

## Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço

## Oral complications of radiotherapy in the head and neck

Bruno Correia Jham<sup>1</sup>, Addab Regina da Silva Freire<sup>2</sup>

Palavras-chave: complicações bucais, câncer de cabeça e pescoço, radioterapia.  
Keywords: oral complications, head and neck cancer, radiotherapy.

### Resumo / Summary

A radioterapia é uma forma terapêutica amplamente utilizada para o tratamento das neoplasias malignas da cabeça e pescoço. Porém, altas doses de radiação em extensos campos que irão incluir a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares freqüentemente resultam em diversas reações indesejadas. Dentre as complicações da radioterapia estão a mucosite, candidose, disgeusia, cárie por radiação, osteorradionecrose, necrose do tecido mole e xerostomia. **Objetivo:** O objetivo deste artigo é fazer uma breve revisão das reações adversas que podem ser detectadas durante o tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço. **Método:** A literatura pertinente que trata do assunto foi revisada. **Forma de Estudo:** Revisão de literatura. **Resultados:** A radioterapia ainda está associada a diversas reações adversas, que afetam de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. **Conclusões:** O tratamento multidisciplinar, incluindo a equipe médica, o cirurgião-dentista, o fonoaudiólogo, o nutricionista e o psicólogo é a melhor alternativa para minimizar ou mesmo prevenir tais complicações.

Radiotherapy is a treatment modality largely used for head and neck malignancies. However, high doses of radiation in large areas, including the oral cavity, maxilla, mandible and salivary glands may result in several undesired reactions. Mucositis, candidosis, disgeusia, radiation caries, osteoradionecrosis, soft tissue necrosis and xerostomia are some of radiotherapy's complications. **Aim:** The aim of this study is to briefly review the side effects that may be seen in the oral cavity during or after radiotherapy treatment in the head and neck region. **Basic method used:** Review of relevant literature. **Study design:** Literature review. **Results:** Radiotherapy is still associated with several side effects, significantly affecting patients' quality of life. **Conclusions:** A multidisciplinary treatment, including physicians, dentists, speech therapists, nutritionists, and psychologists, is the best alternative to minimize, or even prevent such reactions.

<sup>1</sup> Mestre em Estomatologia, Aluno de pós-graduação.

<sup>2</sup> Doutora em Biologia e Patologia Bucodental, Professora Adjunta da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Odontologia.

Endereço para correspondência: Bruno Correia Jham - Av. Olegário Maciel 2063 apto. 303 Lourdes Belo Horizonte MG 30180-112. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 19 de setembro de 2005. Cod. 1442. Artigo aceito em 23 de abril de 2006.

---

## INTRODUÇÃO

---

Anualmente, são diagnosticados no mundo cerca de 870 mil novos casos de tumores malignos das vias aero-digestivas superiores.<sup>1</sup> As taxas de incidência destas neoplasias em países não-desenvolvidos são superadas somente pelas taxas do câncer do colo uterino.<sup>2</sup> O tratamento de escolha para essas neoplasias é a cirurgia, associada ou não à radioterapia. Cirurgia e radioterapia são formas de tratamento para a doença localizada ou regional.<sup>3,4</sup>

Muitos dos pacientes que apresentam câncer de cabeça e pescoço são submetidos a altas doses de radioterapia em extensos campos de radiação que irão incluir a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares. A radioterapia, apesar de apresentar a vantagem de preservar a estrutura dos tecidos, acarreta em inúmeras reações adversas que se manifestam na cavidade bucal.<sup>5</sup> Tendo em vista que as complicações bucais decorrentes da radioterapia resultam em alta morbidade e queda da qualidade de vida, o objetivo desta revisão é abordar os principais efeitos adversos bucais decorrentes da radioterapia.

