostomia, disgeusia, disfagia e candidose foram bastante comuns nos pacientes irradiados e que a frequência dessas alterações se manteve bastante elevada nesses pacientes mesmo seis meses após a conclusão da radioterapia.

A mucosite foi a principal queixa dos pacientes, sendo que, após a RT, 14% apresentavam grau I de mucosite, 20% grau II, 42% grau III e 16% tinham grau IV. Após 30 dias da conclusão da RT, esses valores caíram para 22, 22, 26 e 6%, respectivamente, sendo que, seis meses após a conclusão da RT, 50% dos pacientes ainda apresentavam mucosite grau I e 6% mucosite grau II. A grande maioria dos pacientes com mucosite grau III

e IV apresentava higiene precária e não recebeu quaisquer procedimentos odontológicos preventivos, pertencendo a esse grupo a quase totalidade dos pacientes que abandonaram o tratamento (teste de Mann-Whitney,  $p = 0,002$ ).

As sequelas da radioterapia não mostraram relação com gênero (teste exato de Fisher, com  $p$  variando de  $p = 0,578$  a  $p = 1,0$ ), presença de cárie em cavitação (teste qui-quadrado, com  $p$  variando de  $p = 0,822$  a  $p = 1,0$ ), condição periodontal (teste qui-quadrado, com  $p$  variando de  $p = 0,940$  a  $p = 1,0$ ), dosagem de radiação (teste exato de Fisher, com  $p$  variando de  $p = 0,398$  a  $p = 1,0$ ), educação formal (teste qui-quadrado, com  $p$  variando de  $p = 0,087$  a  $p = 0,243$ ), consumo de bebidas alcoólicas (teste exato de Fisher, com  $p$  variando de  $p = 0,727$  a  $p = 0,943$ ) e tempo de dependência do consumo dessas bebidas (teste de Mann-Whitney, com  $p$  variando de  $p = 0,316$  a  $p = 0,618$ ).

As condições de higiene bucal e periodontais (Tabela 2) apresentaram uma significativa deterioração durante e após a radioterapia (teste de qui-quadrado, com  $p$  variando de  $p = 0,042$ ). Entretanto, as alterações de índice de placa se mostraram significativas apenas durante a radioterapia, após a qual retornaram a valores próximos aos evidenciados antes dela. O total de dentes com extração indicada atingiu 176 elementos dentais. Houve também elevação das necessidades de tratamento odontológico restaurador e reabilitação protética (Tabela 3). A ocorrência e a severidade das cáries foram significativamente exacerbadas no período de radioterapia.

**Tabela 1**

Alterações bucais observadas ao longo e após a radioterapia

Condição clínica	Momento do exame clínico n (%)			
	Antes da RT	Após a RT	30 dias após RT	6 meses após RT
Candidose	2 (4,0)	27 (54,0)	20 (40,0)	7 (14,0)
Dermatite	1 (2,0)	43 (86,0)	38 (76,0)	13 (26,0)
Disfagia	0 (0,0)	16 (32,0)	11 (22,0)	10 (20,0)
Disgeusia	0 (0,0)	44 (88,0)	31 (62,0)	23 (46,0)
Mucosite	0 (0,0)	45 (90,0)	40 (80,0)	28 (56,0)
Xerostomia	0 (0,0)	47 (94,0)	38 (76,0)	21 (42,0)

RT: radioterapia.

