

**ESTUDO DE FATORES DE RISCO,
PREVENÇÃO E CONTROLE DA MUCOSITE ORAL
RADIOINDUZIDA**

RITA DE CÁSSIA CAVALCANTI GONÇALVES

Tese de Doutorado apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Oncologia

Orientador:

PROF. DR. LUIZ PAULO KOWALSKI

Co-Orientador:

DR. LUCIANO LAURIA DIB

São Paulo

2001

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Gonçalves, Rita de Cássia Cavalcanti

Estudo de fatores de risco, prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida / Rita de Cássia Cavalcanti Gonçalves. -- São Paulo, 2001.

p.91

Tese(doutorado)–Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração:
Oncologia.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski.

Descritores: 1. RADIOTERAPIA/efeitos. 2. MUCOSITE/ fatores de risco/prevenção/tratamento. 3. NEOPLASIAS CABEÇA PESCOÇO/tratamento. 4. ESTOMATITES.

*Altissimo glorioso Dio, illumina le tenebre de lo core mio et da me fede drecta,
sperança certa e caridade perfecta, senno et cognoscemento, signore,
che faça lo tuo santo e verace commandamento. Amen.*

Oração diante do crucifixo.

Escritos e biografia de

São Francisco de Assis

DEDICO ESTE TRABALHO

A Deus

Perfeita Alegria,

Aos meus pais Dilson e Socorro; Tias Zeca e Victoria;

Irmãos Sávio, Gleide, Flávia, Fábio e Tarcísio e, sobrinhos Caio e

Gleice

Doce presença em todos os passos da minha vida e porto seguro onde

ancorei para restabelecer minhas forças,

A minha avó materna Eutelina, aos tios Valter e Conceição, Antonio e

Maria Helena, e primos Victoria, Wladimir e Sandra

Pela solidariedade e confiança,

Aos avós paternos Silvia e José, e avô materno João (in memoriam)

Pela bondade que vocês semearam aqui,

Ao Frei Severino Clasen, Ofm

Que me fez compreender que o Amor é Dom Supremo,

A Giancarlo e Sandra Occhionero

Pela formação e exemplos fraternos,

A Rosalvo e Heidy Mota

Pelo amor incondicional,

Aos meus pacientes,

Pelas lições de coragem e fé diante da dor.

AGRADECIMENTOS

*A partir de uma reflexão empobrecida, reconhecendo as limitações e percebendo os dons, começamos a entender melhor as críticas. A caminhada científica é parte da caminhada individual, onde a humildade precisa ser realmente vivificada para que a vaidade não precipite ao erro. Deste modo, fundamental é perceber que, tudo que estudamos, pesquisamos e registramos são pedaços de um todo que visa contribuir à existência em plenitude – “o sofrimento humano não pode ser em vão”. Movidos por este princípio, ancorados pela consciência fraterna, e portadores do Rûah, que é o Espírito Divino, é nosso dever superar o desânimo e, pelo amor dignificarmos nosso trabalho. Por esta compreensão que me dá paz e desejo de prosseguir, neste momento marcante da minha caminhada, todo meu carinho, admiração e reconhecimento aos que fazem esta instituição, de modo especial **Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski** (Orientador) e ao **Dr. João Victor Salvajoli** (Colaborador, Departamento de Radioterapia).*

Ao Prof. Dr. Luciano Lauria Dib (Co- orientador), pela contribuição, sugestões e postura profissional, que pesaram de modo definitivo ao meu amadurecimento pessoal e em pesquisa.

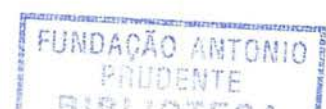
A Dra Mabel Azoubel Antunes (CEON, Universidade de Pernambuco), pelo apoio e incentivo marcante para o meu trabalho em oncologia.

A Dra. Márcia Silveira (Universidade de Pernambuco), minha orientadora no curso de mestrado, pelo seu apoio e exemplos de profissionalismo e perseverança.

A Universidade Federal da Paraíba (UFPB), em especial o Dr. Ricardo Cavalcanti Duarte (Diretoria do Centro de Ciências da Saúde), pelo apoio e espírito inovador que contribuiu de modo definitivo para a realização deste curso.

Ao Dr. Rosimar de Castro Barreto (Chefe do Departamento de Clínica e Odontologia Social) e aos colegas da Disciplina de Semiologia Odontológica da UFPB, Dra. Carmeli Sampaio, Dr. Olívio Batista, Dr. Lino Costa e Dra. Sueli Soares, pelo apoio.

À CAPES pela bolsa de estudos concedida.



Ao Prof Dr. Ricardo Renzo Brentani, pelo constante incentivo à pesquisa e criação deste curso de Pós Graduação.

Ao Dr. Luís Eduardo Coelho de Andrade, pela dedicação e coragem de assumir a direção da Pós Graduação no seu início.

Ao Dr. Luiz Fernando Lima Reis, pela habilidade em conduzir a direção da Pós Graduação, aumentando o conceito deste curso frente à comunidade científica.

A todo o corpo docente e discente da Pós Graduação, especialmente à Coordenadora Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari e a Srta. Márcia Miwa Hiratani, pela dedicação e competência.

Aos funcionários da Biblioteca, Suely Francisco, Rosinéia Aguiar Carneiro, Alessander e Adriana, pela gentileza e excelente atendimento.

A todo corpo clínico, funcionários e residentes, especialmente dos departamentos de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Estomatologia, Radioterapia e Nutrição, pela cordialidade.

A Srta. Rita Rodrigues (Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço), pela sua gentileza e empenho.

Às voluntárias da Rede Feminina, pela determinação em servir com carinho incondicional, através de um trabalho silencioso e indispensável.

A Srta. Solange Trewikowski (gerenciamento administrativo do Departamento de Radioterapia), pela gentileza, alegria e estímulo marcantes, e, sobretudo por sua postura íntegra e solidária com profissionais e pacientes.

A Sra Hirde Contesini pela incansável disposição em contribuir com a pesquisa nos prontuários médicos.

A Dra. Maria do Rosário Latorre e Karina de Cássia Braga Ribeiro, pela orientação estatística.

Ao Sr. Juscelino Gomes da Silva, (Profissional de Enfermagem) do Departamento de Estomatologia, pela amizade e exemplos de responsabilidade, competência e carinho na dedicação aos profissionais e pacientes.

Ao Dr. Luiz Fernando Lopes e a Dra. Beatriz de Camargo, pelo exemplo, de que a solidariedade e o afeto podem conviver em harmonia com a sofisticação da pesquisa.

Ao Dr. Mauro Kasuo Ikeda, pelo marcante exemplo de ética pessoal, profissional e em pesquisa.

A Inês Nobuko Nishimoto (Centro de Estudos) e Ana Gomes (Instrumentadora Cirúrgica), por terem me acolhido, em momentos diferentes, durante minha chegada a São Paulo.

A Sra. Raimunda Nonata (Centro de Pesquisas), pela gentileza e valiosa contribuição neste trabalho.

Aos colegas da Pós Graduação orientados pelo Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, em particular Carlos Jorge Lotfi, Marcos Curi, Pêrsio Bianchi Mariani e Karina de Cássia Braga Ribeiro, pelo companheirismo.

Aos amigos Cristina Furia, Nívia Martins, Izandro Regis, Virgínia Nosé, Ricardo Augusto, Lauro Xavier Filho e Ana Paula Sobral, pela firmeza de apoio e incentivo encorajador.

À toda minha família, pelo incentivo e carinho.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram ao meu trabalho.

Muito obrigada!

