HENRIQUE DA GRAÇA PINTO

**O impacto do abridor bucal na diminuição das toxicidades bucais induzidas
pela radioterapia em cabeça e pescoço: revisão sistemática**

São Paulo

2019

HENRIQUE DA GRAÇA PINTO

**O impacto do abridor bucal na diminuição das toxicidades bucais induzidas
pela radioterapia em cabeça e pescoço: revisão sistemática**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas.

Área de Concentração: Reabilitação em Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Brito e Dias

Coorientadora: Prof. Dra. Thaís Bianca Brandão

São Paulo

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Pinto, Henrique da Graça.

O impacto do abridor bucal na diminuição das toxicidades bucais induzidas pela radioterapia em cabeça e pescoço: revisão sistemática / Henrique da Graça Pinto; orientador Reinaldo Brito e Dias; coorientadora Thaís Bianca Brandão -- São Paulo, 2019.

116 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de Concentração: Prótese Buco Maxilo Facial – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida

1. Abridor bucal. 2. Radioterapia. 3. Neoplasias de cabeça e pescoço. I. Dias, Reinaldo Brito e. II. Brandão, Thaís Bianca. III. Título.

Pinto HG. O impacto do abridor bucal na diminuição das toxicidades bucais induzidas pela radioterapia em cabeça e pescoço: revisão sistemática. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: 03/03/2020

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). Reinaldo Brito e Dias

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Neide Pena Coto

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Dorival Pedroso e Silva

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Aljomar José Vechiato Filho

Instituição: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Julgamento: Aprovado

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação de mestrado aos meus pais, Sérgio

e Ana Teresa, e minha irmã, Giulia, meus companheiros de

vida e base para todas as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Reinaldo Brito e Dias pela confiança, por ter aberto essa oportunidade de me tornar mestre por esta Universidade tão conceituada e principalmente nesta área tão nobre da odontologia.

À prof^a. Dr^a. Thais Bianca Brandão por todo seu auxílio, orientação e paciência, fundamentais em todas as etapas deste trabalho, assim como os ensinamentos e compartilhamento de sua expertise para executar uma reabilitação de alto nível.

À prof^a Dr^a. Neide Pena Coto por todos os ensinamentos, inspiração e seus “Brainstorm” que nos contagiam. Além de exercer seu papel de professora de forma tão singular e aberta com seus alunos, também transmite toda sua luz e humanidade, principalmente com os pacientes.

Ao prof. Dr. Dorival Pedroso da Silva que inicialmente foi um dos que mais se empenhou em me ensinar a Prótese Bucomaxilofacial e se dedicou em horários extracurriculares a me orientar sobre as grandes perdas maxilares.

À prof^a. Dr^a. Cleusa Geraldini Campanini pelo ensinamento aos conceitos e todas as dificuldades inerentes a arte relacionada à pintura de íris e confecção de uma prótese ocular.

Ao prof. Dr. Aljomar José Vechiato Filho por todo auxílio nas etapas principais para o delineamento da metodologia desta RS. Sem sua ajuda este projeto não haveria nem saído do papel.

Ao prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva que apesar da distância se fez presente contribuindo em todas as etapas deste trabalho.

À Carol Ribeiro e Silva pela sua contribuição e agilidade na correção final deste trabalho.

À Karina Moraes Faria por sua contribuição e parceria na produção de artigos.

Ao secretário Edison Henrique Vicente por todo auxílio, zelo e orientação quanto às pendências burocráticas. Sem dúvida, ajudou a estruturar toda a minha rotina de forma muito menos complicada e mais produtiva.

A secretária Ana e Auxiliar de clínica Alzira Alves pela simpatia com que conduzem seus trabalhos e facilitam nossa rotina.

A todos os meus professores da Graduação e Pós-Graduação, responsáveis pela minha formação e desenvolvimento como Cirurgião Dentista.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos meus pais, Sérgio e Ana Teresa, por todo amor incondicional, por serem os principais responsáveis pela minha educação e por terem me mostrado desde cedo o caminho do conhecimento e do estudo.

À prof^a. Dr^a. Simone Saldanha Ignacio de Oliveira pela confiança em mim desde a graduação, inspirando a dedicação à pesquisa pelo seu comprometimento com a educação e evolução do conhecimento. Se não fosse você me despertar esse interesse na área acadêmica e na pesquisa, certamente eu não estaria nesta posição hoje.

À Gabriela Frigini Cometti por ter se revelado uma amiga especial em minha vida, que fez-se presente em todos os momentos importantes e desgastantes desse ciclo, mas também esteve nas melhores histórias dos últimos anos. Não poderia deixar de agradecer seus conselhos, que por vezes diretos demais em seu jeito sincero, mas sempre visando as decisões certas.

À Carollyne Andrade Costa que veio comigo desde a Iniciação Científica, na Graduação da Universidade Federal Fluminense e compartilhou de toda a vivência intensa das viagens semanais entre RJ x SP, desde o início como aluno especial até o fim desta etapa.

À Cintia Baena Elchin por todo apoio, paciência e por ajudar a me manter focado nos momentos mais complicados. Também por me ajudar a tomar decisões importantes e por ter sido, além de companheira, uma luz em minha vida.

E aos colegas, Daniela Carvalho Tosin, Isadora Julia Barreto, Rebeka Maria de Oliveira Melo e Vitor Ancheski Guiguer Pinto que conviveram e compartilharam comigo essa rotina de pós graduação, que por muitas vezes foi estressante mas não nos impediu de buscar um motivo para brincar e sorrir com o outro.

RESUMO

RESUMO

Pinto HG. O impacto do abridor bucal na diminuição das toxicidades bucais induzidas pela radioterapia em cabeça e pescoço: revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, 2020. Versão Corrigida.

Palavras-chave: Abridor Bucal. Radioterapia. Câncer de cabeça e pescoço

Apesar do notório desenvolvimento tecnológico ocorrido recentemente na radioterapia, as toxicidades bucais inerentes a este tratamento na região de cabeça e pescoço ainda geram um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes. Entre as tentativas de minimizar os efeitos colaterais deste tratamento, a literatura propõe o uso de dispositivos bucais, chamados abridores de boca. Eles têm como principal função promover um posicionamento preciso, reprodutível e confortável das estruturas bucais não-alvo da radioterapia. O objetivo desta revisão sistemática foi testar a hipótese de que os abridores bucais podem diminuir a dose de radiação nas regiões livres de tumor na radioterapia para câncer de cabeça e pescoço. Desfechos clínicos secundários relacionados aos efeitos adversos da radioterapia em boca como mucosite oral, xerostomia e limitação de abertura bucal limitada também foram analisados. A revisão sistemática foi realizada por dois revisores independentes. Três bases de dados foram utilizadas: MEDLINE/Pubmed, Embase e Scopus. Foram incluídos artigos publicados até dezembro de 2019. Um total de 11 estudos atenderam aos critérios de inclusão. Todos os estudos selecionados mostraram benefícios na redução de dose de radiação em estruturas saudáveis próximas do tumor, bem como de trismo e mucosite oral. Em todos os estudos, foi observado a ausência de padronização de parâmetros clínicos (região dos tumores e estadiamento) ou avaliação objetiva de toxicidades tardias. Apesar dos resultados favoráveis encontrados nesta revisão sistemática, futuros ensaios clínicos randomizados são necessários para definir com precisão a melhor indicação e protocolos para o uso de abridores bucais em pacientes oncológicos.

ABSTRACT

ABSTRACT

Pinto HG. The impact of intraoral stents on the reduction of oral toxicities induced by radiotherapy: systematic review [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, 2020. Versão Corrigida.

Despite the notable technological development recently obtained in the field of radiation therapy, oral toxicities secondary to this treatment modality in the head and neck region still have a negative impact on patient's quality of life. Among the attempts to minimize these treatment side effects, the literature proposes the use of oral devices known as intraoral stents, which are designed to promote an accurate, reproducible, and comfortable positioning of non-targeted oral tissues. The aim of this systematic review was to test the hypothesis that intraoral stents can decrease radiation doses to oral sites surrounding tumors subjected to head and neck cancer radiotherapy. Secondary outcomes related to oral radiotherapy side effects, such as oral mucositis, xerostomia, and limited mouth opening were also analyzed. Two independent reviewers performed a systematic review by searching three indexed databases up to and including December 2019: MEDLINE/Pubmed, Embase, and Scopus. A total of 11 studies met the inclusion criteria. All selected studies demonstrated benefits in reducing radiation doses to non-targeted oral tissues around the tumor as well as trismus and mucositis incidence. All studies failed to standardize clinical parameters (tumor site and staging) and to objectively assess late oral toxicities. Despite the promising results observed in this systematic review, further randomized clinical trials are necessary to precisely define the best indication and protocols for intraoral stent use in cancer patients.

Keywords: Intraoral Stent, Radiotherapy, Head and neck cancer.

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 5.1-	Processo de seleção dos estudos	74
Figura 5.2-	(a) Resumo do risco de viés: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído (+ = sim; - = não; ? = pouco claro). (b) Gráfico de risco de viés: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagem em todos os estudos incluídos	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
2DRT	Radioterapia convencional ou bidimensional
3D	Tridimensional
3DRT	Radioterapia conformada tridimensional
AB	Abridores bucais
ABL	Abertura bucal limitada
ATB	Antibioticoterapia
ATM	Articulação temporomandibular
CCO	Câncer de cavidade oral
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
DES-RE	Desmineralização-remineralização
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FGF	Fatores de crescimento de fibroblastos
G-CS	Do inglês: “Granulocyte-colony stimulating fator”
GM-CSF	Do inglês: “Granulocyte-macrophage colony stimulating fator”
Gy	Gray
HBO	Oxigenação hiperbárica
IGRT	Radioterapia Guiada por Imagem
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada do feixe
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LINAC MR	Do inglês “Whole Body Linac MR”
MEDLINE Online”	Do inglês: “Medical Literature Analysis and Retrieval System
MeSH	Do inglês: “Medical Subject Headings”
MO	Mucosite Oral
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORN	Osteorradioneecrose

pH	Potencial Hidrogeniônico
PRISMA	Do inglês: “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses”
PROSPERO	Do inglês: “International Prospective Register of Systematic Review”
QT	Quimioterapia
RM	Ressonância Magnética
RT	Radioterapia
TC	Tomografia computadorizada
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TNF- α	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	37
2	REVISÃO DE LITERATURA	43
2.1	RADIOTERAPIA.....	45
2.2	EFEITOS ADVERSOS DA RADIOTERAPIA	49
2.2.1	Hipossalivação e Xerostomia.....	49
2.2.2	Mucosite Oral.....	50
2.2.3	Osteorradionecrose	53
2.2.4	Abertura Bucal Limitada.....	56
2.2.5	Cárie de Radiação	57
2.3	ABRIDORES DE BOCA.....	58
3	PROPOSIÇÃO	61
4	METODOLOGIA	65
4.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	67
4.2	FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	68
4.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E COLETA DE DADOS.....	69
4.4	RISCO DE VIÉS.....	70
4.5	SÍNTESE DE RESULTADOS.....	70
5	RESULTADOS.....	71
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	73
5.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	75
5.3	RISCO DE VIÉS.....	75
6	DISCUSSÃO	79
7	CONCLUSÕES	83
	REFERÊNCIAS.....	87
	APÊNDICE.....	101

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os tumores de lábios, cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal e tireoide, agrupados como câncer de cabeça e pescoço (CCP), representam hoje a segunda maior incidência em homens brasileiros. Considerando apenas a localização de cavidade oral, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 11.200 casos novos em homens e 3.500 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 10,86 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição e de 3,28 para cada 100 mil mulheres, sendo o 12º tumor maligno mais frequente entre todos os cânceres (INCA, 2018).

Para tumores malignos de cabeça e pescoço, os protocolos contemporâneos de tratamento incluem procedimentos cirúrgicos, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) e terapia alvo molecular em oncologia que podem ser utilizados separadamente ou de forma associada (Amit et al., 2013; Denaro et al., 2014; Marta et al., 2014). Para o subtipo clinicopatológico mais prevalente do câncer de cavidade oral (CCO), o carcinoma espinocelular, estima-se que 75% dos pacientes irão ser submetidos à RT como parte do seu tratamento primário ou como tratamento adjuvante após a cirurgia (Amit et al., 2013; Denaro et al., 2014; Marta et al., 2014; Grégoire et al., 2015).