**Tabela 2**

Condições clínicas periodontais dos pacientes submetidos à radioterapia, não incluindo os dados relativos a dentes com extração indicada

Parâmetro clínico e momento da avaliação	Condição periodontal		
	Saudável	Gengivite	Periodontite
Antes da RT	n = 2	n = 10	n = 16
Índice de placa (%)	46,2 ± 10,1	58,5 ± 10,2	66,5 ± 15,4
Índice de sangramento (%)	33,7 ± 20,2	51,5 ± 12,4	61,0 ± 22,5
Profundidade de sondagem (mm)	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,41	5,4 ± 1,4
Após a RT	n = 0	n = 9	n = 19
Índice de placa (%)	-	68,8 ± 14,1	81,2 ± 16,1
Índice de sangramento (%)	-	71,5 ± 17,3	76,0 ± 20,8
Profundidade de sondagem (mm)	-	2,7 ± 0,64	5,9 ± 1,7
30 dias após a RT	n = 0	n = 10	n = 16
Índice de placa (%)	-	62,4 ± 10,2	80,3 ± 15,8
Índice de sangramento (%)	-	64,5 ± 10,3	77,9 ± 16,8
Profundidade de sondagem (mm)	-	3,2 ± 0,84	5,7 ± 1,5
Seis meses após a RT	n = 0	n = 10	n = 16
Índice de placa (%)	-	60,4 ± 10,2	64,3 ± 12,2
Índice de sangramento (%)	-	62,0 ± 9,3	73,9 ± 12,8
Profundidade de sondagem (mm)	-	2,9 ± 0,44	6,0 ± 2,2

RT: radioterapia.

**Tabela 3**

Necessidade de tratamento dentário dos pacientes submetidos à radioterapia

<b>Necessidade de tratamento (dentes)</b>	<b>n (%)</b>
Antes da RT	
Nenhum	288 (53,4)
Restauração de uma superfície	65 (12,1)
Restauração de duas ou mais superfícies	40 (7,4)
Tratamento pulpar e restauração	17 (3,1)
Extração	106 (19,7)
Após da RT	
Nenhum	232 (43,0)
Restauração de uma superfície	72 (13,4)
Restauração de duas ou mais superfícies	51 (9,5)
Tratamento pulpar e restauração	19 (3,5)
Extração	142 (26,3)
Seis meses após RT	
Nenhum	190 (38,6)
Restauração de uma superfície	78 (15,2)
Restauração de duas ou mais superfícies	49 (9,1)
Tratamento pulpar e restauração	17 (3,2)
Extração	176 (34,5)

RT: radioterapia.

Assim, antes do início da RT, 44% dos pacientes necessitavam da substituição da prótese total, percentual que se manteve até o final do estudo. Contudo, a necessidade de próteses parciais removíveis se elevou de 28% antes da RT para 30% seis meses após ela, enquanto as próteses fixas com três ou mais elementos eram indicadas para 22% dos pacientes antes da RT e para 28% deles após o tratamento. A modificação mais significativa se apresentou quanto à necessidade de próteses fixas unitárias, que variaram de 46% antes da RT para 58% seis meses após o tratamento.

## DISCUSSÃO

O perfil dos pacientes examinados, com idade por volta de 50-60 anos, baixa escolaridade, está de acordo com o perfil do paciente com câncer de cabeça e pescoço no país<sup>2</sup>. Nesse sentido, o aumento da idade está ligado a um aumento na susceptibilidade a carcinógenos extrínsecos, havendo mais propensão às alterações celulares. Entretanto, um aumento na frequência de lesões malignas em pacientes jovens com idade média inferior a 40 anos vem sendo observado<sup>6</sup>.

Assim, é possível que o baixo nível de escolaridade e baixo poder econômico da maioria dos pacientes possa ter influenciado no acesso a serviços de saúde no estágio inicial da doença, retardando o diagnóstico e tratamento<sup>10,12</sup>, o que reduz a expectativa de cura

e a qualidade de vida<sup>11</sup> em função das sequelas do tratamento<sup>2</sup>.

O hábito de fumar esteve presente em 90% dos pacientes, sendo um dos fatores extrínsecos mais relacionados à etiologia do câncer de boca, podendo ser considerado um agente iniciador, uma vez que o cigarro apresenta diversos agentes carcinogênicos em sua composição<sup>18</sup>. Dentre os diferentes hábitos, o tabagismo e o etilismo, particularmente quando associados, têm sido frequentemente documentados como sendo os principais fatores de risco no desenvolvimento de novos casos de câncer bucal<sup>18</sup>.