RESUMO / SUMMARY

RESUMO

Gonçalves RCC. **Estudo de fatores de risco, prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida**. São Paulo, 2001. [Tese de Doutorado – Fundação Antônio Prudente].

Objetivo. Analisar fatores de risco e medidas de prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida severa. **Métodos.** Este estudo incluiu duas partes: (1) análise retrospectiva (n=100) e (2) análise prospectiva (n=96). Foram elegíveis pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia tendo a boca incluída nos portais de radiação. Radioterapia ou quimioterapia prévias, quimioterapia concomitante, e interrupções do tratamento não relacionadas à toxicidade foram critérios de exclusão. Para classificação do performance funcional utilizou-se o índice ECOG PS. A mucosite foi avaliada segundo o critério de toxicidade aguda da WHO. Suporte clínico e odontológico foi realizado antes e durante a radioterapia, porém, apenas na Parte 2, suporte nutricional e um protocolo padronizado para abordagem das complicações orais agudas foram adicionados. **Resultados.** A frequência da mucosite foi de 96% na coorte retrospectiva e 100% na prospectiva. Mucosite severa (WHO 3-4) resultou em 25% de interrupção do tratamento na Parte 1, e somente 1% na Parte 2 (p<0,0001). Pobre performance funcional - ECOG PS 3 (OR= 5,0) e sexo feminino (OR=6,6) foram identificados como fatores de risco independentes para mucosite severa na Parte 1; e, história de tabagismo e etilismo

associados (OR=5,5), irritação ocasional da mucosa (OR=4,9) e candidíase (OR=7,6) na Parte 2. **Conclusões.** Controle rigoroso da mucosite pode controlar casos severos e reduzir a interrupção da radioterapia. Fatores de risco devem ser considerados na elaboração de protocolos específicos para prevenção e controle da mucosite oral.

Descritores: Radioterapia/efeitos. Mucosite/fatores de risco/prevenção/tratamento. Neoplasias de cabeça e pescoço/tratamento, Estomatites.

SUMMARY

Gonçalves RCC. **Study of risk factors, prevention and control of the severe radiation-induced oral mucositis.** São Paulo (BR), 2001. [Tese de Doutorado – Fundação Antônio Prudente].

Objective. To analyze risk factors and approach to preventing and controlling severe radiation induced oral mucositis. **Methods.** This study comprises two parts: (1) a retrospective analysis and (2) a prospective cohort of patients with head and neck carcinomas, submitted to radiotherapy (oral cavity included in radiation field) included in this survey. Prior radio or chemotherapy, radiochemotherapy, treatment breaks not related to treatment-related toxicity were exclusion criteria. Functional status was scored by ECOG PS. Mucositis severity was evaluated by the WHO index. Clinical and dental support was given before and during treatment, however, nutritional support was given only to patients in the prospective group, as a standardized protocol of measures for approaching acute oral radiotherapy-related complications. **Results.** Some degree of mucositis occurred in most patients (96% of Part 1 and 100% of Part 2). Severe mucositis was developed by approximately 29%, however treatment interruption occurred in 25% of Part 1 versus 1% of Part 2 patients ($p < 0,0001$). Poor functional status (OR= 5,0) and female gender (OR=6,6) were identified as independent risk factors to severe oral mucositis (Part 1), besides combined use of tobacco and alcohol (OR=5,5), occasional mucosa irritation (OR=4,9) and candidiasis

(OR=7,6) in prospective cohort. **Conclusions.** An aggressive approach of oral mucositis may control severe cases and decrease unplanned gaps in radiotherapy. Risk factors must be considered when making protocols for preventing and controlling oral mucositis.

Descriptors: Radiotherapy/effects. Mucositis/risk

factors/prevention/treatment. Head and neck/treatment, Stomatitis.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	8
3	OBJETIVOS	17
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
4.1	Desenho do estudo	20
4.2	Critérios de elegibilidade	21
4.3	Tumor e tratamento	21
4.4	Performance funcional dos pacientes	22
4.5	Mucosite oral radioinduzida	23
4.6	Outras complicações orais agudas radioinduzidas	24
4.7	Avaliação estomatológica	26
4.8	Protocolo padronizado para prevenção e controle da mucosite oral e demais complicações orais agudas radioinduzidas	27
4.9	Avaliação e suporte nutricional	29
4.10	Registro de dados	31
4.11	Análise estatística	32
4.12	Questões éticas	32
4.13	Quadro sinóptico	33
5	RESULTADOS	36
6	DISCUSSÃO	47
7	CONCLUSÕES	66
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Fatores de risco para mucosite oral radioinduzida	14
Tabela 2	Agentes utilizados para abordagem da mucosite, classificação e, possível mecanismo de atuação	16
Tabela 3	Características demográficas e hábitos dos pacientes	36
Tabela 4	ECOG PS dos pacientes ao início da radioterapia (Parte 2)	38
Tabela 5	Estado nutricional dos pacientes avaliados prospectivamente	39
Tabela 6	Freqüência da mucosite oral radioinduzida	40
Tabela 7	Gradação da mucosite oral durante e ao término da radioterapia nos pacientes avaliados prospectivamente (Parte 2)	40
Tabela 8	Complicações orais (efeitos, infecções oportunistas), irritação ocasional associadas à mucosite oral (Parte 2)	42
Tabela 9	Fatores associados ao risco de mucosite oral severa Radioinduzida	43
Tabela 10	Fatores de risco independentes para a mucosite oral severa radioinduzida	44
Tabela 11	Probabilidade para o desenvolvimento de mucosite oral severa radioinduzida	45

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA - Ácido desoxirribonucléico

ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Gy - Gray

IC – Intervalo de confiança

ICRU – International Commission on Radiation Units and Measurements

IMRT – Intensity-Modulated Radiotherapy

OR – Odds ratio

Ref – Categoria de referência

SNG - Sonda nasogástrica

TNF – Tumor necrosis factor

TNM – T = tumor, N= nódulo, M- metástase

UICC – União Internacional Contra o Câncer

WHO – World Health Organization

*Estimem o trabalho como um dom e como
uma participação na criação, redenção
e serviço da comunidade humana.*

Regra e Vida 16, OFS.

1 INTRODUÇÃO

A importância clínica da radiação foi reconhecida quando Coutard e Hautant, durante o Congresso Internacional de Oncologia, realizado em Paris, no ano de 1922, demonstraram que o câncer avançado de laringe poderia ser curado sem conseqüências desastrosas (COUTARD 1932). O efeito biológico da radiação ionizante na indução de danos diretos ao DNA e membrana celular ou, indiretamente pela liberação de radicais livres pela radiólise da água, tornou a radioterapia um recurso potencial para o tratamento do câncer. Todavia, os tecidos normais adjacentes ao leito tumoral também sofrem os efeitos da radiação e, desta maneira, representam um limite para a administração segura da dose (GRANT e LIN 1997).

Em geral, os tecidos com alta taxa de divisão celular, como o sistema hematopoiético e o trato gastrointestinal são os de maior vulnerabilidade à injúria radioinduzida. As reações adversas devido à radioterapia são classificadas em agudas e tardias. A morbidade aguda ocorre durante o tratamento ou até três meses subsequentes e, os efeitos tardios podem manifestar-se vários meses ou mesmo anos após o tratamento, acometendo particularmente tecidos de maior especificidade celular. A magnitude destes efeitos depende de uma série de fatores relacionados ao tratamento, ao tumor e, ao paciente. Com referência ao tratamento, o tipo de radiação empregada, a dose total, o esquema de fracionamento utilizado são fatores importantes a serem considerados. Quanto ao tumor, o tipo histológico, o

estadiamento e o sítio anatômico têm grande influência neste contexto. E, quanto ao paciente, fatores relacionados à faixa etária, performance funcional, condição nutricional, comorbidades, fatores psicológicos e sociais são relevantes (PEREZ et al. 1997).