Nos últimos anos, as técnicas de RT têm sofrido grande refinamento, trazendo benefícios importantes para os pacientes que são submetidos a este tratamento. A radioterapia conformada tridimensional (3DRT) e a radioterapia de intensidade modulada do feixe (IMRT) são os dois exemplos de técnicas que podem ser vistas na atualidade e otimizaram a distribuição de dose em relação à técnica convencional ou bidimensional (2DRT) representando melhorias na resposta do tratamento e redução de alguns efeitos colaterais (Marta et al., 2014).

A 3DRT, baseada em imagens tomográficas computadorizadas, resulta na conformação progressiva da dose de radiação nos tecidos alvo, poupando órgãos adjacentes em risco (Tejpal et al., 2010). Por sua vez, a IMRT é definida como uma forma avançada da técnica de alta precisão que utiliza intensidades de feixe não uniformes com otimização baseada em computador, para obtenção da distribuição de dose desejada (Grégorie et al., 2007).

A preocupação em entregar uma dose de radiação suficientemente eficiente para o tratamento do tumor, com o menor dano possível aos tecidos saudáveis adjacentes, é constante e desafiadora no contexto do CCO. Este cenário se justifica pela presença de tecidos altamente especializados como pele, músculos, mucosas, dentes e osso, entre outros, que podem estar em íntimo contato com o tumor e a região que necessita de tratamento (Fregnani et al., 2016).

Apesar dos avanços das técnicas de RT supramencionados, complicações orais como mucosite, hipossalivação, disgeusia, osteorradioneecrose (ORN), cáries de radiação e trismo não foram completamente eliminadas; tendo em vista as dificuldades para atingir redução significativa da radiação nos tecidos localizados ao redor da região dos tumores malignos que por serem geralmente diagnosticados em estágios clínicos avançados que dificultam a colimação dos feixes de radiação e desintensificação do tratamento oncológico (Chao et al., 2000).

A relevância destes efeitos adversos inerentes ao tratamento médico reside no fato de que o agravamento destas complicações orais frequentemente gera interrupção do tratamento oncológico e, por consequência, traz impacto negativo no prognóstico e na qualidade de vida dos pacientes oncológicos (Goel et al., 2010; Villa; Sonis, 2016).

Tendo em vista a premente demanda pela busca da redução dos efeitos colaterais supramencionados, dispositivos intra-orais, também conhecidos como abridores bucais (AB), têm sido propostos para o afastamento dos tecidos não-alvo da área a ser irradiada. Estas iniciativas sugerem que a estabilização mandibular melhoram a reprodutibilidade do planejamento radioterápico e afastam estruturas não afetadas pelo tumor como mucosa oral, dentes e glândulas salivares, entre outros, da região irradiada (Yuasa et al., 2000; Bodard, 2009; Verrone et al., 2013; Verrone et al., 2014; Doi et al., 2017).

Apesar dos ABs serem bem aceitos como estratégia de minimização das toxicidades bucais decorrentes da RT, os fundamentos científicos de indicação, confecção e uso dos ABs ainda não são universalmente padronizados. Tendo em vista esse campo controverso, esta dissertação de mestrado se propõe a buscar a sedimentação das bases científicas do uso dos ABs por meio de uma revisão sistemática desenhada para testar a hipótese de que os ABs possuem potencial para diminuir as toxicidades bucais induzidas pela RT na região de cabeça e pescoço.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 RADIOTERAPIA

Para casos de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, geralmente o tratamento de escolha é a RT, podendo ser aliada à QT, cirurgia, imunoterapia ou separadamente (Carvalho et al., 2013). De acordo com a associação com outra oncoterapia, ela pode ser denominada *neoadjuvante* quando utilizada antes ou *adjuvante* quando utilizada após a terapia principal. A RT também pode ser utilizada de forma terapêutica, com a intenção de curar, ou paliativa, sendo eficaz no alívio dos sintomas causados pelo carcinoma espinocelular. A correta determinação de sua abordagem está diretamente relacionada à localização do tumor, tipo histológico, estadiamento, bem como as condições sistêmicas do paciente envolvido (Baskar et al., 2012; Carvalho et al., 2013; Figueiredo et al., 2013).

O carcinoma espinocelular de boca é o subtipo clinicopatológico mais prevalente no CCP e a RT é amplamente utilizada no tratamento destes tumores. Para diferentes localizações, como a orofaringe, a RT produz melhores resultados funcionais quando comparada à cirurgia e, portanto, pode ser usada como tratamento definitivo para preservação de órgãos, combinada com QT. Para localizações que não tem o mesmo tipo de resposta e necessitam da cirurgia como tratamento inicial, a RT é frequentemente utilizada como tratamento adjuvante (Marta et al., 2014).

Em sua modalidade terapêutica, a RT tem sido utilizada em pacientes oncológicos e também para algumas doenças benignas (Citrin, 2017). Ela também pode ser classificada de acordo com o tipo de exposição da radiação, sendo por feixe externo ou interno. São utilizados por meio de uma fonte radioativa interna a administração de agentes radiofármacos sistemicamente ou sendo inserida no tecido corpóreo para ministração de doses em uma pequena e bem delimitada região anatômica, técnica conhecida por braquiterapia. No feixe externo são mais comumente utilizados os aceleradores lineares, que convertem corrente elétrica em fonte de radiação direcionada (Citrin, 2017; De Ruyscher et al., 2019).

A RT tem sido amplamente usada e tem proporcionado um grande potencial de controle cancerígeno, preservando forma e função da cavidade oral e com boa resposta clínica no tratamento dos estágios I e II (Shih et al., 2003). A braquiterapia foi desenvolvida como uma alternativa que ofereceu a prescrição de doses relativamente altas por dia ao tumor primário em comparação com a radioterapia convencional por feixe externo (Claus et al., 2002; Ahmed et al., 2009; Kudoh et al., 2012).

Inicialmente o delineamento do campo irradiado era baseado nos exames clínico e físico, principalmente em imagens de raios-X e cálculos manuais. Com a evolução dos exames de imagem radiográfica 2D, estes começaram a ser utilizados para definir o volume alvo do tratamento. Conforme o progresso da compreensão da radiobiologia, juntamente com avanços das técnicas de imagem e sistemas computadorizados foram sendo desenvolvidos métodos cada vez mais apurados (Bucci et al., 2005; Baskar et al., 2012; Funk et al., 2016).

Após a inserção de exames de imagem 3D, a TC e a ressonância magnética (RM) foram associadas aos algoritmos de cálculo de dose/volume gerando uma 3DRT. ela utiliza a relação anatômica entre o tumor do paciente e a anatomia normal para fornecer uma dose de radiação que se ajusta ao volume alvo e diminui a exposição de outras estruturas. Essa técnica necessita de uma definição precisa da anatomia e de um complexo sistema de planejamento de tratamento que possa calcular a dose em três dimensões e equipamentos que possam distribuir a dose especificada (Marta et al., 2014).

Este tipo de histograma melhorou a relação entre a dose de radiação localizada no volume alvo e tecidos adjacentes, reduzindo efeitos adversos. A partir destes avanços foi desenvolvido um protocolo de gerenciamento e administração da terapia de radiação de alta dose guiada por imagem com ablação de tumor dentro de um curso de tratamento que não exceda cinco frações, sendo denominado RT estereotáxica. Este método é indicado para tipos de tumor bem conformados e com corretas determinações de extensão devido a alta dose utilizada em menor tempo, sendo limitado para o uso de carcinomas espinocelulares extracranianos e com a limitação das frações as sessões são maiores, sendo

importante a manutenção do posicionamento e conforto (Kavanagh; Timmerman, 2015; Citrin, 2017; De Ruyscher et al., 2019).

Recentemente a técnica IMRT, baseadas em complexos algoritmos de computador e ferramentas modernas de hardware, foi aplicada ao CCP e mostrou perfis dosimétricos melhores em comparação com os convencionais (Claus et al., 2002; Bucci et al., 2005; Ahmed et al., 2009; Kudoh et al., 2012). A IMRT é mais sensível aos erros de posicionamento em comparação com os tratamentos 3Ds convencionais, sendo assim, erros geométricos devem ser levados em consideração no planejamento do tratamento ou no planejamento do design do volume alvo (Hong et al., 2005). Para tanto, a imobilização do paciente na região alvo é fundamental para manter seu posicionamento durante e entre as repetidas frações da terapia. Também devem ser consideradas a estabilidade e a precisão do dispositivo de imobilização do paciente ao determinar as margens de tratamento, demarcando a área necessária para a cobertura adequada do alvo e para proteção dos tecidos marginais normais. Para este fim, têm sido usadas regularmente máscaras termoplásticas para melhorar a precisão de posicionamento do paciente (Bentel et al., 1997; Velec et al., 2010; Doi et al., 2017).

A IMRT é uma forma avançada de 3DRT que usa intensidades não uniformes do feixe de radiação para aumentar a entrega de radiação ao volume planejado de tratamento e minimizar a irradiação de tecido normal fora do alvo, reduzindo significativamente a incidência de xerostomia de grau 2–4 sem comprometer o controle locorregional e a sobrevida global (Marta et al., 2014). Esta técnica tem substituído rapidamente as técnicas de tratamento mais antigas para tumores de cabeça e pescoço, apesar de preocupações hipotéticas sobre a dose em homogeneidade, o tempo extra necessário para o planejamento e a exposição de volumes maiores de tecidos normais a doses mais baixas (Lee et al., 2007).

Com o aperfeiçoamento da precisão dos exames de imagem tomográficos de feixe cônico, a RT foi adaptada de acordo com alterações anatômicas, promovendo uma Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT). No IGRT são realizadas TC do tumor e da anatomia circundante, estas são fundidas para fornecer a irradiação quando estão dentro das restrições. A intenção de realizar tratamentos em regiões de difícil acesso, como na coluna vertebral, induz ao desenvolvimento

da precisão cada vez mais apurada, além da otimização do plano de tratamento e do cálculo da dose por região, pilares de desenvolvimento crescentes da radiocirurgia (Kilby et al., 2010; De Ruyscher et al., 2019).

A LINAC MR (*Whole Body Linac MR*) é uma técnica que combina a RM contínua e administração simultânea de irradiação, utilizada em algumas áreas anatômicas favorecidas pela precisão deste tipo de exame, devido ao alto contraste de tecidos moles. Ela promete adaptar o plano de tratamento durante a RT, para que se possa visualizar todas as alterações anatômicas trans tratamento. A TC local, dos tecidos adjacentes, o plano de tratamento inicial juntamente com a RM são utilizados para adaptar o plano de tratamento específico a cada sessão (Winkel et al., 2019).

O avanço da compreensão radiobiológica não se limitou à precisão dos exames de imagem, observou-se que a radiação fotográfica, por feixe de fótons, carrega baixa carga de radiação e tem uma massa pequena. Sendo assim, foi proposto o uso de partículas, como feixes de elétrons, prótons e nêutrons, que tem como objetivo oferecer uma melhor distribuição da dose devido ao seu perfil de absorção exclusivo nos tecidos, permitindo a máxima deposição da energia no volume tumoral, minimizando ainda mais os danos aos tecidos saudáveis ao longo do caminho da radiação. Seu uso clínico é específico para pacientes pediátricos e em adultos onde o carcinoma espinocelular está localizado a estruturas nobres críticas, como medula espinhal e tumores de base de crânio. Esta tecnologia é a mais recente e de alto custo quando comparado à de radiação por fótons, porém espera-se que haja um decréscimo gradativo no futuro para que seja amplamente utilizado (Baskar et al., 2012; De Ruyscher et al., 2019).