Dos pacientes examinados, apenas uma minoria dos pacientes seguiu a orientação do Centro de Radioterapia e procuraram tratamento odontológico previamente à realização da RT. Isso é agravado pelo fato de que apenas 16% dos pacientes mostravam-se livres de cáries no início do tratamento radioterápico. Nessas condições, a ocorrência de xerostomia, eliminando ou reduzindo os diferentes elementos do sistema imune e defesa inespecífica presente na saliva, pode representar um fator de extrema importância para o desenvolvimento ou o agravamento da cárie dental e doenças periodontais, bem como agravar os casos de mucosite associada ao uso de próteses<sup>13</sup>.

Dessa forma, o tratamento odontológico prévio à radioterapia é indicado para adequação do meio bucal e eliminação de focos de infecção ativos, bem como identificação e remoção de possíveis fatores de risco para complicações orais durante o tratamento, como dentes com infecções endodônticas e periodontais<sup>5,13,14</sup>. Esses fatores ainda são agravados pela deficiência na higiene oral na população, criando um meio propício para a proliferação microbiana e exacerbando os efeitos colaterais da RT, deteriorando a qualidade de vida desses pacientes irradiados<sup>5</sup>.

As principais complicações orais observadas com o início da radioterapia foram a xerostomia, disgeusia, candidose, disfagia e mucosites, como também mostrado por Rubira *et al.*<sup>13</sup>.

Embora o desenvolvimento da mucosite, a principal sequela da RT relatada pelos pacientes e clinicamente observada, esteja relacionado com a dose e fracionamento da terapia por irradiação, no presente estudo não foram observadas diferenças significativas de severidade e prevalência da mucosite em relação à intensidade da RT empregada. Esse fenômeno possivelmente está relacionado ao fato de que o eritema da mucosa oral é um sinal clínico de importância, pois é um dos primeiros sinais de inflamação

da mucosa e surge aproximadamente após 2500 cGy<sup>10</sup>. Durante o período de avaliação, as primeiras manifestações de mucosite se apresentaram por volta de 2700 cGy e praticamente todos os pacientes que a desenvolveram já apresentavam essa condição após terem recebido 3960 cGy de radiação, o que se dava por volta do 13º dia de terapia, como também descrito por Modesto<sup>10</sup>.

Em parcela significativa dos pacientes com mucosite, observou-se também a ocorrência de candidose, particularmente nos pacientes com mucosite graus III e IV, bem como xerostomia. A irradiação das glândulas salivares gera alteração de fluxo salivar, que rapidamente evolui para hipossalivação<sup>4</sup>. O tecido glandular irradiado sofre uma fibrose, por vezes irreversível, e a diminuição da saliva é progressiva, iniciando-se nas primeiras semanas da terapêutica<sup>7</sup>. Assim, além da importância da ação de fluxo da saliva, seus diversos

componentes capazes de inibir a adesão microbiana e outros com atividade inibitória, como imunoglobulinas, lisozima e outras enzimas, a radiação também tem atividade imunossupressora, mesmo empregando-se dispositivos que minimizem a dispersão da radiação secundária. Essa condição passaria a agravar todas as demais pelo papel primordial que a saliva exerce na proteção tecidual, mastigação e fonação.

## CONCLUSÕES

O presente estudo confirmou que a ocorrência de xerostomia e mucosite, além de outros efeitos colaterais da radioterapia, se torna frequente em população que não recebeu tratamento odontológico prévio, e esses efeitos colaterais se tornam as principais causas de abandono do tratamento e se mantêm por meses após a conclusão do tratamento radioterápico.