O carcinoma espinocelular é o tipo histológico de maior frequência, em vias aerodigestivas superiores, observado em mais de 90% dos casos. A maioria dos pacientes que desenvolve estes tumores é do sexo masculino, com idade superior a 40 anos, tabagistas ou etilistas crônicos e de baixa condição sócio-econômica. Malnutrição é reportada em um número significativo de casos. Má higiene e traumatismos crônicos da mucosa oral são fatores associados ao risco de desenvolvimento dos tumores situados em cavidade oral. Na maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço o tumor primário pode ser facilmente visualizado pelo exame cuidadoso da região, contudo seu diagnóstico freqüentemente ocorre em fases avançadas da doença (KOWALSKI et al. 1994; SHAH e LYDIATT 1995; STRONG et al. 1995; SIDRANSKY 1997; VELLY et al. 1998). A incidência de câncer de cabeça e pescoço é alta no Brasil e em países em desenvolvimento (SHAH e LYDIATT 1995); o Ministério da Saúde estima 10.565 novos casos de câncer de boca para este ano, com a previsão de 3.225 óbitos, sendo São Paulo o centro de maior incidência no país (BRASIL 2001). Estes dados epidemiológicos ratificam o quadro como um problema de saúde pública.

A radioterapia exclusiva ou adjuvante à cirurgia prossegue de modo bem estabelecido na abordagem aos tumores avançados em cabeça e

pescoço. A dose total, com finalidade terapêutica radical, é elevada e varia de 50 a 80 Gy. O tratamento pode ser efetuado com diferentes fracionamentos de dose, sendo o esquema de fracionamento convencional a modalidade mais utilizada. Neste esquema os pacientes recebem uma fração diária de 1,8 a 2 Gy, cinco frações por semana, perfazendo em média 6 a 7 semanas de sessões consecutivas (EMAMI 1997; SALVAJOLI et al. 1999).

Virtualmente, todos os pacientes submetidos à radioterapia para o tratamento do câncer em cabeça e pescoço desenvolvem complicações orais. Mucosite, xerostomia, disfagia, disgeusia, odinofagia, dor e infecções oportunistas são observadas durante o tratamento. Trismo, cárie de radiação e osteorradionecrose ocorrem mais tardiamente. Entre todas estas reações, a mucosite oral é a mais freqüente e de maior efeito dose-limitante. Sua evidência clínica inicial, pode ser observada na primeira semana de tratamento (10 Gy), pela observação de eritema assintomático da mucosa que pode evoluir a um quadro severo de ulceração confluyente. A mucosite severa interfere com a expressão verbal do paciente e a condição de alimentação por via oral, além de elevar o risco de infecção e poder resultar na interrupção do tratamento, sendo de toxicidade proibitiva em certos casos (SCULLY e EPSTEIN 1996; BERGER e KILROY 1997; SILVERMAN 1999; DIB et al. 2000). Adicionado ao impacto sobre a qualidade de vida, aderência e aumento de custos ao tratamento, a interrupção definitiva ou temporária da radioterapia, pode ter conseqüências adversas sobre o prognóstico, observando-se diminuição do controle local e taxas de

sobrevida em pacientes com tumores de cabeça e pescoço (PARSONS et al. 1980; MACIEJEWSKI et al. 1983; SKALADOWSKI et al. 1994; WANG et al. 1996).

Vários estudos têm sido realizados objetivando a prevenção e o controle da mucosite oral, sobretudo as de evolução severa. Além da importância reconhecida de intervenções odontológicas prévias ao tratamento e, da manutenção da higiene oral, é dada ênfase às medidas de atuação local, uma vez que os efeitos da radioterapia são sítio específicos. A utilização de agentes com capacidade de estímulo a cicatrização da mucosa, antioxidantes, analgésicos, anestésicos, antiinflamatórios, corticóides, antimicrobianos e anticolinérgicos tem sido investigada, seja em aplicação isolada ou combinada. Intervenções não farmacológicas (crioterapia ou laser) através do condicionamento da mucosa oral por mecanismos físicos também têm sido estudadas. A implementação de substrato metabólico na nutrição dos pacientes é referida como benéfica em algumas situações. O emprego sistêmico de radioprotetores tem sido sugerido para a prevenção e o controle da toxicidade oral e de outros tecidos, contudo este recurso apresenta elevado custo, fator que limita a opção pela sua escolha na atualidade. Recentemente, a pesquisa sobre o emprego de fatores de crescimento, tem demonstrado resultados promissores (DOSE 1995; KARTHAUS et al. 1999; HENSLEY et al. 1999; PLEOVÁ 1999; RABER-DURLACHER 1999; SUTHERLAND e BROWMAN 2001). Contudo, apesar de todos os métodos disponíveis para a profilaxia e controle da mucosite oral, não há até o presente qualquer opção universalmente aceita, devida

sua eficácia e segurança. Além disso, há uma grande diversidade quanto aos critérios empregados para avaliar a severidade da mucosite, dificultando assim a comparação entre as medidas estudadas (PARULEKAR et al. 1998).

Para a elaboração de métodos visando prevenir e controlar a mucosite, é fundamental o conhecimento de sua etiopatogênese, especialmente no que concerne à evolução severa dos casos. Os fatores relacionados ao tratamento implicados neste contexto são bem estudados e, têm sido gradativamente controlados, tendo como exemplo a radioterapia conformacional e IMRT (PEREZ 1999, MOHAN et al. 2000, CHAO et al. 2001). Todavia a diferença de resposta individual à toxicidade, em pacientes com tumores de mesmo sítio anatômico, com semelhança entre variáveis demográficas e, submetidos a tratamentos similares deve ser cuidadosamente analisada.

A maioria dos estudos que refere fatores associados ao risco para mucosite radioinduzida resulta de análises descritivas. Estudos analíticos, com desenho adequado para a pesquisa de fatores de risco, relacionados ao paciente, são escassos e têm sido realizados, quase sempre, na avaliação de reações adversas da mucosa oral em pacientes submetidos à quimioterapia, principalmente nos casos de transplante de medula óssea (McCARTHY et al. 1992; McCARTHY et al. 1998; RAPOPORT et al. 1999; WANG et al. 1999; RABER-DURLACHER et al. 2000; KNOX et al. 2000).

Desta maneira, considerando o valor da radioterapia para controle do câncer de cabeça e pescoço, o estudo de fatores de risco para mucosite

severa, relacionados ao paciente, é fundamental. A identificação de fatores de risco pode ser inserida na elaboração de medidas específicas, para reduzir o risco de mucosite severa e conseqüente interrupção da radioterapia. A complexidade inerente à etiopatogênese das reações agudas indica que, somente intervenções multifatoriais poderão prevenir ou atenuar a evolução severa da mucosite.