Contudo, apesar de todos os avanços, o tratamento ionizante não é seletivo, pois não tem a capacidade de diferenciar as células normais das malignas, o que torna o tratamento tóxico para algumas regiões dependendo da dosagem (Salazar et al., 2008). Os efeitos adversos da RT podem ser associados a toxicidade a curto prazo e consequências a longo prazo. Estes efeitos de curto prazo podem começar imediatamente ao início da RT ou dentro de 3 meses, dependendo do tecido alvo, e após este período começam a surgir os efeitos tardios (De Ruyscher et al., 2019). Portanto, diferentes reações adversas podem ser relacionadas a este tratamento na

região de cabeça e pescoço. Entre as mais comuns podemos citar a mucosite, hipossalivação e xerostomia, ORN e abertura bucal limitada (Shenoy et al., 2007).

2.2 EFEITOS ADVERSOS DA RADIOTERAPIA

2.2.1 Hipossalivação e Xerostomia

A saliva desempenha inúmeras funções responsáveis pela homeostase do ecossistema bucal, na orofaringe, laringe e nas funções de fala e deglutição. Uma de suas funções mais importantes é de fornecimento de substratos necessários para o esmalte dentário, contribuindo com íons de cálcio e de fosfato. Ela é composta por fatores antimicrobianos eficazes contra bactérias, fungos, regulação de pH e também exerce a primeira etapa do processo digestivo, auxiliando na formação do bolo alimentar e na facilitação do transporte durante a deglutição. Sua ausência pode implicar em inúmeros riscos à saúde bucal associados a sua função (Epstein et al., 2012).

Quando as glândulas salivares fazem parte do campo irradiado, há uma modificação em seu funcionamento, podendo ser irreversível em 63-93% dos pacientes (Ferlay et al., 2015). Geralmente estes danos são manifestados por uma redução no fluxo salivar e pela sensação subjetiva de boca seca, denominada xerostomia. Esta complicação está associada ao desconforto oral, ao paladar, a fala, a deglutição, a mastigação, à cáries e à traumas na mucosa oral que estão correlacionados a uma diminuição na qualidade de vida (Rogers et al., 2007).

A RT afeta a produção e excreção de saliva porque além de afetar diretamente os ácinos e ductos salivares, também causa danos aos tecidos epiteliais e conjuntivos da glândula, incluindo vasos sanguíneos e nervos. Os danos causados ao DNA pela radiação ativam um ciclo de reparo estrutural celular, porém a intensidade do dano e sua recorrência, causam um prejuízo cada vez mais grave à célula e uma série de reparos ineficazes configuram a indução da célula a apoptose (Limesand et al., 2006).

Todos estes eventos celulares relacionados à radiação ionizante sobre a glândula salivar geram um impacto não somente em seu volume de produção, mas também em sua viscosidade, ou seja, afetando sua composição. O grau de influência sobre a produção salivar é dependente da dose e do volume da glândula salivar envolvida no campo de radiação (Epstein et al., 2012). O tipo de avaliação para xerostomia é qualitativo, já que a sensação de boca seca é subjetiva, enquanto para a hipossalivação a avaliação é quantitativa, onde a mensuração é feita em ml/cm³ pela sialometria (Jaguar et al., 2015).

Como terapia para prevenção da hipossalivação e xerostomia, o mais indicado é proteger as glândulas salivares durante a RT, quando isso não é possível são indicados alguns protocolos de terapias paliativas para alívio dos sintomas (Grundmann et al., 2009). Estudos sugerem que a administração de sialogogos sistêmicos durante a RT como forma de evitar a disfunção das glândulas salivares com redução subjetiva da xerostomia, como pilocarpina e betanecol, devido a sua capacidade de promover a estimulação funcional sobre a glândula (Chambers et al., 2006; Jham et al., 2007; Jaguar et al., 2015).

2.2.2 Mucosite Oral

A inflamação da mucosa é uma complicação aguda e altamente prevalente em pacientes portadores de neoplasias submetidos ao tratamento oncológico. Ela se caracteriza por úlceras persistentes em mucosa oral associada a dor intensa. De acordo com Trotti et al. (2003), 90% a 97% dos pacientes com CCP tratados com RT apresentam algum grau de mucosite oral (MO). A gravidade e incidência da mucosite oral estão intimamente relacionados à dose cumulativa total de radiação e volume de mucosa oral afetado pela RT (Carvalho et al., 2011). Contudo, existem alguns fatores de risco que parecem estar envolvidos na patogênese da MO, como o local do campo irradiado, hipossalivação, higiene oral precária, preexistência de doença dentária, função imune comprometida e focos de infecção local (Duncan; Grant, 2003; Stone et al., 2005).

A evolução da MO pode ser dividida em cinco estágios: iniciação, regulação positiva e geração de mensagens, amplificação e sinalização, ulceração e por último, cicatrização. O primeiro estágio é caracterizado por danos diretos ao DNA (reversíveis e irreversíveis), geração e ativação coincidente de outras vias independentes das espécies reativas de oxigênio. No estágio seguinte há a regulação e geração de mensagens, onde fatores de transcrição são ativados para regular positivamente genes no endotélio, fibroblastos, macrófagos e epitélio, resultando na produção de proteínas de mensagens e efetoras. Ocorre então lesão tecidual, apoptose e uma série de eventos de resposta mediados biologicamente, resultando na amplificação da lesão. Toda essa atividade resulta em ulceração, estágio em que a integridade epitelial é destruída. Nesta fase, ulcerações profundas clinicamente sintomáticas aparecem, podendo ser colonizadas por bactérias em sua superfície, potencializando a lesão. No último estágio ocorre a cicatrização espontânea, porém seu sucesso depende de uma comunicação eficaz entre o mesênquima e o epitélio (Sonis, 2004a; Basile et al., 2019).

A perda da integridade epitelial aumenta o risco de bacteremia, febre e contaminação por fungos e vírus, uma vez que a cavidade oral é habitada por uma grande variedade de microorganismos. Isto ocorre especialmente em pacientes receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) com mieloablação, por desenvolverem MO em 60-80% dos casos (Sonis, 2004b; Basile et al., 2019).

Estas manifestações locais e sistêmicas podem gerar um impacto negativo na qualidade de vida, devido a associação com a dor, dificuldade de deglutição e fonação, prejuízo na nutrição, hidratação, e no prognóstico do paciente oncológico, por também poder interferir na capacidade do paciente de cumprir o tratamento, que por sua vez, pode comprometer o controle do tumor. Além disso, existe o aumento de custos hospitalares devido a necessidade de analgésicos de alto custo, e inclusão do uso de sondas para alimentação nasogástrica destes pacientes (Trotti et al., 2003; Sonis, 2004b; Brandão et al., 2017).

Diversas escalas são relatadas pela literatura para avaliação das manifestações clínicas da MO, dentre elas uma das mais utilizadas é a da Organização Mundial de Saúde (OMS) (World Health Organization, 1979). Esta

classificação é considerada como de fácil aplicabilidade e consiste em aspectos funcionais do paciente, além da avaliação clínica da lesão. Sendo assim, a MO é classificada em:

- Grau 0, em que não há alteração na mucosa oral;
- Grau I, pela presença de eritema;
- Grau II, pela presença de eritema e lesões ulceradas, com aceitação de dieta sólida via oral;
- Grau III, eritema e lesões ulceradas, com tolerância apenas de dieta líquida via oral;
- Grau IV, eritema e lesões ulceradas incapacitantes no sentido de uma alimentação via oral.

O tratamento para MO envolve cuidados orais básicos de higienização, remoção de problemas dentários ou minimizar abrasões ou locais de irritação e inflamação na cavidade oral previamente ao tratamento oncológico. Durante e após a terapia oncológica podem ser indicados o uso da crioterapia em conjunto com a QT, antissépticos tópicos e agentes antimicrobianos, como o digluconato de clorexidina. A fotobiomodulação ou a administração de GM-CSF/G-CS podem ajudar na restituição e reparo do epitélio. A glutamina pode ser um interessante suplemento alimentar benéfico na fase de reparo e recuperação, já que estimula a atividade metabólica, divisão celular e rotatividade no tecido, ou seja, auxiliando na reparação da mucosa (Duncan; Grant, 2003).

Estudos relatam o uso de probióticos orais proporcionando benefícios no ecossistema oral em termos periodontais, cardiológico, na halitose, candidíase, ortodontia, influenciando favoravelmente a microbiota e sugerindo o seu uso para feridas orais crônicas, como a mucosite em pacientes submetidos à oncoterapia de cabeça e pescoço. Sua participação ocorreria de forma indireta na re-epitelização e na regeneração tecidual devido ao seu potencial de influenciar: (1) os fatores imuno-reguladores; (2) os níveis de mediadores inflamatórios; (3) os níveis de enzimas protelíticas envolvidas na remodelação tecidual e inflamação; (4) os níveis de interferons (Saiz, 2019).

2.2.3 Osteorradioneecrose

O efeito tardio de maior impacto clínico causado pela falha na cicatrização óssea após a RT, é a osteorradioneecrose (ORN). Esta lesão é mais prevalente após a RT de tumores localizados na língua, assoalho de boca, trígono retromolar e amígdala (Ahmed et al., 2009; Epstein et al., 2012). A ORN é definida como fibrose induzida por radiação, subsequente atrofia avascular e remodelação dos tecidos ósseos, resultando em uma desvitalização da área com exposição óssea após um período de 3 a 6 meses na ausência de doença neoplásica local (Delanian; Lefaix, 2004; El-Rabbany et al., 2019).

A constante divulgação das análises fisiopatológicas da ORN demonstrou que a RT causa uma desregulação da atividade fibroblástica da mucosite oral, aumentando por consequência a atividade inflamatória local através da produção de fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), espécies reativas de oxigênio (ERO) e fator de necrose tumoral (TNF- α) podendo persistir por anos após a RT (Dantas; Reis, 2019).

De acordo com Delanian et al. (1993), o desenvolvimento da ORN acontece em três fases:

- (1) Fase pré-fibrótica, com o aumento da permeabilidade vascular e consequente formação de edema, trombose e exposição do tecido conjuntivo;
- (2) Fase de presença de atividade fibroblástica normal e ruptura da matriz extracelular;
- (3) Fase atrófica fibro-tardia, a partir da tentativa de remodelação tecidual e resultando na formação de tecidos frágeis danificados e não cicatrizados, onde qualquer trauma ou inflamação reativa resulta em necrose

Esta morbidade é consideravelmente severa e possui um impacto significativo na qualidade de vida do paciente. Suas manifestações clínicas variam de exposições ósseas assintomáticas nas fases iniciais da doença à infecções

secundárias, dor, parestesia, fístulas crônicas e fraturas patológicas, além de desconfortos bucais associados a disgeusia, disfagia, dispneia e comprometimento mecânico da fala (Epstein et al., 1987a; Wang et al., 2009; Chang; et al., 2012).

A ORN pode desenvolver de forma espontânea ou ocasionada por alguns fatores de risco, como presença e progressão de doenças dentárias e periodontais, cirurgia oral, tempo decorrido entre as extrações prévias ao tratamento oncológico associação do tumor com o osso e volume de doses elevadas do ramo horizontal da mandíbula (Delanian et al., 2011; Gomez et al., 2011; Epstein et al., 2012). Diabetes, abuso de álcool, tabaco e má nutrição são comorbidades que podem aumentar o risco de desenvolvimento da ORN (Epstein et al., 2012).

Uma revisão sistemática foi realizada por Peterson et al. (2010), avaliando a prevalência de ORN de acordo com o tipo de protocolo radioterápico. Para a RT convencional a prevalência foi de 7,3%, enquanto para IMRT mostra uma redução para 5,2%. No entanto, a constante divulgação de estudos mostra uma variedade em relação a este dado, podendo chegar a 25,5% para RT convencional. A análise de diversos resultados mostra que a incidência de osteonecrose da maxila é significamente menor comparado a de mandíbula. Estudos mostram que a associação da IMRT com a ressecção cirúrgica aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento da ORN (Peterson et al., 2010; Spijkervet et al., 2019). Estudos relatam o aparecimento de ORN em mais de 50% dos casos de exodontia pós RT (Reuther et al., 2003). A ORN espontânea também pode ser relacionada ao aumento da idade, maior índice de massa corporal, uso de esteroides, tabagismo, alta dose de radiação (>65 Gy), campo de radiação, hiperfracionamento, uso de fontes de implantes próximas a área irradiada, irradiação Intersticial e Externa combinada por Feixe (Spijkervet et al., 2019). Uma grande coorte ofereceu uma oportunidade de verificação do prazo de desenvolvimento de ORN na mandíbula após IMRT comparado à outros protocolos radioterápicos, concluindo que há uma latência maior porém se igualando conforme o passar os anos, através de um acompanhamento médio de 3,4 anos (Raguse et al., 2016).