## ABSTRACT

### Effects of radiotherapy on the oral conditions of oncologic patients

*This study evaluated the oral conditions of 50 cancer patients undergoing head and neck radiotherapy (RT). Clinical examinations were performed before treatment, immediately after 30 days after RT and 6 months after conclusion of RT. Periodontal conditions were evaluated using the criteria of the Periodontal Screening and Recording (SRP) and the need for dental treatment were determined. The presence of xerostomia, mucositis and other side effects of RT were also evaluated. Soon after the beginning of RT, the irradiated patients of radiotherapy developed severe mucositis, dermatitis, dysgeusia, xerostomia and, to a lesser extent, candidosis. After completion of radiotherapy, 68% of patients had level III or IV mucositis. It was found that the development of mucositis hinders oral hygiene and these factors contribute to exacerbate inflammation of periodontal tissues. The data from this study evidenced that the main cause of desertion of RT and of severity of sequelae of RT depends on the oral conditions of patients before starting treatment and the absence of previous dental treatment prior RT.*

## DESCRIPTORS

*Head and neck neoplasms. Radiotherapy. Mucositis.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975;25(4):229-35.
2. Ângelo AR. Qualidade de vida em câncer de cabeça e pescoço [Tese de Mestrado]. João Pessoa: Faculdade de Odontologia da UFPB; 2007.
3. Bensadoun RJ, Magné N, Marcy PY, Demard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258(9):481-7.
4. Bonan PR, Pires FR, Lopes MA, Hipólito Jr OD. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17(2):156-60.
5. Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: pathogenesis, impact on quality of life, and management. *Head Neck* 2004;26(9):796-807.
6. Dedititis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70(1):35-40.
7. Denis P, Nuyts S, Poorten VV, Delaere P, Bogaert WV. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2008;16(2):171-9.
8. Guebur MI, Rapoport A, Sassi LM, Oliveira BV, Pereira JCG, Ramos GHA. Alterações de fluxo salivar total não estimulado

- em pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca e orofaringe submetidos à radioterapia por hiperfracionamento. *Rev Bras Cancerol* 2004;50(2):103-8.
9. Jham BC, Freire ADS. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006;72(5):704-8.
10. Modesto DF. Avaliação das alterações orais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia [Tese de Mestrado]. Três Corações: Universidade Vale do Rio Verde; 2006.
11. Oliveira JAP, Dib LL, Soares AL. Atuação odontológica em pacientes oncológicos – suporte e reabilitação. In: Dib LL, Saddy MS. Atualização clínica em odontologia – estomatologia, pacientes especiais e laser. São Paulo: Artes Médicas; 2006. p. 275-308.
12. Ronis DL, Duffy SA, Fowler KE, Khan MJ, Terrell JE. Changes in quality of life over 1 year in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(3):241-8.
13. Rubira CMF, Devides NJ, Ubeda LT, Bortolucci Jr AG, Lauris JR, Rubira-Bullen IRF, et al. Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Braz Oral Res* 2007;21(3):272-7.
14. Sennhenn-Kirchner S, Freund F, Grundmann S, Martin A, Zepelin MB, Christiansen H, et al. Dental therapy before and after radiotherapy - an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Investig* 2009;13(2):157-64.
15. Spijkervet FK, van Saene HK, van Saene JJ, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Mucositis prevention by selective elimination of oral flora in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med* 1990;19(10):486-9.
16. Van der Velden U, Abbas F, Armand S, Loos BG, Timmerman MF, Van der Weijden GA, et al. Java project on periodontal diseases. The natural development of periodontitis: risk factors, risk predictors and risk determinants. *J Clin Periodontol* 2006;33(8):540-8.
17. Veness MJ, Foroudi F, Gebiski V, Timms I, Sathiyaseelan Y, Cakir B, et al. Use of topical misoprostol to reduce radiation-induced mucositis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Australas Radiol* 2006;50(5):468-74.
18. Wang LE, Hu Z, Sturgis EM, Spitz MR, Strom SS, Amos CI, et al. Reduced DNA repair capacity for removing tobacco carcinogen-induced DNA adducts contributes to risk of head and neck cancer but not tumor characteristics. *Clin Cancer Res* 2010;16(2):764-74.

Recebido em: 27/2/11  
Aceito em: 16/5/11