### Aspectos biológicos da radioterapia

Radioterapia é uma modalidade de tratamento para tumores malignos cujo agente terapêutico é a radiação ionizante, ou seja, aquela que promove ionização no meio onde incide, tornando-o eletricamente instável. As radiações ionizantes são divididas em corpusculares e eletromagnéticas. As radiações corpusculares são representadas pelos elétrons, prótons e nêutrons; as radiações eletromagnéticas são chamadas de fótons, sendo representadas pelos raios X e pelos raios gama. Na prática clínica, a maior parte dos tratamentos radioterápicos é feita através do uso de fótons.<sup>6</sup>

As radiações ionizantes agem sobre o DNA nuclear levando à morte ou à perda da sua capacidade reprodutiva. Como o conteúdo de DNA duplica durante a mitose, células com alto grau de atividade mitótica são mais radiosensíveis do que aquelas com baixa taxa de mitose. A ação da radiação pode ser direta ou indireta. Na ação direta, a molécula de DNA é clivada, o que interfere no processo de duplicação. No efeito indireto, a água é dissociada em seus dois elementos, H<sup>+</sup> e OH<sup>-</sup>, sendo que este último reage com as bases de DNA, interferindo no processo de duplicação. Como a água representa a maior parte do conteúdo celular, o efeito indireto é proporcionalmente mais importante que o direto.<sup>7</sup>

Por estarem em contínuo processo de multiplicação, as células neoplásicas são passíveis de sofrerem os efeitos da radiação. Entretanto, a capacidade de multiplicação varia de acordo com o tipo celular. Desta forma, existe uma escala de radiosensibilidade tanto para células tumorais como para células normais. Neoplasias embrionárias e linfomas são tumores radiosensíveis, enquanto que car-

cinomas são moderadamente radiosensíveis.<sup>8</sup>

Para expressar a quantidade de radiação absorvida pelos tecidos, foi proposta inicialmente uma unidade internacional, o rad (radiation absorbed dose), isto é, a diferença entre a radiação aplicada e a que atravessou os tecidos. Recentemente, esta unidade foi substituída pelo Gray, definido como 1 joule por quilograma. O Gray é abreviado como Gy, sendo que: 1 Gy = 100 cGy = 100 rad.<sup>9,10</sup>

A radioterapia pode ser realizada em esquemas de curta duração até esquemas extremamente protraídos, durante várias semanas. A justificativa das aplicações em pequenas frações diárias tem sua fundamentação nos "5 Rs" da radiobiologia: reoxigenação, redistribuição, recrutamento, repopulação e regeneração.<sup>6</sup> A maioria dos pacientes submetidos à radioterapia recebe uma dose total de 50-70 Gy como dose curativa. Essas doses são fracionadas em um período de 5-7 semanas, uma vez ao dia, 5 dias por semana, com dose diária de aproximadamente 2 Gy. Nos tratamentos adjuvantes, 45 Gy são empregados no pré-operatório e 55-60 Gy no pós-operatório.<sup>11</sup>

### Complicações bucais da radioterapia

Reações adversas à radioterapia irão depender do volume e do local irradiados, da dose total, do fracionamento, da idade e condições clínicas do paciente e dos tratamentos associados. Uma pequena elevação na dose tumoral é suficiente para aumento expressivo na incidência de complicações. Reações agudas ocorrem durante o curso do tratamento e em geral são reversíveis. Complicações tardias são comumente irreversíveis, resultando em incapacidade permanente e em piora da qualidade de vida<sup>5</sup>, e variam em intensidade, sendo, em geral, classificadas em leves, moderadas e graves.<sup>7</sup>

Muitos dos pacientes que apresentam câncer de cabeça e pescoço são submetidos a altas doses de radioterapia em extensos campos de radiação que irão incluir a cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares. Desta forma, a terapia anticâncer está associada a diversas reações adversas. Essas reações podem ocorrer em uma fase aguda (durante ou nas semanas imediatas ao tratamento) ou em uma fase crônica (meses ou anos após a radioterapia). A gravidade das complicações bucais agudas irá depender do grau de inclusão dessas estruturas no campo de irradiação.<sup>5,12</sup>

### Mucosite

A mucosite é definida como uma irritação da mucosa.<sup>5</sup> A mucosite induzida pela terapia antineoplásica é uma importante reação adversa, podendo interferir no curso da radioterapia e alterar o controle local do tumor e, conseqüentemente, a sobrevida do paciente. Acredita-se que a mucosite ocorra em quatro fases (inflamatória/vascular, epitelial, ulcerativa/microbiológica e cicatrizadora).