Existem diversas classificações ou pontuação da ORN que foram propostos por autores. Essas categorizações levam em conta algumas condições como o grau

de lesão óssea, achados clínico-radiológicos, duração da exposição óssea e tipo de tratamento necessário (Chronopoulos et al., 2018).

Diversos protocolos de tratamento e manejo para a ORN são relatadas na literatura mas os objetivos são dois: a eliminação da porção óssea desvitalizada e a melhora na vascularização dos tecidos que sofreram irradiação (Costantino et al., 1995). O primeiro passo tem o objetivo de eliminar o nicho para infecções e inflamações sucessivas e inclui uso de antibioticoterapia (ATB), juntamente com curetagem ou debridamento local. Abordagens cirúrgicas mais extensas podem incluir a remoção total do osso necrótico, geralmente combinado com reconstrução de tecidos moles ou raramente, com o uso de retalhos microcirúrgicos (Spijkervet et al., 2019).

O controle da ORN envolve também otimizar a higiene bucal, controlar a infecção com o uso de enxágue com clorexidina e antibióticos sistêmicos, suporte nutricional, controle dos sintomas, endodontia e amputação de coroas (Epstein et al., 1987a; Epstein et al., 1987b). Alguns estudos demonstraram que a oxigenação hiperbárica (HBO) combinado com cirurgia limitada oferece chances de cura entre 18% e 90%, embora ainda seja conflitante na literatura o posicionamento sobre HBO como protocolo (Epstein et al., 1996; Fritz et al., 2010; Delanian et al., 2011; El-Rabbany et al., 2019).

O uso de laser de baixa potência associado a terapia fotodinâmica tem sido utilizado devido às propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e fotobiomoduladoras, promovendo terapias atraumáticas e com efeitos adversos mínimos (Dantas; Reis, 2019).

A ozonioterapia também tem sido utilizada devido às suas propriedades antimicrobianas, analgésica, anti-inflamatória, imunomoduladoras e estimulações do sistema circulatório, como aumento de taxa de hemoglobinas, células sanguíneas e oxigenação tecidual (Agrillo et al., 2012). Outras abordagens médicas atualmente sob investigação incluem pentoxifilina e vitamina E, plasma rico em plaquetas, terapia com proteínas morfogênicas ósseas e estimulação com osteoblastos (Migliorati et al., 2011; Epstein et al., 2012).

2.2.4 Abertura Bucal Limitada

A abertura bucal limitada (ABL) associada a RT, também chamada de forma geral como trismo, é caracterizada pela incapacidade de abrir normalmente a boca (Satheeshkumar et al., 2014). Os tipos de ABL mais frequentes em pacientes que fizeram RT de cabeça e pescoço estão associados a alterações fibróticas dos músculos da mastigação que estavam na direção do feixe de radiação, neoplasias localizadas nos músculos da mastigação (Dijkstra et al., 2004; Louise Kent et al., 2008), desordens temporomandibulares associadas às complicações pós-operatórias (Scott et al., 2011) e alterações fibróticas progressivas da mucosa oral podem estar associadas a radiação em si (Angadi; Rekha, 2011).

Na literatura foram relatadas ABL entre 6% e 86% dos pacientes que receberam RT em região da articulação temporomandibular (ATM), músculos masseter e pterigóideo (Louise Kent et al., 2008). Independentemente de haver um tecido cicatricial relacionada à irradiação, à cirurgia ou aos danos neuromusculares, estudos demonstraram que ocorre inicialmente uma considerável proliferação anormal de fibroblastos. A hipomobilidade mandibular associada a estes eventos contribui concomitantemente como fator perpetuante da degeneração da ATM e muscular, por atrofia. Estudos sugerem que os efeitos da RT sobre estas alterações degenerativas são cumulativas, crescentes e cada vez mais prevalentes à partir de 60 Gy (Dijkstra et al., 2004).

Estudos dosimétricos mostraram um aumento de 24% na probabilidade de ABL a cada 10Gy acrescentados onde a radiação ionizante que cruza os músculos pterigóides (Goldstein et al., 1999; Teguh et al., 2008). Essas alterações podem resultar em uma redução significativa da abertura bucal quando comparado à medida antes da RT. A prevalência da ABL está associada principalmente ao local e tamanho da massa tumoral, sendo mais alta quando os pacientes são acometidos pelo câncer na região do aparelho mastigatório, como lesões parotídeas, nasofaríngeas e orofaríngeas lateralizadas ou na parte posterior da cavidade bucal (Strojan et al., 2017).

Bensadoun et al. (2010), relatam em uma revisão sistemática que existem poucos estudos que abordam a ABL associada às terapias oncológicas, porém indica que algumas intervenções terapêuticas parecem mostrar uma eficácia na diminuição da severidade deste efeito colateral, como uso de pentoxifilina, toxina botulínica e exercícios terapêuticos. Uma revisão sistemática analisou efeitos de medidas preventivas, que se iniciam logo após a cirurgia, porém antes da RT e terapêuticas para ABL, iniciadas após o tratamento radioterápico. Dentre estas medidas podemos citar dispositivos comerciais de auxílio à mobilização da mandíbula e promoção de abertura bucal (TheraBite® e Dynasplint® Trismus System), exercícios de amplitude de movimento (com ou sem goma de mascar), abaixadores de língua de madeira, uso de abridores dinâmicos de mordida, exercícios de amplitude de movimento ativo e tampões de borracha. Estas terapias foram relatadas com diversos protocolos (Kamstra et al., 2013).

Na mesma revisão sistemática, cinco estudos relataram que a exercícios preventivos durante a oncoterapia não pode impedir uma redução na abertura bucal, porém todos os exercícios terapêuticos se mostraram eficazes em algum nível mesmo que a média de abertura bucal tenha ficado abaixo de 35mm (medida padrão). Nenhuma técnica de exercício foi claramente superior à outras em relação à prevenção ou terapia da ABL associada aos tratamentos oncoterapicos no câncer de cabeça e pescoço (Kamstra et al., 2013).

2.2.5 Cárie de Radiação

A maioria dos problemas dentários associados ao tratamento do CCP podem ser associados às alterações na produção e função da saliva. Em teoria a desmineralização dentária ocorre através da redução da capacidade tampão, da disponibilidade reduzida dos íons de cálcio e fosfato na saliva, desregulação na microbiota bucal com o aumento de bactérias cariogênicas e mudanças na dieta do paciente, causado por todos os desconfortos que a hipossalivação e xerostomia trazem. Com o processo desmineralização-remineralização (*DES-RE*) desajustado,

a desmineralização tende a progredir agressivamente para uma cavitação desenfreada (Epstein et al., 2012).

Estudos *in vitro* confirmam a teoria de que o esmalte e a dentina são afetados mecanicamente e morfológicamente pela radiação ionizante. A partir de uma alteração nos valores da microdureza causados pela RT, ocorre uma ruptura morfológica no esmalte e na dentina, que por consequência exibem uma superfície disforme. À partir dessa alteração e do efeito cumulativo de doses de radiação, a porção interprismática do esmalte fica mais evidente, enquanto na dentina foram observadas fissuras, obliteração dos túbulos dentinários e fragmentação das fibras colágenas (De Siqueira Mellara et al., 2014; Gonçalves et al., 2014).

A aplicação profilática de flúor é vista como uma medida para evitar a desmineralização dentária e prevenção da cárie, sendo reconhecida como um dos focos primários de necessidade na avaliação pré-terapia antineoplásica (Epstein et al., 2012). As complicações dentárias pós-tratamento oncológico são frequentes e tem como consequência o tratamento de problemas mais complexos e dispendiosos, que podem facilmente ser evitados pelo acompanhamento próximo *pré, trans* e *pós* terapia oncológica (Epstein et al., 2018).

Silva et al. (2010) defendem cuidado especial nos casos em que haja a necessidade de substituição de restaurações após RT, pelo fato de uma remoção inadequada de tecido mole em dentina e formas anatômicas equivocadas de restaurações podem gerar cáries recorrentes e residuais, causando falhas precoces neste tratamento e transtornos futuros.

2.3 ABRIDORES DE BOCA

Apesar dos avanços das técnicas de RT, a administração proporcional de doses e proteção adequada dos tecidos críticos normais, continua sendo uma tarefa desafiadora devido à complexidade anatômica da região do CCP (Appendino et al., 2019). O uso de AB personalizados, em combinação com técnicas de RT, diminui

as doses de radiação em estruturas saudáveis e minimiza os efeitos adversos da radiação (Verrone et al., 2013).

No passado, métodos simples para imobilização de estruturas orais *trans*-RT eram feitas com espátulas com o intuito de afastar os tecidos sadios da região alvo, porém apresentavam desvantagens como a baixa reprodutibilidade de posicionamento, desconforto e efeito protetor limitado. Na busca de resultados efetivos, a odontologia tem buscado desenvolver dispositivos que promovem um posicionamento bucal diferenciado, ou pela abertura bucal proporcionada por ele ou pelo afastamento de tecidos moles, como a língua e lábio (Johnson et al., 2013; Feng et al., 2019).

A literatura propõe que os AB precisam ser personalizados porém usando métodos amplamente utilizados na prática clínica odontológica, facilitando sua confecção e com tempo de fabricação relativamente rápida (Feng et al., 2019). Sua elaboração foi relatada na literatura com o uso de diferentes materiais dentários, no entanto, são limitados os dados sobre um material recomendado ideal. O material mais prevalente relatado para sua confecção é a resina acrílica por ser um material não tóxico, não irritante ao tecido oral, além de manipulação prática, de baixo custo, durável e higiênico (Verrone et al., 2014).

Há pouca evidência sobre o uso destes AB em pacientes com CCP tratados com RT (Kaanders et al., 1992; Fujita et al., 1993; Wang; Olmsted, 1995; Yuasa et al., 2000; Hollows et al., 2001; Qin et al., 2007; Bodard et al., 2009; Liu et al., 2009; Goel et al., 2010; Verrone et al., 2013; Khan; Abdel-Azim, 2014; Verrone et al., 2014; Mall et al., 2016; Nayar et al., 2016; Yangchen et al., 2016; Doi et al., 2017; Rocha et al., 2017; Appendino et al., 2019). Estes estudos, em resumo, buscam provar que a estabilização mandibular melhora a reprodutibilidade do planejamento radioterápico e afasta estruturas saudáveis da região irradiada; reduzindo os efeitos colaterais da RT.

PROPOSIÇÃO

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo desta dissertação foi, por meio de uma revisão sistemática, avaliar a evidência sobre a eficácia dos abridores bucais na redução das toxicidades bucais induzidas pela radioterapia em pacientes com câncer de boca.

METODOLOGIA

4 METODOLOGIA

A revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher et al., 2015).

O protocolo de estudo desta revisão sistemática foi registrado no banco de dados PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Review) número CRD42018100850.

4.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Tipos de estudo e participantes

Foram selecionados estudos intervencionistas. A população foi definida como pacientes com CCP tratados com RT; a intervenção foi uso do AB.

Intervenções e comparações

Uso do AB durante a RT em CCP. A comparação foi realizada com pacientes que utilizaram e não utilizaram ABs.

Desfechos

O desfecho primário alvo deste estudo foi a diminuição dos níveis de radiação, por dosimetria, nas regiões livres de tumor. Foram considerados desfechos secundários a capacidade de diminuir os efeitos colaterais da RT em boca incluindo MO e xerostomia.

Critérios de inclusão

Estudos intervencionistas como ensaios clínicos randomizados ou não, caso-controle, relatos de caso que estejam de acordo com os critérios de desfecho.