A conclusão da radioterapia, sem interrupções não planejadas, além de possibilitar os melhores resultados terapêuticos em longo prazo, reduz custos diretos e indiretos e associa-se a melhor qualidade de vida aos pacientes durante o tratamento. Deste modo, motivados por todas as considerações ora observadas, neste estudo teve-se por objetivo identificar fatores de risco para mucosite oral radioinduzida, e assim, propor medidas visando o controle dos casos severos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A maior parte das complicações orais radioinduzidas resulta das alterações teciduais pela ação direta da radiação. A radioterapia resulta em atrofia epitelial, além de fibrose das glândulas salivares e músculos, ligamentos e vasos sanguíneos; além de danos às papilas gustativas linguais. Mucosite ocorre em consequência das alterações atróficas decorrentes da diminuição da renovação celular e usualmente é observada após a segunda semana de radioterapia, que corresponde a dose de radiação absorvida superior a 20 Gy; com dose diária de 1,8 a 2,0 Gy. O paciente queixa-se de desconforto e secura da mucosa e, clinicamente, eritema pode ser observado na mucosa. As regiões de menor queratinização ou de queratinização ausente ou são geralmente as mais afetadas, como a mucosa das bochechas, lábios, palato mole e ventre da língua. A severidade da mucosite pode levar a quadro de grande desconforto e dor pela ulceração confluyente da mucosa, impondo limitações funcionais importantes da fala, deglutição e nutrição via oral. A mucosite é o principal fator dose limitante, porém sua resolução ocorre em torno de 21 dias após o término do tratamento (HOLMES 1991; BERGER e KILROY 1997).

SONIS (1998) apresentou um modelo teórico para explicar a patogênese da mucosite oral em quatro fases distintas: a) vascular/inflamatória; b) epitelial; c) ulcerativa/microbiológica; e, d) fase de cicatrização. Essas fases são seqüenciais e interdependentes. A fase vascular/ inflamatória é caracterizada pela injúria epitelial e do tecido

conjuntivo pela ação da quimio e/ou radioterapia. Nesse período a liberação e atuação de interleucinas e TNF induzem uma resposta inflamatória atípica e, acentua a vascularidade subepitelial. Em adição, tratamentos multimodais aplicam e prolongam essa resposta, exacerbando a reação tecidual. A fase epitelial é, provavelmente a melhor documentada. O tecido normal é afetado inespecificamente pelo dano direto ou indireto à síntese de DNA. É possível que a experiência dos sintomas sejam evidentes a partir desse momento. A fase epitelial pode ser mais profunda em termos de produção de lesões ulcerativas. Redução da renovação epitelial resulta na atrofia e, inicialmente é sincrônica à fase vascular. O eritema da mucosa pode representar a evidência clínica da combinação entre o aumento de vascularidade e a redução da espessura epitelial. Com o tecido atrófico e a renovação inibida, traumas funcionais podem levar a ulceração. A fase ulcerativa/microbiológica é a mais sintomática e portanto de maior complexidade, representada pela interação de fatores extrínsecos e intrínsecos. Infecções oportunistas ocorrem principalmente por bactérias gram negativas, vírus ou fungos, decorrentes do desequilíbrio do microbiota oral. A fase final, de cicatrização, inclui elementos relacionados à proliferação celular, diferenciação, normalização do quadro hematológico e controle da flora oral. O conhecimento da patogenia, aliado aos fatores de risco, propicia a escolha da intervenção profilática e de controle da mucosite oral.

A patogênese da mucosite é complexa, visto que fatores relacionados ao tratamento e ao paciente são determinantes na evolução severa da

reação. Esses fatores são reportados pela descrição de casos clínicos, revisões, estudos descritivos e alguns estudos analíticos. Observa-se, atualmente, a tendência de refinar a identificação destes fatores e, conseqüentemente, propiciar intervenções profiláticas e terapêuticas de maior espectro. Apesar desta compreensão e, da absoluta necessidade de estimar o risco para o desenvolvimento da mucosite oral, por ser o principal fator dose limitante, existem poucos estudos publicados na literatura indexada sobre fatores preditivos relacionados ao risco de mucosite radioinduzida, a maioria dos resultados analíticos são provenientes de estudos realizados em pacientes submetidos a regimes de quimioterapia e transplante de medula óssea.

A diversidade de sistemas de gradação existentes para avaliar a mucosite oral também dificulta a identificação de meios capazes de prevenir e controlar a mucosite oral. Parâmetros funcionais, subjetivos e objetivos, têm sido apresentados, porém, também não há consenso sobre esta questão. A avaliação da severidade da mucosite é multifatorial, e, até o presente nenhum critério validado reúne parâmetros subjetivos e objetivos com a capacidade de estimar a morbidade de modo claro e completo (PARULEKAR et al 1998, SONIS et al. 1999).

SCULLY e EPSTEIN (1996); WILKES (1998); EPSTEIN e SCHUBERT (1999); SILVERMAN (1999) reportam que os fatores de risco para mucosite oral relacionados ao tratamento, são especificamente atribuídos à terapia, doses, e drogas utilizadas. Certos quimioterápicos utilizados, como metrotexate e etoposide, podem ser secretados na saliva,

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

ANA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação

levando a estomatotoxicidade direta. A terapia multimodal pode oferecer ganho terapêutico, aumenta contudo diretamente a toxicidade. De modo distinto, a radioterapia e quimioterapia atuam sobre as células tumorais e sobre os tecidos normais, sendo anatomicamente sítio-específicos os efeitos da radiação. O estudo sobre esses fatores e, a importância em controlar a toxicidade do tratamento oncológico tem resultado em importantes avanços no tratamento oncológico, como por exemplo a utilização de fatores de crescimento ou radio-quimioprotetores, que permitem a administração de esquemas terapêuticos de maior agressividade com toxicidade aceitável (HENSLEY et al 1999).

Clinicamente, o conhecimento de fatores de risco para mucosite oral, relacionados ao paciente, nos permite intervir mais especificamente, tanto com medidas de prevenção, como também por suporte clínico e controle terapêutico. Uma variedade de fatores parece aumentar o potencial para o desenvolvimento da mucosite, contudo alguns dados são conflitantes. Tumores de cabeça e pescoço, e, malignidades hematológicas são as condições de doença de base que elevam sobremaneira o risco de mucosite oral severa. Malignidades hematológicas são mais freqüentes em crianças que em adultos e seu tratamento tende a produzir maior e mais prolongada mielossupressão, que pode resultar em maior severidade da estomatotoxicidade indireta (CONSENSUS CONFERENCE 1989). Pacientes pediátricos têm risco elevado para reações severas da mucosa em até três vezes maior que o adulto, pela condição de franco crescimento e desenvolvimento. Por sua vez, pacientes idosos podem ser mais

susceptíveis ao risco de mucosite oral pelo declínio fisiológico inerente ao envelhecimento, resultando em alterações atróficas da mucosa e redução das funções glandulares. Pobre performance funcional, malnutrição, desidratação, comorbidades, são fatores de natureza sistêmica que têm sido associados a morbidade pelo tratamento, sendo inclusive indicadores para elegibilidade de pacientes em certos protocolos mais agressivos. Adicionados às limitações funcionais decorrentes do tumor, ou pela necessidade de sua ablação cirúrgica, fatores de risco para mucosite, que têm importância para o controle local são relacionados a lesões orais/dentais e periodontais pré-existentes. Pobre higiene oral, além da exposição da mucosa ao fumo e álcool previamente, e, durante o tratamento são referidos como potenciais para a elevação do risco de mucosite severa. Consumo de tabaco e álcool, traumatismos físicos como os oriundos de próteses mal adaptadas, além de injúrias acidentais durante o tratamento também apresentam risco para mucosite severa. Infecções crônicas ou oportunistas como herpes labial recorrente e candidíase têm tido impacto quando avaliadas na evolução da mucosite, sendo a candidíase a de maior frequência durante a radioterapia. Alterações quantitativas e qualitativas do fluxo salivar comprometem a integridade da mucosa, além de propiciar o desequilíbrio do microbiota oral (ARCHIBALD et al 1986, MARTIN 1993, SCULLY e EPSTEIN 1996, McCARTHY et al. 1992, EPSTEIN e SCHUBBERT 1999).