A escala mais utilizada para medir a mucosite bucal é aquela da Organização Mundial de Saúde (OMS), que classifica a mucosite em quatro graus. O grau 0 é aquele no qual não existem sinais ou sintomas. No grau 1, a mucosa apresenta-se eritematosa e dolorida. O grau 2 é caracterizado por úlceras, e o paciente alimenta-se normalmente. No grau 3, o paciente apresenta úlceras e só consegue ingerir líquidos. Por último, no grau 4, o paciente não consegue se alimentar.<sup>13</sup> Em decorrência dos danos na mucosa bucal, o paciente irá relatar dor, o que pode levar à necessidade do uso de analgésicos durante o curso do tratamento. A dor é intensa a cada tentativa de comer ou beber.<sup>5</sup> A mucosite é ainda mais acentuada quando quimioterapia é utilizada em associação à radioterapia no tratamento do câncer.<sup>14</sup>

### Candidose

Os pacientes irradiados têm maior tendência ao desenvolvimento de infecções bucais causadas por fungos e bactérias.<sup>15</sup> Estudos têm demonstrado que pacientes que foram submetidos à radioterapia apresentam maior número de espécies microbianas, tais como *Lactobacillus* spp., *Streptococcus aureus* e *Candida albicans*.<sup>9</sup> A candidose bucal é uma infecção comum em pacientes sob tratamento de neoplasias malignas das vias aero-digestivas superiores. A colonização da mucosa bucal pode ser encontrada em até 93% desses pacientes, enquanto que infecção por *Candida* pode ser vista em 17-29% dos indivíduos submetidos à radioterapia. O risco aumentado para a candidose bucal decorre provavelmente da queda do fluxo salivar conseqüente da radioterapia.<sup>16,17</sup> Além disso, uma possível explicação para a maior predisposição dos pacientes irradiados à candidose é uma atividade fagocítica reduzida dos granulócitos salivares contra estes microrganismos.<sup>18</sup>

Clinicamente, a candidose pode ser vista tanto na forma pseudomembranosa como na forma eritematosa. Esta última pode ser de difícil diagnóstico, podendo ser confundida com a mucosite decorrente da irradiação. Os pacientes relatam principalmente dor e/ou sensação de queimação.<sup>16,17</sup>

Ramirez-Amador et al.<sup>17</sup> verificaram que a prevalência de *Candida* nos pacientes subiu de 43% na consulta inicial para 62% durante a radioterapia e finalmente para 75% durante visitas de controle pós-radioterapia. No estudo de Redding et al.<sup>19</sup>, 73% dos pacientes analisados apresentaram colonização por *Candida*, enquanto que a infecção ocorreu em 27% destes. O estudo de Grotz et al.<sup>20</sup> analisou a colonização por *Candida* nos pacientes irradiados. Foi verificado que a colonização máxima ocorreu seis meses após a radioterapia, sendo que após 12 meses os valores retornaram para abaixo do normal.

Diversos estudos já analisaram quais espécies de *Candida* estavam envolvidas na colonização e infecção dos pacientes irradiados. Estudos anteriores<sup>16,17</sup> demons-

traram que *Candida albicans* foi o microrganismo mais encontrado. Porém, recentemente, foram identificadas outras espécies. Já foram demonstrados os microrganismos *C. glabrata* e *C. krusei* em pacientes submetidos a radioterapia.<sup>21</sup> Estudos recentes encontraram relação entre a candidose bucal e a espécie *C. dubliniensis*. Neste estudo, os autores sugerem que as espécies *C. albicans* e *C. dubliniensis* possivelmente atuam em conjunto nas infecções que acometem os pacientes irradiados.<sup>22,23</sup> Além disso, sabe-se a distribuição de espécies não-*albicans* varia de acordo com a localização geográfica. Desta forma, na América do Norte, a espécie que predomina é *C. glabrata*. Por outro lado, um estudo realizado no Brasil mostrou que a espécie que predomina é *C. tropicalis*.<sup>24</sup>

### Disgeusia

A disgeusia acomete os pacientes a partir da segunda ou terceira semana de radioterapia, podendo durar várias semanas ou mesmo meses. Ela ocorre já que os botões gustativos são radiosensíveis, ocorrendo degeneração da arquitetura histológica normal dos mesmos. O aumento da viscosidade do fluxo salivar e a alteração bioquímica da saliva formam uma barreira mecânica de saliva que dificulta o contato físico entre a língua e os alimentos. A recuperação a níveis quase normais normalmente ocorre de 60 a 120 dias após o término da irradiação. Estudos mostram que a disgeusia é queixa de cerca de 70% dos pacientes que são submetidos à radioterapia, implicando também em perda de apetite e de peso, sendo a complicação mais incômoda para muitos dos pacientes irradiados.<sup>5,14,25</sup>