Critérios de exclusão

Estudos duplicados, estudos não baseados em RT externa (braquiterapia), estudos experimentais animais, estudos *in vitro*, cartas a editores, editoriais, artigos de revisão, comentários de especialistas, monografias, resumos de conferências, dados não publicados em periódicos indexados, estudos publicados em outro idioma que não o inglês e estudos sem informações relacionadas aos desfechos primário e secundário previstos nessa dissertação.

4.2 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Estratégias de busca foram desenvolvidas para as seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Embase (<https://www.embase.com/login>) e Scopus (<https://www.scopus.com>). A data da primeira busca foi 03 de março de 2019 e a data da última busca foi 15 de dezembro de 2019.

Termos livres e termos MeSH foram utilizados na estratégia de busca, usando operadores booleanos ("OR", "AND") para combinar pesquisas. O processo foi repetido em cada banco de dados para garantir que nenhum resultado relevante fosse perdido durante a fase de identificação, adaptada às regras de sintaxe de cada banco de dados eletrônico. Foram realizadas pesquisas manuais adicionais lendo as listas de referência de todos os estudos selecionados para detectar outros relatórios potencialmente elegíveis que possam atender à inclusão critério. Além disso, os principais autores/co-autores foram identificados entre os estudos incluídos, o que permitiu a verificação de pesquisas extras no banco de dados filtradas pelo nome do autor/co-autor.

As seguintes palavras-chave foram usadas:

#1 "oral stent" OR "oral stents" OR "intraoral stent" OR "intraoral stents"
OR "positioning stent" OR "positioning stents" OR mouthpiece OR
mouthpieces OR "bite block" OR "bite blocks"

AND

#2 "radiation therapy" OR radiotherapy OR radiation

AND

#3 cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR neoplasm OR
neoplasms OR tumor OR tumors

AND

#4 oral OR "oral cavity" OR "head and neck"

4.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E COLETA DE DADOS

Todos os estudos foram organizados sistematicamente no Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Os títulos foram verificados e as duplicatas excluídas. Posteriormente, os títulos e resumos foram selecionados e lidos completamente para possível inclusão na síntese qualitativa desta revisão. Os estudos avaliados quanto à elegibilidade foram revisados em detalhes usando a versão em texto completo por dois revisores independentes (HGP e TBB). Os estudos que omitiram informações metodológicas relevantes também foram excluídos da revisão atual. Quando classificações discrepantes ocorreram entre os revisores, uma decisão final foi tomada por um terceiro revisor (ARSS), a fim de obter consenso.

As informações metodológicas extraídas dos estudos incluídos foram (1) primeiro autor e ano de publicação, (2) tamanho da amostra, (3) tipo de estudo, (4) método de RT, (5) desenho do estudo, (6) tipo de abridor bucal e (7) resultados.

4.4 RISCO DE VIÉS

O risco de viés foi avaliado de acordo com a ferramenta *Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk Of Bias* (Higgins; Green, 2011), que contribui para a correta determinação dos índices pretendidos como evidência. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada individualmente, por dois revisores (TBB e AJVF). Qualquer discordância entre esses dois avaliadores foi resolvida por um terceiro revisor (ARSS). Em resumo, os estudos foram avaliados conforme os seguintes domínios relacionados a risco de viés: geração de sequência aleatória e sigilo de alocação (viés de seleção), cegamento dos participantes da pesquisa e cegamento do operador (viés de desempenho), dados incompletos de desfecho (viés de atrito) e relato de desfecho (viés de relato), além de relato ou não de cálculo de tamanho de amostra.

De acordo com a avaliação dos domínios acima, os estudos foram classificados em:

- (1) Baixo risco de viés: se todos os critérios foram atendidos;
- (2) Risco incerto de viés: se um ou mais critérios foram parcialmente cumpridos ou foram claramente descritos no artigo;
- (3) Alto risco de viés: se um ou mais critérios não foram cumpridos.

4.5 SÍNTESE DE RESULTADOS

Devido a uma grande variação dos protocolos utilizados nos estudos incluídos, não foi possível realizar uma meta-análise. A presente revisão sistemática apresentou uma síntese qualitativa detalhada dos resultados dos estudos incluídos.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram identificados 193 registros potencialmente relevantes nos bancos de dados consultados neste estudo. O fluxograma que resume o processo de seleção dos estudos é mostrado na figura 5.1. Após o processo de revisão, 104 estudos foram eliminados devido à duplicação. Após a remoção das duplicatas, 85 estudos foram excluídos porque eles não atenderam aos critérios de inclusão. No final, 19 estudos preencheram os critérios de inclusão, contudo, 08 estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: 01 estudo foi baseado em técnica de RT não externa (Yuasa et al., 2000); 02 artigos eram revisões (Brosky, 2007; Lee et al., 2007) e 05 estudos não avaliaram os desfechos clínicos alvo deste estudo (Wang; Olmsted, 1995; Hollows et al., 2001; Bodard et al., 2009; Khan et al., 2014; Kitamori et al., 2019). Portanto, 11 estudos foram incluídos na presente revisão sistemática (Goel et al., 2010; Verrone et al., 2013; Verrone et al., 2014; Mall et al., 2016; Nayar et al., 2016; Doi et al., 2017; Musha et al., 2017; Rocha et al., 2017; Feng et al., 2019; Ikawa et al., 2018; Appendino et al., 2019).

Figura 5.1 - Processo de seleção dos estudos

5.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

No total, 268 indivíduos foram incluídos no estudo. As características dos estudos foram mostradas no apêndice A.

5.3 RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés dos 11 estudos incluídos está resumida na figura 5.2. Quatro (36,3%) estudos foram considerados como sendo de baixo risco de viés para geração de sequência aleatória (Mall et al., 2016; Nayar et al., 2016; Doi et al., 2017; Appendino et al., 2019), 1 (9,1%) para ocultação de alocação (Mall et al., 2016). O cegamento dos participantes e dos profissionais e o cegamento de avaliadores dos desfechos foram avaliados como de baixo risco em todos os estudos (100%), porque o resultado não seria influenciado pela falta de ocultação. 11 (100%) estudos foram classificados como baixo risco de viés para dados incompletos (a curto prazo) (Goel et al., 2010; Verrone et al., 2013; Verrone et al., 2014; Mall et al., 2016; Nayar et al., 2016; Doi et al., 2017; Musha et al., 2017; Rocha et al., 2017; Ikawa et al., 2018; Appendino et al., 2019; Feng et al., 2019), 10 (90,9%) para dados de resultados incompletos (a longo prazo) (Goel et al., 2010; Verrone et al., 2013; Verrone et al., 2014; Mall et al., 2016; Nayar et al., 2016; Doi et al., 2017; Musha et al., 2017; Rocha et al., 2017; Ikawa et al., 2018; Feng et al., 2019) e 10 (90,9%) para relatórios seletivos (Goel et al., 2010; Verrone et al., 2013; Verrone et al., 2014; Nayar et al., 2016; Doi et al., 2017; Musha et al., 2017; Rocha et al., 2017; Feng et al., 2019; Ikawa et al., 2018; Appendino et al., 2019;). Alguns critérios foram considerados incertos/pouco claros quando não foram relatados claramente no estudo original, com informações incompletas ou ausentes.

Figura 5.2 - (a) Resumo do risco de viés: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés para cada estudo incluído (+ = sim; - = não; ? = pouco claro). (b) Gráfico de risco de viés: análise dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagem em todos os estudos incluídos

	= Low risk	= Unclear risk	= High risk	
				Random sequence generation (selection bias)
				Allocation concealment (selection bias)
				Blinding of participant and personnel (performance bias)
				Blinding of outcome assessment (detection bias)
				Incomplete outcome data (short-term outcomes)
				Incomplete outcome data (longer-term outcomes)
				Selective reporting (reporting bias)
Appendino 2019				
Doi 2017				
Feng 2019				
Goel 2010				
Ikawa 2016				
Mall 2016				
Musha 2017				
Mayar 2016				
Rocha 2017				
Verrone 2013				
Verrone 2014

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A importância de equipe multidisciplinar é destacada através da inserção do CD durante a terapia oncológica, onde uma de suas contribuições está aliada ao planejamento e confecção do abridor bucal individualizado como ferramenta auxiliar durante a fase de radioterapia. Sua implementação durante a RT visa modificar o afastamento das estruturas sadias e, como consequência, diminuir os efeitos colaterais, controle do foco regional da doença e sobrevida global. O trabalho de confecção deste dispositivo pelo CD é rápido, fácil e só necessita de duas a três consultas para sua execução.

Todos os estudos selecionados demonstraram variações no padrão para confecção do AB individualizado – cada autor preconizou um modelo, material e método de confecção.

Outra variação com importante variação nos resultados dos estudos é o tipo de RT realizada. Entre os artigos selecionados, 5 fizeram IMRT (Verrone et al., 2013; Verrone et al., 2014; Doi et al., 2017; Feng et al., 2019; Appendino et al., 2019), RT2D (Rocha et al., 2017), 2 (Goel et al., 2010; Mall et al., 2016); 1 RT2D e IMRT (Nayar et al., 2016) e 1 RT3D 2 ions de carbono (Ikawa et al., 2018; Musha et al., 2017).

De forma geral, todos os trabalhos selecionados nesta RS encontraram resultados favoráveis na redução dosimétrica da RT em estruturas não alvo do tratamento. Nayar et al., em 2016 concluíram que o uso do AB diminui a dose de radiação para o arco oposto, sendo especialmente evidente em tumores de mandíbula com redução dosimétrica significativa na maxila. Também concluiu que com a redução dosimétrica para regiões anteriores do arco oposto pode contribuir positivamente para a instalação e sobrevivência de implantes.

Alguns estudos utilizaram na mesma amostra tumores de tamanhos muito heterogêneos (Nayar et al., 2016; Appendino et al., 2019), dificultando a análise dos resultados do abridor. Tumores de grandes dimensões possuem um volume de tratamento que pode envolver mais estruturas que um tumor de pequenas dimensões; nesta situação, glândulas salivares maiores ou ATM podem estar

envolvidas neste volume e o AB não terá o mesmo benefício que em tumores que podem possuir a mesma localização, mas possuem um tamanho menor. Portanto, na nossa visão, novos estudos precisam ser desenhados levando em consideração não somente a localização do tumor, como a seu estadiamento.

Os resultados desta revisão sistemática não fornecem evidência da eficácia da utilização dos AB quanto a redução de dose em tecidos sadios e redução de toxicidades. Este desfecho se deve ao fato dos estudos serem bastante heterogêneos em relação a doença primária e estadiamento, não possuírem randomização e cegamento e avaliações criteriosas de mucosite oral e xerostomia. Entretanto, eles nos permitem entender as possíveis lacunas da literatura auxiliando no desenho de novos estudos.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÃO

Devido a ausência de padronização de amostra e avaliação objetiva de toxicidades tardias, é fundamental que novos estudos clínicos randomizados sejam conduzidos para a definição precisa da população que se beneficiará do uso do abridor de boca, de acordo com as características do tumor (localização, tamanho e estadiamento).

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS¹

Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Nov;16(12):1741-7.

Ahmed M, Hansen VN, Harrington KJ, Nutting CM. Reducing the risk of xerostomia and mandibular osteoradionecrosis: the potential benefits of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. *Med Dosim*. 2009 Fall;34(3):217-24. doi: 10.1016/j.meddos.2008.08.008.

Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP, Kowalski LP, et al. Improvement in survival of patients with oral cavity squamous cell carcinoma: an international collaborative study. *Cancer*. 2013 dec;119(24):4242-8. doi: 10.1002/cncr.28357.

Angadi PV, Rekha KP. Oral submucous fibrosis: a clinicopathologic review of 205 cases in Indians. *Oral Maxillofac Surg*. 2011 Mar;15(1):15-9. doi: 10.1007/s10006-010-0225-x.

Appendino P, Della Ferrera F, Nassisi D, Blandino G, Gino E, Solla SD, et al. Are intraoral customized stents still necessary in the era of Highly Conformal Radiotherapy for Head & Neck cancer? Case series and literature review. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2019 Sep-Oct;24(5):491-498. doi: 10.1016/j.rpor.2019.07.012.

Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, Garattini SK, Pelizzari G, Lisanti C, et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun;11(6):857. doi: 10.3390/cancers11060857.

Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci*. 2012;9(3):193-9. doi: 10.7150/ijms.3635.

Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1033-8. doi: 10.1007/s00520-010-0847-4.

¹ De acordo com Estilo Vancouver.

Bentel GC, Marks LB, Hendren K, Brizel DM. Comparison of two head and neck immobilization systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jul 1;38(4):867-73.

Bodard A, Racadot S, Sallino S, Pommier P, Srounba P, Montbarbon X. A new, simple maxillary-sparing tongue depressor for external mandibular radiotherapy: a case report. *Head Neck*. 2009 Nov;31(11):1528-30. doi: 10.1002/hed.21047.

Brandão TB, Vechiato Filho AJ, de Souza Batista VE, Prado Ribeiro AC, Filho HN, Chilvarquer I, et al. Assessment of treatment outcomes for facial prostheses in patients with craniofacial defects: a pilot retrospective study. *J Prosthet Dent*. 2017 Aug;118(2):235-41. doi: 10.1016/j.prosdent.2016.10.014.

Brosky ME. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol*. 2007 May;5(5):215-25.

Bucci MK, Bevan A, Roach M 3rd. Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):117-34. doi: 10.3322/canjclin.55.2.117.

Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol*. 2011 Dec;47(12):1176-81. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.021.

Carvalho JCM, Dias RB, Mattos BSM, André M. *Reabilitação protética craniomaxilofacial*. São Paulo: Santos; 2013.

Chambers MS, Weber RS, Garden AS. Intensity-modulated radiation therapy and xerostomia. *J Calif Dent Assoc*. 2006 Sep;34(9):743-8.

Chang EI, Leon P, Hoffman WY, Schmidt BL. Quality of life for patients requiring surgical resection and reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: 10-year experience at the University of California San Francisco. *Head Neck*. 2012 Feb;34(2):207-12. doi: 10.1002/hed.21715.

Chao KS, Low DA, Perez CA, Purdy JA. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: the Mallinckrodt experience. *Int J Cancer*. 2000 Apr;90(2):92-103. doi: 10.1002/(SICI)1097-0215(20000420)90:2<92::AID-IJC5>3.0.CO;2-9.

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

Citrin DE. Recent developments in radiotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Sep;377(11):1065-75. doi: 10.1056/NEJMra1608986.

Claus F, Duthoy W, Boterberg T, De Gersem W, Huys J, Vermeersch H, et al. Intensity modulated radiation therapy for oropharyngeal and oral cavity tumors: clinical use and experience. *Oral Oncol*. 2002 Sep;38(6):597-604. doi: 10.1016/S1368-8375(01)00111-7.

Costantino PD, Friedman CD, Steinberg MJ. Irradiated bone and its management. *Otolaryngol Clin North Am*. 1995 Oct;28(5):1021-38.

Dantas JBL, Reis JVINA. New therapeutic approaches to osteoradionecrosis: literature review. *J Health Sci*. 2019;21(3):243-9. doi: 10.17921/2447-8938.2019v21n3p243-249.

De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Prim*. 2019 Feb;5(1):13. doi: 10.1038/s41572-019-0064-5. Review. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):15.

De Siqueira Mellara T, Palma-Dibb RG, de Oliveira HF, Garcia Paula-Silva FW, Nelson-Filho P, da Silva RAB, et al. The effect of radiation therapy on the mechanical and morphological properties of the enamel and dentin of deciduous teeth-an in vitro study. *Radiat Oncol*. 2014 Jan;9:30. doi: 10.1186/1748-717X-9-30.

Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jul;80(3):832-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029.

Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: Therapeutic perspective via the antioxidant pathway. *Radiother Oncol*. 2004 Nov;73(2):119-31. doi: 10.1016/j.radonc.2004.08.021.

Delanian S, Martin M, Housset M. [Iatrogenic fibrosis in cancerology (1): descriptive and physiopathological aspects]. *Bull Cancer*. 1993 Mar;80(3):192-201.

Denaro N, Russi EG, Adamo V, Merlano MC. State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head and neck cancer: news from 2013. *Oncology*. 2014; 86(4):212-29. doi: 10.1159/000357712.

Dijkstra PU, Kalk WWI, Roodenburg JLN. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncol*. 2004 Oct;40(9):879-89. doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.04.003.

Doi H, Tanooka M, Ishida T, Moridera K, Ichimiya K, Tarutani K, et al. Utility of intraoral stents in external beam radiotherapy for head and neck cancer. *Reports Pract Oncol Radiother*. 2017 Jul-Aug;22(4):310-8. doi: 10.1016/j.rpor.2017.03.002.

Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Nov;18(9):853-74. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01784.x.

El-Rabbany M, Duchnay M, Raziee HR, Zych M, Tenenbaum H, Shah PS, et al. Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(11). Art. No.: CD011559. doi: 10.1002/14651858.CD011559.pub2.

Epstein J, van der Meij E, McKenzie M, Wong F, Stevenson-Moore P. Hyperbaric oxygen therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996 Mar;81(3):265-6. doi: 10.1016/S1079-2104(96)80322-2.

Epstein JB, Rea G, Wong FLW, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg*. 1987a Sep-Oct;10(1):48-54. doi: 10.1002/hed.2890100108.

Epstein JB, Smith DK, Villines D, Parker I, Hameroff J, Hill BR, et al. Patterns of oral and dental care education and utilization in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2018 Aug;26(8):2591-603. doi: 10.1007/s00520-018-4099-z.

Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA Cancer J Clin*. 2012 Nov-Dec;62(6):400-22. doi: 10.3322/caac.21157.

Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg*. 1987b Feb;45(2):104-10. doi: 10.1016/0278-2391(87)90399-5.

Feng Z, Wang P, Gong L, Xu L, Zhang J, Zheng J, et al. Article in construction and clinical evaluation of a new customized bite block used in radiotherapy of head and neck cancer press. *Cancer Radiother.* 2019 Apr;23(2):125-31. doi: 10.1016/j.canrad.2018.05.005.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015 Mar;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.

Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Med Bras.* 2013 out;59(5):467-74. doi: 10.1016/j.ramb.2013.08.003.

Fregnani ER, Parahyba CJ, Morais-Faria K, Fonseca FP, Ramos PA, de Moraes FY, et al. IMRT delivers lower radiation doses to dental structures than 3DRT in head and neck cancer patients. *Radiat Oncol.* 2016 Sep;11(1):116. doi: 10.1186/s13014-016-0694-7.

Fritz GW, Gunsolley JC, Abubaker O, Laskin DM. Efficacy of pre- and postirradiation hyperbaric oxygen therapy in the prevention of postextraction osteoradionecrosis: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Nov;68(11):2653-60. doi: 10.1016/j.joms.2010.04.015.

Fujita M, Tamamoto M, Hirokawa Y, Kashiwado K, Akagi Y, Kashimoto K, et al. Experimental and clinical studies on dose reduction effects of spacers in interstitial brachytherapy for carcinoma of the mobile tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993 Dec;76(6):797-803.

Funk RK, Stockham AL, Laack NNI. Basics of radiation therapy. *Clinical Cardio-oncology.* Amsterdã: Elsevier; 2016. p. 39-60. doi: 10.1016/B978-0-323-44227-5.00003-X.

Goel A, Tripathi A, Chand P. Use of positioning stents in lingual carcinoma patients. *Int J Prosthodont.* 2010 Sep-Oct;23(5):450-3 [citado 25 nov. 2019]. Disponível em: http://www.quintpub.com/journals/ijp/gp.php?journal_name=IJP&name_abbr=IJP.

Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of antitumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Sep;88(3):365-73. doi: 10.1016/S1079-2104(99)70044-2.

Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, Zelefsky MJ, Kraus DH, Wong RJ, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov;81(4):e207-13. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.003.

Gonçalves LMN, Palma-Dibb RG, Paula-Silva FWG, De Oliveira HF, Nelson-Filho P, Da Silva LAB, et al. Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth. *J Dent*. 2014 Aug;42(8):986-92. doi: 10.1016/j.jdent.2014.05.011.

Grégoire V, De Neve W, Eisbruch A, Lee N, Van den Weyngaert D, Van Gestel D. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck carcinoma. *Oncologist*. 2007 May;12(5):555-64. doi: 10.1634/theoncologist.12-5-555.

Grégoire V, Langendijk JA, Nuyts S. Advances in radiotherapy for head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Oct;33(29):3277-84. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2994.

Grundmann O, Mitchell GC, Limesand KH. Critical review in oral biology and medicine: Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *J Dent Res*. 2009;88(10):894-903. doi: 10.1177/0022034509343143.

Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: John Wiley; 2011.

Hollows P, Hayter JP, Vasanthan S. The Leicester radiotherapy bite block: an aid to head and neck radiotherapy. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Feb;39(1):49-51. doi: 10.1054/bjom.2000.0558.

Hong TS, Tomé WA, Chappell RJ, Chinnaiyan P, Mehta MP, Harari PM. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar;61(3):779-88. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.696.

Ikawa H, Koto M, Ebner DK, Takagi R, Hayashi K, Tsuji H, et al. A custom-made mouthpiece incorporating tongue depressors and elevators to reduce radiation-induced tongue mucositis during carbon-ion radiation therapy for head and neck cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2018 Mar-Apr;8(2):e27-31. doi: 10.1016/j.prro.2017.10.009.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2018 [citado 23 nov. 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>.

Jaguar GC, Lima ENP, Kowalski LP, Pellizzon AC, Carvalho AL, Boccaletti KW, et al. Double blind randomized prospective trial of bethanechol in the prevention of radiation-induced salivary gland dysfunction in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol*. 2015 May;115(2):253-6. doi: 10.1016/j.radonc.2015.03.017.

Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AL, Coelho MM, Freire ARS. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2007 Feb;43(2):137-42. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.01.013.

Johnson B, Sales L, Winston A, Liao J, Laramore G, Parvathaneni. U. Fabrication of customized tongue-displacing stents: considerations for use in patients receiving head and neck radiotherapy. *J Am Dent Assoc*. 2013 Jun;144(6):594–600. doi: 10.14219/jada.archive.2013.0170.

Kaanders JH, Fleming TJ, Ang KK, Maor MH, Peters LJ. Devices valuable in head and neck radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(3):639-45.

Kamstra JI, Roodenburg JL, Beurskens CH, Reintsema H, Dijkstra PU. TheraBite exercises to treat trismus secondary to head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2013 Apr;21(4):951-7. doi: 10.1007/s00520-012-1610-9.

Kavanagh BD, Timmerman RD. Stereotactic body irradiation: extracranial tumors. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 427-31.e1. doi: 10.1016/B978-0-323-24098-7.00024-1.

Khan Z, Abdel-Azim T. A direct technique to fabricate an intraoral shield for unilateral head and neck radiation. *J Prosthet Dent*. 2014 Sep;112(3):689-91. doi: 10.1016/j.prosdent.2014.01.013.

Kilby W, Dooley JR, Kuduvali G, Sayeh S, Maurer CR. The CyberKnife® robotic radiosurgery system in 2010. *Technol Cancer Res Treat*. 2010 Oct;9(5):433-52. doi: 10.1177/153303461000900502.

Kitamori H, Sumida I, Tsujimoto T, Shimamoto H, Murakami S, Ohki M. Evaluation of mouthpiece fixation devices for head and neck radiotherapy patients fabricated in PolyJet photopolymer by a 3D printer. *Phys Med*. 2019 Feb;58:90-98. doi:10.1016/j.ejmp.2019.02.002.

Kudoh T, Ikushima H, Honda E. Shielding effect of a customized intraoral mold including lead material in high-dose-rate ¹⁹²Ir brachytherapy for oral cavity cancer. *J Radiat Res*. 2012;53(1):130-7. doi: 10.1269/jrr.11102.

Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS. Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: an update. *Head Neck*. 2007 Apr;29(4):387-400. doi: 10.1002/hed.20332.

Limesand KH, Schwertfeger KL, Anderson SM. MDM2 is required for suppression of apoptosis by activated Akt1 in salivary acinar cells. *Mol Cell Biol*. 2006 Dec;26(23):8840-56. doi: 10.1128/MCB.01846-05.

Liu XQ, Luo W, Lin SR, Liu MZ. Placement repeatability of individual oral stent used in radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. *Ai Zheng*. 2009 Oct;28(10):1103-7.

Louise Kent M, Brennan MT, Noll JL, Fox PC, Burri SH, Hunter JC, et al. Radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2008 Mar;16(3):305-9. doi: 10.1007/s00520-007-0345-5.

Mall P, Chand P, Singh BP, Rao J, Siddarth R, Srivastava K. Effectiveness of positioning stents in radiation-induced xerostomia in patients with tongue carcinoma: a randomized controlled trial. *Int J Prosthodont*. 2016 Sep-Oct;29(5):455-60. doi: 10.11607/ijp.4499.

Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014 Jan;110(1):9-15. doi: 10.1016/j.radonc.2013.11.010.

Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jan;7(1):34-42. doi: 10.1038/nrendo.2010.195.

Moher D. et al. Evaluation of ASTM Standard Test Method E 2177, 6 Retroreflectivity of Pavement Markings in a Condition of 7 Worness. *Systematic Reviews*, n. January, p. 1-9, 2015.

Musha A, Saitoh J, Shirai K, Kubota Y, Shimada H, Abe T, et al. Customized mouthpieces designed to reduce tongue mucositis in carbon-ion radiotherapy for tumors of the nasal and paranasal sinuses. *Phys Imaging Radiat Oncol*. 2017 Jul;3:1-4. doi: 10.1016/j.phro.2017.07.003.

Nayar S, Brett R, Clayton N, Marsden J. The effect of a Radiation Positioning Stent (RPS) in the reduction of radiation dosage to the opposing jaw and maintenance of mouth opening after radiation therapy. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2016 Jun;24(2):71-7.

Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1089-98. doi: 10.1007/s00520-010-0898-6.

Qin WJ, Luo W, Lin SR, Sun Y, Li FM, Liu XQ, et al. Sparing normal oral. tissues with individual dental stent in radiotherapy for primary nasopharyngeal. carcinoma patients. *Ai Zheng*. 2007 Mar;26(3):285-9.

Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016 Mar;121(3):215-21.e1. doi: 10.1016/j.oooo.2015.10.006.

Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler AC. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients - a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Jun;32(3):289-95. doi: 10.1054/ijom.2002.0332.

Rocha BA, Lima LMC, Paranaíba LMR, Martinez ADS, Pires MBO, de Freitas EM, et al. Intraoral stents in preventing adverse radiotherapeutic effects in lip cancer patients. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017 Nov-Dec;22(6):450-4. doi: 10.1016/j.rpor.2017.08.003.

Rogers SN, Ahad SA, Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on “quality of life” in head and neck cancer: 2000-2005. *Oral Oncol*. 2007 Oct;43(9):843-68. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.02.006.

Saiz PHF. Influências dos probióticos na saúde oral [dissertação]. Monte de Caparica, Almada, Portugal: Instituto Universitário Egas Moniz; 2019.

Salazar M, Victorino FR, Paranhos LR, Ricci ID, Gaeti WP, Caçado NP. Efeitos e tratamento da radioterapia de cabeça e pescoço de interesse ao cirurgião dentista revisão da literatura. *Odonto*. 2008 jan/jun;16(31):62-8. doi: 10.15603/2176-1000/odonto.v16n31p62-68.

Satheeshkumar PS, Mohan MP, Jacob J. Restricted mouth opening and trismus in oral oncology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Jun;117(6):709-15. doi: 10.1016/j.oooo.2014.02.031.

Scott B, D'Souza J, Perinparajah N, Lowe D, Rogers SN. Longitudinal evaluation of restricted mouth opening (trismus) in patients following primary surgery for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Mar;49(2):106-11. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.02.008.

Shenoy VK, Shenoy KK, Rodrigues S, Shetty P. Management of oral health in patients irradiated for head and neck cancer: a review. *Kathmandu Univ Med J*. 2007 Jan-Mar;5(17):117-20.

Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs*. 2003 Jun;26(3):222-9. doi: 10.1097/00002820-200306000-00008.

Silva ARS, Alves FA, Berger SB, Giannini M, Goes MF, Lopes MA. Radiation-related caries and early restoration failure in head and neck cancer patients. A polarized light microscopy and scanning electron microscopy study. *Support Care Cancer*. 2010 Jan;18(1):83-7. doi: 10.1007/s00520-009-0633-3.

Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004a Jan-Feb;2(1):21-32; discussion 35-6.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004b Apr;4(4):277-84.

Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MJH, Vissink A. Research frontiers in oral toxicities of cancer therapies: osteoradionecrosis of the jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019 Aug;2019(53):86-94. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz006.

Stone R, Fliedner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9(SUPPL. 1):24-32. doi: 10.1016/j.ejon.2005.08.004.

Strojan P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*. 2017 Sep;59:79-92. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.003.

Teguh DN, Levendaq PC, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruljf W, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck*. 2008 May;30(5):622-30. doi: 10.1002/hed.20760.

Tejpal G, Jaiprakash A, Susovan B, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A. IMRT and IGRT in head and neck cancer: Have we delivered what we promised? *Indian J Surg Oncol*. 2010 Apr;1(2):166-85. doi: 10.1007/s13193-010-0030-x.

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol*. 2003 Mar;66(3):253-62. doi: 10.1016/S0167-8140(02)00404-8.

Velec M, Waldron JN, O'Sullivan B, Bayley A, Cummings B, Kim JJ, et al. Cone-beam CT assessment of interfraction and intrafraction setup error of two head-and-neck cancer thermoplastic masks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar;76(3):949-55. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.004.

Verrone JR, Alves FDA, Prado JD, Boccaletti KW, Sereno MP, Silva MLG, et al. Impact of intraoral stent on the side effects of radiotherapy for oral cancer. *Head Neck*. 2013 Jul;35(7):E213-7. doi: 10.1002/hed.23028.

Verrone JR, Alves FA, Prado JD, Marcicano ADD, De Assis Pellizzon AC, Damascena AS, et al. Benefits of an intraoral stent in decreasing the irradiation dose to oral healthy tissue: dosimetric and clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Nov;118(5):573-8. doi: 10.1016/j.oooo.2014.08.008.

Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Sep;17(13):1801-7. doi: 10.1080/14656566.2016.1217993.

Wang L, Su YX, Liao GQ. Quality of life in osteoradionecrosis patients after mandible primary reconstruction with free fibula flap. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2009 Aug;108(2):162-8. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.03.005.

Wang RR, Olmsted LW. A direct method for fabricating tongue-shielding stent. *J Prosthet Dent*. 1995 Aug;74(2):171-3. doi: 10.1016/S0022-3913(05)80182-9.

Winkel D, Bol GH, Kroon PS, van Asselen B, Hackett SS, Werensteijn-Honingh AM, et al. Adaptive radiotherapy: the Elekta Unity MR-linac concept. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019 Sep;18:54-9. doi: 10.1016/j.ctro.2019.04.001.

World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO; 1979 [citado 27 nov. 2019]. Disponível em: WHO_OFFSET_48.pdf.

Yangchen K, Siddharth R, Singh SV, Singh RD, Aggarwal H, Mishra N, et al. A pilot study to evaluate the efficacy of cerrobend shielding stents in preventing adverse radiotherapeutic effects in buccal carcinoma patients. *J Cancer Res Ther*. 2016 Jan-Mar;12(1):314-7. doi: 10.4103/0973-1482.154015.

Yuasa K, Kawazu T, Morita M, Uehara S, Kunitake N, Kanda S. A new, simple method of making a spacer in interstitial brachytherapy for mobile tongue cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 Apr;89(4):519-21. doi: 10.1016/S1079-2104(00)70134-X.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Participantes, intervenção, resultados e conclusão

Primeiro autor e ano da publicação	Tamanho da amostra	Tipo de estudo	Método de radioterapia	Localização do tumor	Desenho do estudo	Acompanhamento	Tipo de abridor bucal	Resultados	Conclusões
Goel, 2010	48	Ensaio Clínico randomizado	convencional	língua	avaliação de toxicidades (mucosite em palato, alterações salivares, xerostomia, disgeusia, disfagia, trismo, cárie, dor na deglutição).	30, 45 e 60 pós RT	abridor com abaixador de língua individualizado, feito com cera.	A média de mucosite e xerostomia foram mais altas no grupo #1 em comparação ao grupo #2 ($P < .001$ e $.002$, respectivamente). Nenhuma diferença estatística entre os grupos para disfagia, disgeusia e cárie. Trismo foi observado em ambos os grupos. As avaliações de 45 dias foram similares a de 30 dias. O mesmo foi observado para a avaliação de 60 dias; exceto para a avaliação de disgeusia que foi a mesma em ambos os grupos.	AB são efetivos na redução de incidência e severidade da mucosite e xerostomia, melhorando a qualidade de vida e prognóstico dos pacientes. O estudo possui limitações e estudos com uma casuística maior e tempo de acompanhamento superior devem comprovar o benefício do uso rotineiro AB em tumores de língua por métodos convencionais de RT. Os resultados do estudo não se aplicariam a outras técnicas de RT.
		Grupo #1: com AB (n=24)							
		Grupo #2: sem AB (n=24)							
Verrone et al., 2013	1	Relato de caso	IMRT	língua	avaliação dosimétrica do tratamento com e sem AB (maxila, glândulas parótidas,	6 meses	abridor de boca com abaixador	Doses na área dos dentes e palato	A prevenção de complicações orais

					glândula submandibular esquerda), avaliação do volume alvo planejado, tratamento realizado com o AB e avaliação de mucosite e xerostomia.		de língua individualizado feito com resina acrílica quimicamente ativada	duro, ambas glândulas parótidas e glândula submandibular esquerda foi menor quando o AB foi utilizado;	não reside em uma única abordagem, mas na combinação de agentes. O sucesso do uso do AB durante o IMRT suporta a importância da interação entre o radioterapeuta e estomatologista.
								Dose média no volume alvo (língua) foi similar com e sem AB;	
								Mucosite grau II no 13o dia de RT (lesões em borda lateral de língua bilateral, mucosa jugal bilateral e mucosa labial inferior);	
								Xerosotomia G1 em dois pacientes (#2 e #3) durante a RT, permanecend estável ou melhorada durante o seguimento. No paciente # 1, observou-se xerostomia G2 no final da RT; no entanto, diminuiu para G1 dentro de 14 dias após o final do tratamento.	