Independentemente ao desenho do estudo, todos os fatores até então reportados devem ser considerados, no mínimo como uma tendência para

posterior análise e validação, em especial pela escassez de estudos sobre fatores preditivos para o risco de mucosite oral radioinduzida. A tabela 1 é uma sinopse dos principais fatores de risco para mucosite oral radioinduzida relatados na literatura.

Tabela 1 Fatores de risco para mucosite oral radioinduzida.

Autores	Fatores de risco
ROTHWELL e SPEKTOR 1990	Tipo de radiação
SCULLY e EPSTEIN 1996	Fracionamento
BERGER e KILROY 1997	Dose, volume do campo e sítio anatômico
SILVERMAN 1999	Terapia multimodal Tempo de tratamento
DOSE 1995	Pacientes pediátricos (≤ 20 anos)
SCULLY e EPSTEIN 1996	Pacientes idosos (≥ 65 anos)
DEHAM et al. 1999	Susceptibilidade individual
DOSE 1995	Pobre performance funcional Malnutrição
SCULLY e EPSTEIN 1996	Lesões orais,/dentais pré-existentes
BERGER e KILROY 1997	Pobre higiene oral
SILVERMAN 1999	Ausência de cuidados orais antes do tratamento
RABER-DURLACHER 1999	Uso de prótese dental
ROTHWELL e SPEKTOR 1990	Tabagismo e etilismo Traumas à mucosa oral
RABER-DURLACHER 1999	Alterações salivares
EPSTEIN et al. 2000	Diminuição de EGF
DUMBRIQUE et al. 2000	
ARCHIBALD et al. 1986	Desequilíbrio do microbiota oral
MUCKE et al. 1998	Infecções oportunistas

O conhecimento dos fatores de risco relacionados ao tratamento e/ou ao paciente, adicionados à sintomatologia, podem indicar a intervenção sobre mucosite e as demais complicações orais radioinduzidas. Mais de 50 substâncias já foram apresentadas para a abordagem da mucosite, sendo

geralmente indicadas para atuação sobre a sintomatologia e fases da reação. As medidas objetivam interferir direta ou indiretamente no mecanismo da inflamação, dor, infecção e cicatrização, em forma de protocolos ou, isoladamente, porém, pela complexidade da etiopatogenia da mucosite ainda não há consenso sobre esta questão. Apesar do grande número de intervenções propostas, há um número reduzido de trabalhos prospectivos randomizados contendo resultados benéficos estatisticamente significativos. Com base no estudo realizado por SUTHERLAND e BROWMAN (2001), a tabela 2 foi elaborada e reúne os principais agentes estudados para a prevenção da mucosite oral radioinduzida.

Tabela 2 Agentes utilizados para abordagem da mucosite, classificação e, possível mecanismo de ação

Classificação	Agentes estudados	Possível mecanismo de ação
Citoprotetores diretos:		
1 Formação de Barreira	Sucralfato (BAKER et al. 1991, EPSTEIN e WONG 1994, MAKKONEN et al. 1994, ETIZ 2000)	Estímulo à síntese de prostaglandinas Formação de barreira mecânica Estímulo à renovação celular epitelial
2 Estímulo da resposta epitelial	PGE2 (PRETNAR et al. 1989, MATEJKA et al. 1990) Beta-caroteno (MILLS 1988) Amifostina (METHA 1999, HENSLEY et al. 1999) Laser (BENSADOUN et al. 1999) Glutamina (HUANG et al. 2000)	Aumento da atividade mitótica, produção de muco e aumento de fluxo sanguíneo Crescimento normal e diferenciação do epitélio Proteção seletiva aos tecidos normais <i>versus</i> o tumor Aumento da síntese de colágeno, melhora da cicatrização Proliferação celular, crescimento acelerado e reparo da mucosa
Citoprotetores indiretos	G-CSF e GM-CSF (KANNAN et al. 1997, NICOLATOU et al. 1998, MASCARIN et al. 1999, MAKKONEN et al 2000) Benzidamina (EPSTEIN et al 1989) Imunoglobulina humana (MOSE 1997)	Regulação da proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas Inibição da síntese de prostaglandinas Redução de inflamação mucosa local e aumento da defesa imune
Antimicrobianos	Clorexidina (SPIJKERVET et al. 1989, FOOTE et al. 1994) Antibiótico/antifúngico (SYMONDS et al. 1996, OKUNO et al. 1997)	Propriedade contra anaeróbios, aeróbios e fungos, na saliva e placa dental Eliminação seletiva de microorganismos, com redução de endotoxinas

3. OBJETIVOS

Identificar fatores de risco para mucosite oral radioinduzida, através de:

Parte 1:

- Análise retrospectiva de fatores de risco para mucosite oral severa.

Parte 2:

- Análise prospectiva de fatores de risco para mucosite oral severa, após a implementação de medidas preventivas adotadas com base nos resultados da Parte 1 do estudo.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

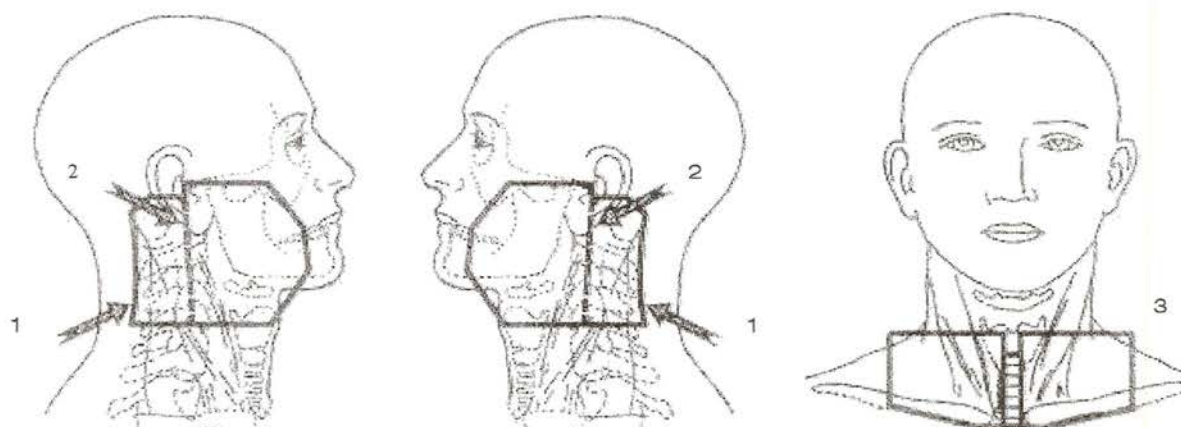
4.1 Desenho do estudo

Os pacientes incluídos neste estudo foram admitidos para tratamento de câncer de cabeça e pescoço pelo Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo. Este estudo foi composto de duas séries de pacientes, perfazendo uma amostragem de 196 indivíduos. O primeiro grupo estudado – Parte 1- foi realizada a partir da análise retrospectiva de prontuários médicos de 100 pacientes com carcinoma espinocelular de cavidade oral, admitidos no período de Janeiro a Dezembro de 1994. A série prospectiva - Parte 2 - foi constituída por 96 pacientes com carcinomas em cabeça e pescoço, consecutivamente admitidos e avaliados no período entre Maio de 1998 a Dezembro de 1999. O estudo da coorte retrospectiva (Parte 1) constitui uma série histórica que, além de ter possibilitado a análise de fatores de risco para mucosite oral severa, subsidiou o desenho do estudo prospectivo (Parte 2). Os resultados obtidos na Parte 1 também foram utilizados para fundamentação do protocolo padronizado de medidas para prevenção e o controle da mucosite oral e outras complicações orais agudas radioinduzidas, sendo este aplicado aos pacientes da coorte prospectiva (Parte 2).