### Cáries por radiação

Mesmo indivíduos que já há algum tempo não apresentavam atividade cáriosa podem desenvolver cáries de radiação ao serem submetidos à radioterapia.<sup>26</sup> O principal fator para que tais lesões de desenvolvam é a diminuição da quantidade de saliva, bem como alterações qualitativas da mesma.<sup>27</sup> Além disso, a radiação exerce um efeito direto sobre os dentes, tornando-os mais susceptíveis à descalcificação.<sup>26</sup>

### Osteorradionecrose

A osteorradionecrose (ORN) é a necrose isquêmica do osso decorrente da radiação, sendo uma das mais sérias conseqüências da radioterapia, resultando em dor bem como possíveis perdas substanciais da estrutura óssea.<sup>5,28</sup> Em decorrência da terapia anti-câncer, as células ósseas e a vascularização do tecido ósseo podem sofrer lesões irreversíveis.<sup>26</sup> A ORN pode ocorrer de forma espontânea ou, mais comumente, após trauma (normalmente extrações dentárias). Em 95% dos casos a ORN está associada à necrose de tecido mole e exposição óssea subseqüente.<sup>28</sup> A mandíbula é mais acometida que a maxila e os pacientes dentados têm maiores chances de desenvolver a ORN. A

exposição óssea espontânea ocorre aproximadamente um ano após o término da radioterapia e o risco para o desenvolvimento da complicação permanece indefinidamente.<sup>26</sup> Além disso, estudos demonstram que cerca de 60% dos pacientes queixam-se de dor, que varia desde dor leve, controlada por medicamentos, até condições extremamente dolorosas. Porém, a presença destes sintomas parece não estar relacionada com a extensão do processo. A ORN pode resultar também em edema, supuração e fraturas patológicas, que podem ocorrer em 15% dos pacientes, sendo sempre acompanhadas de dor.<sup>28</sup>

### Necrose do tecido mole

Outra possível consequência da radioterapia é a necrose de tecido mole, que pode ser definida como uma úlcera localizada no tecido irradiado, sem presença de neoplasia residual. A incidência da necrose de tecido mole está relacionada com a dose, tempo e volume da glândula irradiada, sendo que o risco é maior quando a braquiterapia é usada. A necrose de tecido mole é uma condição normalmente dolorosa e boa higiene bucal, bem como o uso de analgésicos e muitas vezes de antibióticos são necessários para a resolução da condição. Como as ulcerações freqüentemente são vistas no sítio primário do tumor, avaliações periódicas são necessárias até que a necrose regrida, excluindo, assim, a possibilidade de recidiva.<sup>26</sup> Além disso, os tecidos moles podem sofrer fibrose após a radioterapia, tornando-se pálidos, delgados e sem flexibilidade. Quando a fibrose acomete musculatura da mastigação (temporal, masseter e músculos pterigóideos) pode ocorrer trismo. Em casos mais graves, o trismo pode interferir na alimentação e nos cuidados dentários.<sup>5</sup>

### Xerostomia

A xerostomia, ou "boca seca", pode ser decorrente de certas doenças ou ser uma reação adversa a alguns medicamentos.<sup>29</sup> Entre os pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço, é uma das mais freqüentes queixas.<sup>30</sup> Chencharick e Mossman<sup>25</sup> verificaram que 80% dos pacientes irradiados queixam-se de xerostomia. Entretanto, a relação entre a percepção individual de boca seca e os reais valores dos fluxos salivares ainda não foi totalmente definida.<sup>31</sup> Em algumas situações, existe correlação entre fluxo salivar reduzido e queixa de xerostomia.<sup>32</sup> Porém, em muitos casos não existe associação entre a xerostomia e os achados objetivos de disfunção das glândulas salivares - ou seja, pacientes sem alterações no fluxo salivar podem se queixar de secura na boca. Os pacientes com xerostomia queixam-se de desconforto bucal, perda do paladar, dificuldades na fala e deglutição.<sup>33</sup> A saliva sofre, também, alterações qualitativas decorrentes da radioterapia com diminuição da atividade das amilases, capacidade tampão e pH, com conseqüente acidificação. Ocorrem também alterações dos diversos eletrólitos como cálcio,

potássio, sódio e fosfato.<sup>32-26</sup> Desta forma, os indivíduos que foram irradiados são mais susceptíveis à doença periodontal, cáries rampantes e infecções bucais fúngicas e bacterianas.<sup>15</sup>