Verrone et al., 2014	33	Caso Controle	IMRT	língua e assoalho de boca	avaliação dosimétrica do tratamento em dois grupos de pacientes que utilizaram e não utilizaram AB (maxila, glândulas parótidas, mandíbula), avaliação do volume alvo planejado e avaliação de mucosite oral.	durante a RT	abridor de boca com abaixador de língua individualizado feito com resina acrílica quimicamente ativada	Dose média na maxila foi significativamente menor no grupo #1 que no grupo #2 (20,9Gy e 35,8Gy, respectivamente; P=.05);	O uso do AB mostrou resultados promissores na diminuição da dose de radiação em estruturas saudáveis no tratamento com IMRT para tumores de língua e assoalho bucal, com benefícios no atraso na ocorrência de mucosite oral severa que interfere diretamente na qualidade de vida. Estudos de longo prazo de acompanhamento são necessários para avaliar não somente a indicação destes dispositivos como também os benefícios para outras técnicas de radioterapia.
		Grupo #1: com AB (n=19)						Dose média na parótida ipsilateral foi significante menor no grupo #1 quando comparado ao grupo #2 (35,0 Gy e 41,8 Gy,	

								respectivamente; P=.05);	
		Grupo #2: sem AB (n=14)						Nenhuma diferença observada quando comparamos a dose média na mandíbula e parótida contralateral entre os grupos;	
								Uma pequena diminuição da dose no volume alvo planejado foi verificado quando comparado o grupo #1 com o grupo #2 (67,4 Gy e 70,6 Gy, respectivamente; P=.03);	
								nenhuma diferença na severidade da mucosite oral foi observada entre os grupos (P=.82). Mucosite grau III (OMS) foi observada no grupo #1, na 4a semana de RT e na 1a semana no grupo #2;	
								Trismo	

Nayar et al., 2016	55	Caso Controle	IMRT e convencional	Grupo #1: 16 língua, base de língua, assoalho bucal, laringe, rebordo inferior, região retromolar, úvula e lábio inferior (autores classificam como tumores de na mandíbula ou proximidades); 8 seio maxilar, palato mole e duro e septo nasal (autores classifcam como tumores de maxila ou proximidades).	Dosimetria na maxila e mandíbula de cinco regiões determinadas pelos autores (terceiros molares bilaterais, primeiros préa-molares bilaterais e incisivos centrais)	1 e 2 meses após RT	abridor de boca com abaixador de língua individualizado feito com resina acrílica quimicamente ativada	Grupo #1 apresentou uma diferença maior em doses de radiação entre os maxilares ($p < 0,01$).	O uso de AB diminui a dose de radiação para o arco oposto; efeito evidente em tumores mandibulares com redução significativa da radiação em maxila. O grupo que utilizou AB obteve manutenção a curto prazo da abertura da boca, com uma melhora de 77,7% na abertura da boca quando comparados ao grupo que não utilizou AB.
		Grupo #1: com AB (n=24)		Grupo #2: 24 tumores em mandíbula ou proximidades e 7 tumores de maxila e proximidades.				Estatisticamente não houve diferença observada entre os dois grupos na dosagem de radiação mandibular, em tumores da maxila.	
		Grupo #2: sem AB (n=31)						Diferença estatística foi observada entre os dois grupos na dosagem de radiação maxilar, em tumores da	

								mandíbula (p <0,01).	
								O uso do AB, em alguns casos, não mostrou redução da dose na estrutura oponente.	
								Pacientes do Grupo # 2 apresentou maior redução abertura da boca (p <0,01).	
Mall et al 2016	30 inicialmente e 24 para amostra final	Ensaio clínico randomizado prospectivo duplo cego	Convencional	Lingua	avaliação de toxicidade através do teste de fluxo salivar (ml/min) com e sem estimulação e através do preenchimento da escala de qualidade de vida (QLQ-H & N35) avaliados aos 3 e 6 meses	6 meses	Abridor de boca com abaixador de lingua no intuito de afastar a parótida e submandibular do campo de radiação	Os intervalos não estimulados (em 3 [P = 0,044] e 6 meses [P = 0,023]) e taxas de fluxo salivar estimuladas (em intervalos de 3 [P = 0,021] e 6 meses [P = 0,020]) revelaram pontuações significativamente mais altas para o grupo de estudo em comparação ao grupo controle	o abridor de boca com abaixador de lingua parece manter um fluxo salivar não estimulado e estimulado em pacientes irradiados com cancer de lingua inoperável quando comparado com pacientes irradiados sem o AB
		Grupo controle (inicial n=15) (final n=12)					material não informado	Os escores médios de QV no grupo de estudo foram significativamente menores em comparação com o grupo controle, tanto aos 3 (P <0,001) quanto aos 6 meses (P <0,001)	

		Grupo teste (inicial n=15) (final n=12)						As mudanças nos escores médios de QV em ambos os grupos foram significativamente maiores entre os valores basais e os 3 meses (P = 0,002 para ambos os grupos) comparadas com aquelas entre 3 e 6 meses (P = 0,003 para o grupo controle; P = 0,002 para grupo de estudo	
								A correlação entre os escores de QV e o fluxo salivar não estimulado foi de natureza aleatória (inversa antes da radioterapia, direta aos 3 meses e inversa aos 6 meses) e estatisticamente não significativa.	
								para o fluxo salivar estimulado, antes da radioterapia, a correlação era de natureza direta (sinal positivo) e estatisticamente não significativa (P> 0,05).	
								Aos 3 e 6 meses, era de natureza	

								inversa (sinal negativo) e estatisticamente não significativo	
Musha et al., 2017	39 inicialmente mas somente 18 avaliados	Ensaio Clínico	íons de carbono	18 tumores nasais	avaliação dosimétrica do tratamento com AB e avaliação de mucosite oral (escala RTOG)	1 mês	abridor de boca com abaixador de língua individualizado feito com acetato de etileno-vinil termicamente ativado	Sem o abridor, a dose de mucosa na língua foi estimada em 58,0 Gyo.	um abridor individualizado pode desempenhar um papel importante no C-ion RT. Por ser individualizado, a precisão do tratamento será aprimorada no C-ion RT.
								Com o abridor a dose de radiação pode diminuir para 31,0 Gy para a língua.	
								O grau médio de mucosite foi significativamente menor para a língua do que para o palato na fração de irradiação seis a duas semanas após a irradiação	
Doi et al 2017	18	Caso Controle	IMRT	Grupo #1	avaliação de precisão através de erros de configuração no planejamento da IMRT através de tomografia cone beam	não informado	Abridor de boca de várias conformações feito com tereftalato de polietileno	Os abridores bucais dobraram como espaçadores para permitir a redução das doses máximas, doses médias, D1cc (doses de 1 cm3) e D5cc para a língua normal.	o uso do abridor reduz significativamente os erros de programação e aumenta precisão do IMRT

		Grupo #1 sem AB		5 seio maxilar				o deslocamento e a variabilidade tendem a ser menores no grupo com AB comparados ao sem AB	necessidade de realização de um estudo clínico prospectivo para determinar o design ideal do dispositivo em relação a utilidade e seu potencial
		Grupo #2 com AB		1 seio etmoidal				o erro aleatório individual foi menor no grupo com Ab comparado ao sem AB	
				2 orofaringe				o posicionamento dos pacientes que não fizeram o uso do AB estava com desvio reprodutível de 0.158 e 0.165mm	
				2 laringe				o posicionamento dos pacientes que fizeram o uso do AB estava com desvio reprodutível de 0.158 e 0.165, indicando mais precisão	
				1 cavidade nasal					
				1 cavidade oral					
				Grupo #2					
				3 seio maxilar					
				2 seio etmoidao					
				1 cavidade nasal					

Rocha et al, 2017	6	Ensaio Clínico	IMRT	Lábio em estágios iniciais (T1/T2N0)	avaliação de toxicidade com uso do AB e aparecimento de mucosite, xerostomia e osteorradioncrose	entre 2 e 60 meses	Resina acrílica adaptada a uma placa (bolus) de metal envolvida em filme policloreto de vinil e cera	As regiões da cavidade oral protegidas pelos AB não apresentaram mucosite oral	Resultados promissores na diminuição de efeitos adversos da radioterapia em cancer labial e destaca a importancia de consultar uma equipe multidisciplinar durante a oncoterapia
						paciente #1 60 meses		mucosite oral em áreas desprotegidas pelo AB ao redor do tumor	
						paciente #2 60 meses		2 pacientes apresentaram mucosite grau III com interrupção do tratamento	
						paciente #3 56 meses		2 pacientes apresentaram mucosite grau I ou II sem interrupção do tratamento	
						paciente #4 50 meses		1 caso apresentou xerostomia leve após 13 dias da RT	
						paciente #5 39 meses		2 casos necessitaram de exodontia e não apresentaram sinais de ORN observados em um acompanhamento de 39 meses	
						paciente #6 2 meses		nenhum paciente apresentou	

								xerostomia tardia ou sinais de cárie de radiação	
Ikawa et al., 2017	2	Relato de caso	íons de carbono	Paciente #1: maxila	avaliação dosimétrica do tratamento com e sem AB (distribuição de dose e histograma dose-volume da língua), tratamento realizado com o AB com abaixador de língua e outro com elevador de língua e avaliação de mucosite na língua (NCI, 3.0).	não informado	abridor de boca com abaixador ou elevador de língua individualizado feito com EVA	Paciente #1: mucosite grau 3 (NCI, 3.0) com lesões em palato, ausência de lesões em dorso de língua;	O risco de mucosite oral em língua pode ser reduzido sem o comprometimento terapêutico do AB
				Paciente #2: mandíbula				Paciente #2: mucosite grau 3 com lesões em assoalho bucal e ventre de língua, ausência de lesões em dorso de língua;	
								Todos os pacientes terminaram o tratamento utilizando o abridor sem intercorrências;	
								Análise dosimétrica demonstrou redução da na língua em ambos os pacientes.	
Feng et al., 2018	60	Ensaio Clínico	IMRT	21 Seio Maxilar 13 Maxila 18 Nasal	avaliação dosimétrica do tratamento com e sem AB, tratamento realizado com o AB e avaliação de toxicidades (escala CTCAE v4.0)	25 meses	Tipo 1:: abridor de boca com abaixador de língua feito com placa de poliéster e com dentes individualizada - indicado para tumores de	Não houve diferença significativa no volume, índices de conformidade e heterogeneidade do PTV entre os planos de IMRT com e sem o AB (P = 0.151, P = 0,116 e P	O método é fácil de executar e digno de uso clínico; AB mostrou resultados promissores na diminuição da dose de radiação em IMRT em

							seios e cavidade nasal.	= 0,173, respectivamente).	cavidade nasal, seios paranasais e área mandibular ou facial, o que pode minimizar as possíveis complicações induzidas por radiação e; mais estudos são necessários para confirmar erros de configuração e benefícios clínicos do AB.
				18 Linfoma NK / T nasal				As doses máxima e média para a língua foram significativamente menores nos planos com AB (P <0,001 para ambas as doses);	
				8 neuroblastoma olfativo			Tipo 2: abridor de boca com abaixador de língua feito com placa de poliéster e com a superfície dentes, língua e tecidos intra-orais individualizados - indicado para tumores de cavidade oral (especialmente língua) e glândula salivar;	A dose máxima para as glândulas submandibulares bilaterais e a dose média para a mandíbula, glândulas parótidas bilaterais e submandibulares bilaterais diminuíram significativamente (todos P <0,001).	

								Nenhuma diferença foi observada quando comparadas as doses máximas para mandíbula e parótida bilateral com e sem o AB;	
								9 (15%) pacientes apresentaram mucosite grau 1 e 6 (10%) mucosite grau 2	
								Nenhum paciente apresentou xerostomia e disfagia	
Appendino et. all., 2019	3	relato de caso	IGRT/VMAT	Paciente #1: palato duro	avaliação dosimétrica do tratamento com e sem AB (cavidade oral, mandíbula e parótidas), tratamento realizado com o AB e avaliação de toxicidades (escala RTOG33).	1, 3 e 6 meses após RT	abridor de boca com abaixador de língua individualizado feito com resina acrílica quimicamente ativada	As doses médias de radiação foram mais baixas em todos os pacientes; com redução mais relevante na cavidade oral (médias calculadas de radiação com/sem AB: Caso #1 = 7,13 / 25,94 Gy , Caso #2 = 1,73 / 5,02 Gy e Caso #3: 27,81 / 29,25.	A combinação de AB com técnicas de RT altamente precisas pode ajudar a reduzir os efeitos adversos da RT e poupar tecidos duros e moles orais. Outros estudos são necessários para definir o benefício dos AB em poupar os tecidos adjacentes, diminuir a toxicidade relacionada à RT e estabelecer quais localizações de tumores poderiam

									se beneficiar melhor do uso.
				Paciente #2: fossa nasal				Todos os pacientes terminaram o tratamento utilizando o abridor sem intercorrências e nenhum efeito colateral específico relacionado ao uso do AB foi relatado durante a RT.	
				Paciente #3: palato mole				Todos os pacientes apresentaram mucosite G2 (RTOG33)	
								Xerosotomia G1 em dois pacientes (#2 e #3) durante a RT, permanecendo estável ou melhorada durante o seguimento. No paciente # 1, observou-se xerostomia G2 no final da RT; no entanto, diminuiu para G1 dentro de 14 dias após o final do tratamento.	
								Trismo	