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis para este estudo os pacientes submetidos à radioterapia para o tratamento de carcinomas em cabeça e pescoço, com a cavidade oral incluída nos campos de irradiação exemplificados na Figura 1. Pacientes submetidos à quimioterapia ou radioterapia anteriormente, em tratamento concomitante de quimioterapia, aqueles que sofreram interrupção do tratamento não relacionada a toxicidade e, pacientes que recusaram o consentimento pós-informado (Parte 2) foram excluídos.

Figura 1 Campos de irradiação para câncer de base de língua (1-cérvico-facial e 3-cervical anterior), no esquema a área pontilhada corresponde à redução do tamanho do campo para colimação medular (2).



Fonte Simpson JR, Marks JE. Base of tongue. In: Perez CA, Brady LW. **Principles and practice of radiation oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. p.1038.

4.3 Tumor e Tratamento

A localização anatômica do tumor primário e o tamanho da lesão foram registrados de acordo com o exame loco-regional realizado na admissão do paciente, aplicando-se informações referentes ao estadiamento clínico do tumor segundo a UICC (SOBIN e WITTEKIND 1997). O resultado anatomopatológico da biópsia incisional foi considerado nos casos tratados com radioterapia exclusiva e, do exame histopatológico da peça operatória para os pacientes submetidos à radioterapia adjuvante à cirurgia.

Todos os pacientes (Parte 1 e 2) foram submetidos à radioterapia externa utilizando um Acelerador Linear de 4 MV. A radioterapia foi realizada usando três campos, dois laterais e opostos, para o tratamento do leito tumoral, e um campo cervical anterior para o tratamento da região cervical inferior e fossas supraclaviculares. Fracionamento convencional foi empregado, em todos os pacientes, uma fração por dia (1,8 – 2 Gy), cinco frações por semana (ANG 1998). A prescrição de dose foi estabelecida com base na *International Commission on Radiation Units and Measurements* (ICRU 50, 1993). Aos 45 Gy realizou-se a colimação medular, prosseguindo até 50 Gy para o tratamento das vias de drenagem, e a seguir o planejamento do “boost” ao leito tumoral. A dose total ao tumor foi de 60 Gy nos casos de radioterapia pós-operatória e de até 75 Gy para os pacientes submetidos à radioterapia exclusiva. O tamanho dos campos (cm²) nas fases inicial e de “boost” e, o tempo total de tratamento (número de dias do início ao término da radioterapia) foi registrado.

4.4 Performance funcional dos pacientes

Foi classificado de acordo com o Eastern Cooperative Oncology Group Performance Scale Status – ECOG PS (BUCCHERI et al. 1996) sendo considerado como de bom estado funcional o paciente com ECOG PS graus 1-2, e o ECOG PS grau 3, atribuído ao pobre performance status. O Quadro 1 apresenta a correlação entre a gradação ECOG PS com o índice de performance funcional correspondente.

Quadro 1 Gradação ECOG PS e escala análoga.

ECOG PS / Gradação	Performance funcional do paciente
1	ECOG PS escores 0 e 1 Pacientes sem limitações funcionais
2	ECOG PS escore 2 Pacientes com alguma limitação funcional, porém não incapacitados para a realização de suas atividades
3	ECOG PS escores 3 e 4 Pacientes incapacitados, com sintomatologia de importante limitação ou completamente incapacitante

4.5 Mucosite oral radioinduzida

Para a avaliação da mucosite utilizou-se o critério de toxicidade aguda da World Health Organization – WHO (MILLER et al. 1981). Ausência de mucosite corresponde ao grau WHO 0, mucosite leve a moderada é representada pelo grau WHO 1-2 e severa pelo grau WHO 3-4. A descrição da severidade clínica da mucosite é apresentada no quadro 2.

Quadro 2 Gradação da mucosite oral segundo o critério WHO

WHO	Severidade da reação
0	Sem evidência de mucosite
1	Eritema; lesões assintomáticas
2	Eritema; úlceras; pode ingerir sólido
3	Eritema; úlceras; só pode ingerir líquido
4	Úlceras confluentes; alimentação não é possível

4.6 Outras complicações orais agudas radioinduzidas

O diagnóstico clínico de candidíase foi realizado com base na evidência clínica da infecção e efetividade da terapêutica antifúngica. Lesões de herpes labial recorrente também foram diagnosticadas com base na história clínica do paciente associada a sintomatologia da afecção. Xerostomia foi considerada mediante queixas e evidência clínica de boca seca. Disgeusia, disfagia, odinofagia e dor foram avaliadas subjetivamente,

pela impressão clínica e queixas dos pacientes. Nos prontuários médicos dos pacientes retrospectivamente analisados (Parte 1), a descrição clínica dos achados referentes a estas complicações não estava inserida como rotina, sendo precisamente registrados os quadros infecciosos e a evidência de toxicidade aguda (Parte 1). Adicionado ao registro da mucosite, xerostomia, disgeusia, odinofagia, infecções oportunistas (por *Candida* e HSV), a irritação ocasional da mucosa durante a radioterapia, por traumas físicos ou consumo de alimentos foram avaliados na Parte 2. Foi considerada como irritação ocasional da mucosa a sua exposição a agentes traumáticos de natureza física (traumas decorrentes da ingestão de alimentos de consistência dura, e traumatismos acidentais na realização da higiene oral) ou por abuso de certos alimentos (condimentados e ácidos); adicionalmente, os fatores traumáticos identificados foram registrados.

4.7 Avaliação estomatológica

Foi realizada antes da radioterapia e semanalmente durante o tratamento. Suporte nutricional e administração do protocolo padronizado de medidas preventivas e terapêuticas para mucosite e demais complicações orais agudas radioinduzidas foram adicionados a Parte 2 deste estudo.

Na Parte 1 os pacientes foram submetidos à avaliação prévia a radioterapia pelo Departamento de Estomatologia, onde receberam toda a orientação sobre as complicações orais devido à radioterapia. Além da orientação para a higiene oral (solução não alcoólica de digluconato de

clorexidina 0,12%, 15 ml duas vezes ao dia) os pacientes foram aconselhados a evitar o uso de próteses dentais removíveis, parciais ou totais, durante o tratamento.

Tratamento odontológico foi realizado com ênfase a eliminar possíveis focos de infecção dental e traumas mecânicos por arestas dentais ou restaurações inadequadas. A mucosite foi tratada com uma solução resultante da combinação de agentes: Difenidramina 12,5/5 ml, Nistatina 100.000 unidades/ml e Lidocaína viscosa 2%. Esta solução era denominada "Solução para Mucosite", administrada como bochecho (15 ml) quatro a seis vezes ao dia. Candidíase oral foi tratada de modo convencional com antifúngico de uso tópico. Substitutos de saliva foram usados para o alívio da xerostomia. Analgésicos orais foram usualmente prescritos para o controle da dor. Sondas nasogástricas (SNG) foram empregadas quando os pacientes desenvolveram mucosite severa (WHO 3-4).