O tratamento da xerostomia pode ser feito por meio do uso de estimulantes mecânicos/gustatórios, substitutos da saliva ou agentes sistêmicos.<sup>37,38</sup> Métodos alternativos, como a acupuntura, também já foram citados como forma de tratamento da xerostomia.<sup>39</sup> Estimulantes e substitutos da saliva geralmente atenuam apenas a xerostomia, sem alterar o fluxo salivar. Já os agentes sistêmicos além de atenuar a xerostomia, diminuem também os problemas bucais associados com a hipofunção das glândulas salivares, através da elevação do fluxo salivar. Desta forma, o tratamento de escolha da xerostomia associada à radioterapia deve ser por meio do uso de agentes sistêmicos, sendo que a pilocarpina é o mais estudado. Além disso, estudos mostram que os agentes sistêmicos, como a pilocarpina, são mais eficazes quando usados durante a radioterapia.<sup>34,40</sup> Recentemente, isto foi demonstrado também para o betanecol, sendo que o medicamento usado concomitantemente à radioterapia é capaz de aumentar o fluxo salivar em repouso logo após o término do tratamento radioterápico, além de diminuir a queixa subjetiva de boca seca.<sup>41</sup>

## CONCLUSÕES

A radioterapia tem sido amplamente utilizada no tratamento das lesões malignas da cabeça e pescoço, com melhora da sobrevida dos pacientes. Entretanto, esta forma de terapêutica ainda está associada a diversas reações adversas, que afetam de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, podendo afetar inclusive o andamento do tratamento. Levando em conta que as taxas de incidência do câncer de cabeça e pescoço provavelmente vão se manter as mesmas das últimas décadas, é de suma importância que profissionais da área de saúde estejam familiarizados com as complicações que podem advir do tratamento antineoplásico. O tratamento multidisciplinar, incluindo a equipe médica, o cirurgião-dentista, o fonoaudiólogo, o nutricionista e o psicólogo é a melhor alternativa para minimizar ou mesmo prevenir tais complicações.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
2. Muir CS, Wagner G, Demaret E, Nagy-Tiborc A, Parkin DM, Schlafer K, Villhauer-Lehr M, Whelan S. Directory of on-going research in cancer epidemiology 1986. *IARC Sci Publ* 1986;80:1-805.
3. Mantravadi RV, Haas RE, Liebner EJ, Skolnik EM, Applebaum EL. Postoperative radiotherapy for persistent tumor at the surgical margin in head and neck cancers. *Laryngoscope* 1983;93:1337-40.
4. Spaulding CA, Korb LJ, Constable WC, Cantrell RW, Levine PA. The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue. *Int J Radiat Oncol Biol*