4.8 Protocolo padronizado para prevenção e controle da mucosite e demais complicações orais agudas radioinduzidas

O protocolo de medidas para prevenção e tratamento da mucosite oral aplicado aos pacientes da série prospectiva (Parte 2) foi similar ao da análise retrospectiva (Parte 1) em relação aos cuidados odontológicos prévios à radioterapia. Adicionalmente a orientação de higiene oral e profilaxia da mucosite foi recomendado a suspensão do uso da clorexidina ao início da radioterapia, substituindo-a pelo bochecho de Soro fisiológico

0,9% (15ml, 4-6 vezes ao dia). Esta substituição foi realizada uma vez que o uso de clorexidina durante a radioterapia pode intensificar a reação aguda e o desconforto da mucosa além de agravar a disgeusia (FOOTE et al. 1994).

Os pacientes também foram advertidos para a absoluta restrição de qualquer anti-séptico oral com concentração alcoólica, para evitar a irritação adicional da mucosa durante a radioterapia. Cremes dentais mentolados ou de sabores ácidos foram desaconselhados, sugerindo-se a utilização de cremes dentais infantis de sabores neutros e suaves, considerando todavia a tolerância do paciente.

Quanto ao uso de próteses dentais removíveis também foi aconselhado evitar seu uso durante o tratamento, exceto nos casos em que a prótese tivesse a função obturadora de defeito cirúrgico pela ablação do tumor, nestes casos enfatizamos a importância da rigorosa higiene da prótese.

O emprego de bochechos (15 ml, 4-6 vezes ao dia) com suspensão oral de Hidróxido de Alumínio e Magnésio (200 mg/ml), sabor não ácido, foi indicado para profilaxia e tratamento da mucosite oral. Este agente foi escolhido por sua propriedade citoprotetora da mucosa (BERGER e KILROY 1997) e, atuação superficial, não interferindo no processo de dano letal ou subletal ao DNA celular pela radiação ionizante.

A candidíase oral foi tratada convencionalmente pela administração de antifúngico tópico (Miconazol 4% ou Nistatina, quatro vezes ao dia), sendo adicionado antifúngico via oral (Cetoconazol 200 mg, duas vezes ao dia) no comprometimento da orofaringe. Herpes labial recorrente também foi

tratado pelo modo convencional com o emprego de Aciclovir 5% em uso tópico (cinco vezes ao dia).

Para alívio da xerostomia foram utilizados substitutos artificiais de saliva (apresentação em gel ou solução), bem como, Pilocarpina 2% (gotas oftálmicas, via oral 5 mg 3 vezes ao dia). Pacientes com aspiração pulmonar não usaram Pilocarpina, como também aqueles que apresentassem contra-indicações formais ao seu uso, sendo também restrito o emprego de substitutos de saliva nestes casos. Os pacientes com xerostomia foram orientados ainda a higienizar, cuidadosamente, o dorso da língua antes das refeições, este procedimento objetivou melhorar a superfície de contato das papilas com o alimento e assim favorecer a sensação do paladar. Porém, nenhuma intervenção específica para disgeusia foi aplicada neste protocolo.

Pacientes com deficiências nutricionais ou mucosite severa (WHO 3-4) receberam suporte nutricional pelo emprego de sondas nasogástricas (SNG). As sondas foram substituídas se acidentalmente removidas ou quando houve suspeita de colonização fúngica.

Anteriormente à sua aplicação, o protocolo apresentado foi discutido e aprovado pelo Corpo Clínico dos Departamentos de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia, Estomatologia, Radioterapia, Pediatria, Infectologia e Farmácia, sendo mantidas as intervenções de rotina para abordagem de dor e infecções associadas.

4.9 Avaliação e suporte nutricional

Em adição às medidas específicas para prevenção e controle das complicações orais agudas (Parte 2), suporte nutricional foi realizado pelo Departamento de Nutrição Clínica, antes e durante a radioterapia (semanalmente), possibilitando a correção ou melhoria de carências nutricionais, bem como, prevenindo e controlando a perda de peso, comum durante o tratamento. Os pacientes foram orientados quanto à qualidade e fracionamento da dieta conforme suas necessidades individuais.

Todos foram orientados a evitar alimentos condimentados, ácidos e cítricos, viscosos, e também servidos a temperaturas extremas, geladas ou quentes. Foram sugeridos alimentos de consistência macia, de preferência, à temperatura ambiente. Preparações de alta digestibilidade, em pequenos volume foram administradas. Suplementação nutricional foi indicada nos casos em que a quantidade calórica e de nutrientes da dieta não atendia as necessidades fisiopatológicas do paciente. Medidas antropométricas usuais de peso (Kg) e altura (cm) foram utilizadas para a avaliação dos pacientes. Percentuais de perda de peso igual ou superior a 10% foram considerados previamente (até 6 meses) e durante a radioterapia. A utilização de sondas nasogástricas durante o tratamento também foi registrada. O Quadro 3, adaptado do modelo apresentado por MENDES e BAXTER (1999), é um resumo das principais intervenções nutricionais às complicações orais agudas radioinduzidas, adotadas aos pacientes deste estudo.

Quadro 3 Intervenções nutricionais empregadas no controle de complicações orais agudas radioinduzidas

Complicações orais	Seqüelas nutricionais	Intervenção dietética
Mucosite	<ul style="list-style-type: none"> - Ingestão deficiente de alimentos - Perda de peso - Queda do estado nutricional 	<p>Oferecer líquidos, preparações não condimentadas nem ácidas, em temperatura fria ou ambiente, evitar bebida alcoólica e fumo, evitar bebidas que contenham cafeína</p> <p>Avaliar a indicação de SNG</p>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> Ingestão deficiente de alimentos - Perda de peso - Queda do estado nutricional 	<p>Identificar a especificidade e intensidade da alteração</p> <p>Substituir alimentos pouco tolerados por outros mais aceitáveis de similar composição nutricional</p> <p>Oferecer alimentos atrativos (cor, odor, textura)</p>
Xerostomia	<ul style="list-style-type: none"> Ingestão deficiente de alimentos - Perda de peso - Queda do estado nutricional - Disfagia 	<p>Evitar fumo e álcool, e alimentos adoçados com açúcar</p> <p>Estimular o consumo de alimentos mais umedecidos como por exemplo: molhos, caldos e sopas.</p> <p>Estimular o consumo de líquidos às refeições e nos horários intermediários</p>

4.10 Registro de dados

Variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas foram coletadas diretamente dos prontuários médicos para o registro de dados do estudo retrospectivo (Parte 1). Os dados do estudo prospectivo (Parte 2) foram obtidos diretamente nas consultas com o paciente. Quanto à idade, os

pacientes foram agrupados de acordo com a faixa etária em relação à média (inferior, igual ou superior a 60 anos). Tabagismo e etilismo foram notificados pela informação do hábito anterior ao tratamento (Partes 1 e 2) e durante a radioterapia (Parte 2), medidas quantitativas e qualitativas do uso do fumo e álcool não foram coletadas. Todos os dados foram registrados de forma padronizada em fichas especialmente elaboradas para cada parte do estudo (1 e 2). As variáveis foram categorizadas e codificadas numericamente para aplicação em banco de dados computadorizado.

4.11 Análise estatística

A análise estatística foi realizada incluindo estatística descritiva, teste Qui-quadrado, teste exato de Fisher e regressão logística múltipla. Na análise de regressão da coorte retrospectiva utilizou-se o programa elaborado por CAMPOS-FILHO e FRANCO (1989), para todas as outras o programa SPSS versão 7.5 foi utilizado. Em todos os testes foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$.

4.12 Questões éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo. O consentimento pós-informado foi obtido dos pacientes (Parte 2) de acordo com a Declaração de Helsinki.

4.13 Quadro sinóptico

O quadro 4 apresenta um resumo das principais informações registradas neste estudo, considerando os critérios de elegibilidade, o número de pacientes, as variáveis analisadas e informações adicionais de relevância clínica, para a análise, prevenção e controle da mucosite oral severa radioinduzida.