- Phys 1991;21:577-81.
5. Spetch L. Oral complications in the head and neck irradiated patient. Introduction and scope of the problem. *Supp Care Dent* 2002;10:36-9.
  6. Novaes PERS. Radioterapia. In: Brentani MM, Coelho FRG, Iyeyasu H, Kowalski LP, editores. *Bases da oncologia*. 1.ed. Sao Paulo: Ed. Marina; 1998.
  7. Murad AM, Katz A. *Oncologia: bases clínicas do tratamento*. 1.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996.
  8. Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. *Radioterapia em oncologia*. 1.ed. Rio de Janeiro: Ed. Médica e Científica Ltda.; 1999.
  9. Rothwell BR. Prevention and treatment of the orofacial complications of radiotherapy. *JADA* 1987;114:316-22.
  10. Kowalski LP, Agnelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. *Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia*. 2.ed. São Paulo: FAP; 2002.
  11. Tsujii II. Quantitative dose-response analysis of salivary function following radiotherapy using sequential RT-sialography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1603-12.
  12. Barasch A, Safford M, Eisenbeg E. Oral cancer and oral effects of anticancer therapy. *Mt Sinai J Med* 1998;65:370-7.
  13. Pico JL, Avila-Gavarito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences and treatment in the oncology setting. *Oncol Phys Educ* 1998;3:446-51.
  14. Ohrn KEO, Wahlin Y, Sjoden P. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Supp Care Cancer* 2001;9:247-57.
  15. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 2003;69:585-90.
  16. Silverman S Jr, Luangjarmekorn L, Greenspan D. Occurrence of oral candida in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Med* 1984;39:194-6.
  17. Ramirez-Amador V, Silverman S Jr., Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1997;84:149-53.
  18. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T. Prevalence of diabetes mellitus in odontogenic infections and oral candidosis. *J Oral Pathol Med* 1993;22:168-74.
  19. Redding SW, Pfaller MA, Messer SA, Smith JA, Prows J, Bradley LL, et al. Variations in fluconazole susceptibility and DNA subtyping of multiple *Candida albicans* colonies from patients with AIDS and oral candidiasis suffering one or more episodes of infection. *J Clin Microbiol* 1997;35:1761-5.
  20. Grotz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B. Long term oral *Candida* colonization, mucositis and salivary function after head and neck radiotherapy. *Supp Care Cancer* 2003;11:717-21.
  21. Mucke R, Kaben U, Libera T, Knauerhase H, Ziegler PG, Hamann D, Strietzel M. Fluconazole prophylaxis in patients with head and neck tumours undergoing radiation and radiochemotherapy. *Mycoses* 1998;41:421-3.
  22. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, Mcatee RK, Caceres MA, Fothergill AW, et al. Epidemiology of Oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol* 1999;37:3896-900.
  23. Redding SW, Bailey CW, Lopez-Ribot JL, Kirkpatrick WR, Fothergill AW, Rinaldi MG, Patterson TF. *Candida dubliniensis* in radiation-induced oropharyngeal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2001;9:659-62.
  24. Jham BC, França EC, Reis RR, Santos VR, Kowalski LP, Freire ARS. *Candida* oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing radiotherapy in the head and neck: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. *in press*, 2006.
  25. Chencharick JD, Mossman KL. Nutritional consequences of the radiotherapy of head and neck cancer. *Cancer* 1983;51:811-5.
  26. Silverman, S.Jr. Oral cancer. Complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:122-6.
  27. Epstein JB, Chin EA, Jacobson JJ, Rishiraj B, Le N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow during radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;86:286-92.
  28. Thorn JJ, Hansen HS, Spetch L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1088-93.
  29. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:28-46.
  30. Guchelaar HJ, Vermes A, Meerwaldt JH. Radiation induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Support Care Cancer* 1997;5:281-8.
  31. Logemann JA, Smith CH, Pauloski BR, Rademaker AW, Lazarus CL, Colangelo LA, et al. Effects of xerostomia on perception and performance of swallow function. *Head and Neck*, 2001;23:317-21.
  32. Pow EHN, Mcmillan AS, Leung WK, Wong MCM, Kwong DL. Salivary gland function and xerostomia in southern Chinese following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Clin Oral Invest* 2003;7:230-4.
  33. Davies AN, Broadley K, Beighton D. Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. *Oral Oncol* 2002;38:680-5.
  34. Makkonen TA, Tenovuo J, Vilja P, Heimdahl A. Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62:270-5.
  35. Almstahl A, Wikstrom M, Stenberg I, Jakobsson A, Fagerberg-Mohlin B. Oral microbiota associated with hyposalivation of different origins. *Oral Microbiol Immunol* 2003;18:1-8.
  36. Möller P, Perrier M, Ozsahin M, Monnier P. A prospective study of salivary gland function in patients undergoing radiotherapy for squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:173-89.
  37. Davies AN. The management of xerostomia: a review. *Eur J Cancer Care* 1997;6:209-14.
  38. Amerongen AVN, Veerman ECI. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Supp Care Cancer* 2003;11:226-31.
  39. Johnstone PAS, Peng P, Byron CM, Inouye WS, Niemtzwow RC. Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:353-7.
  40. Davies AN, Singer J. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation induced xerostomia. *J Laryngol Otol* 1994;108:663-5.
  41. 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*. *in press* 2006.