Quadro 4 Sinopse das principais informações descritas neste estudo e variáveis analisadas quanto ao risco de mucosite oral severa radioinduzida.

Informações Descritas	Parte 1 Retrospectiva	Parte 2 Prospectiva
Critérios de elegibilidade	CEC em cavidade oral; Radioterapia (exclusiva ou pós operatória) em fracionamento convencional); Cavidade oral incluída nos portais de radiação	Carcinomas em cabeça e pescoço; Radioterapia (exclusiva ou pós operatória) em fracionamento convencional; Cavidade oral incluída nos portais de radiação
Aparelho utilizado	Acelerador Linear 4 MV	Acelerador Linear 4 MV
Admissão para tratamento	Janeiro a Dezembro de 1994	Maior de 1998 a Dezembro de 1999
Número/ pacientes	100	96
Variáveis demográficas	Sexo, etnia, idade < 60 anos e ≥ 60 anos	Sexo, etnia, idade < 60 anos e ≥ 60 anos
Tabagismo e etilismo (uso isolado ou combinado)	História do hábito prévia ao tratamento	História do hábito prévia ao tratamento e durante a radioterapia
Performance funcional: ECOG PS (1-3)	Na admissão à radioterapia	Na admissão à radioterapia e durante o tratamento
Prevenção e controle das complicações orais	Antes e durante a radioterapia, medidas não padronizadas	Antes e durante a radioterapia; estabelecimento de protocolo padronizado de condutas

(Continuação)

Quadro 4 Sinopse das principais informações descritas neste estudo e variáveis analisadas quanto ao risco de mucosite oral severa radioinduzida (Continuação).

Informações Descritas	Parte 1 Retrospectiva	Parte 2 Prospectiva
Avaliação e suporte nutricional	Nutrição clínica não inserida na rotina hospitalar durante o período (1994), intervenções realizadas em casos de mucosite severa	Antes e durante a radioterapia; uso de SNG, perda de peso \geq 10%
Avaliação de Mucosite oral: WHO (0-4)	Semanalmente durante a radioterapia	Semanalmente durante a radioterapia
Candidíase oral e HSV labial	Diagnóstico clínico	Diagnóstico clínico
Xerostomia, odinofagia, disgeusia	Avaliação subjetiva	Avaliação subjetiva
Irritação ocasional da mucosa	-	Traumas por agentes físicos ou alimentos
Observações adicionais de relevância clínica para o estudo	Queixas de dor e uso de analgésicos	Irritação ocasional da mucosa em pacientes sem assistência habitual de acompanhante ou familiar
Análise estatística de fatores de risco para mucosite oral severa ($p < 0,05$):	Variáveis demográficas; hábitos, ECOG PS, e Candidíase oral	Variáveis demográficas; hábitos; ECOG PS, avaliação/suporte nutricional; candidíase; HSV labial, xerostomia, irritação ocasional

5 RESULTADOS

A maioria dos pacientes da amostra (n=196) foi constituída de pacientes do sexo masculino (79%) e brancos (80,6%), a média de idade foi de 59 anos (32-91), na coorte retrospectiva (Parte 1) e de 56,3 anos (23-97) na série prospectiva (Parte 2). Quanto à história de uso de tabaco e álcool, 61,7% dos pacientes apresentavam história de tabagismo e etilismo, 16,3% usavam fumo exclusivamente, 4% relataram o consumo exclusivo de álcool e 9,6% dos pacientes eram abstêmios. Apenas 4,2% dos pacientes afirmaram manter o hábito de tabagismo e etilismo durante a radioterapia (Parte 2). Os dados demográficos e hábitos de todos os pacientes estão descritos detalhadamente na tabela 3.

Tabela 3 Características demográficas e hábitos dos pacientes

Variáveis	Categorias	Parte 1 (n=100)	Parte 2 (n=96)	Total
		N (%)	n (%)	(n=196) n (%)
Sexo	Masculino	83 (83)	72 (75)	155 (79)
	Feminino	17 (17)	24 (25)	41 (21)
Grupo étnico	Branco	76 (76)	82 (85,4)	158 (80,6)
	Não brancos	24 (24)	14 (14,6)	38 (19,4)
Idade (anos)	< 60	52 (52)	62 (64,6)	114 (58,2)
	≥ 60	48 (48)	34 (35,4)	82 (41,8)
Tabagismo (Ta) e	Ta + Et	54 (54)	67 (69,8)	121 (61,7)
	Tabagismo	22 (22)	10 (10,4)	32 (16,3)
Etilismo (Et)	Etilismo	03 (3)	05 (5,2)	08 (4,1)
	Abstenção	16 (16)	14 (14,6)	30 (15,3)
	Ignorado	05 (5)		

Tumores T3 e T4 representaram 83% da amostra (83 pacientes na Parte 1 e 80 na Parte 2). Na série retrospectiva (Parte 1) todos os pacientes eram portadores de carcinomas espinocelulares em cavidade oral. Em relação à localização anatômica do tumor primário, na coorte prospectiva (Parte 2), a distribuição foi de 44,8% em cavidade oral, 35,4% em faringe, 13,5% em laringe, 2,1% em seios paranasais, 1,0% em parótida e 3,1% de primário oculto. O carcinoma espinocelular foi o tipo histológico de maior frequência, ocorrendo em 91,7% dos pacientes avaliados prospectivamente; 3,1% correspondeu ao carcinoma mucoepidermóide, 2,1% para linfoepitelioma e adenocarcinoma, e 1,0% de carcinoma adenóide cístico.

A radioterapia pós-operatória foi a modalidade indicada em 77% dos 196 pacientes (63 da Parte 1 e 88 da Parte 2), e em 23% a radioterapia foi exclusiva. A dose total ao leito tumoral variou entre 50-75 Gy, sendo 64 Gy a dose total aplicada com maior frequência. Na fase inicial, a média de tamanho dos portais de radiação foi de 89,82 cm² entre os pacientes da Parte 1 e de 122,9 cm² na série prospectiva (Parte 2). Quanto ao "boost", o tamanho médio dos campos foi de 56,7 cm² e de 46,8 cm², respectivamente entre os pacientes da Parte 1 e 2. O tempo total de tratamento apresentou média de 57 dias para os pacientes incluídos na Parte 1 e de 54,3 dias em média aos pacientes avaliados prospectivamente (Parte 2).

Segundo o critério ECOG PS, considerado ao início da radioterapia, em 50% dos pacientes avaliados na Parte 1 apresentavam boa performance funcional, sendo observado este escore em 98% dos pacientes

prospectivamente estudados. Em 39% e, em 2% dos pacientes, respectivamente Parte 1 e 2, observou-se pobre performance funcional, correspondendo ao ECOG PS 3. Ocorreu variação subjetiva quanto à queda do estado funcional dos pacientes ao final do tratamento, porém a classificação ECOG PS permaneceu a mesma. Este dado só pode ser obtido na Parte 2 do estudo. Os dados referentes a avaliação do estado funcional dos pacientes ao início da radioterapia estão contidos na Tabela 4.

Tabela 4 ECOG PS dos pacientes ao início da radioterapia (Parte 2).

ECOG PS	Parte 1 (n=100)	Parte 2 (n=96)	Total (n=196)
	n (%)	n (%)	n (%)
Grau 1 – 2	50 (50)	94 (97,9)	144 (73,4)
Grau 3	39 (39)	2 (2,1)	41 (21)
Ignorado	11 (11)	-	11 (5,6)

O estado nutricional dos pacientes foi avaliado apenas na Parte 2 deste estudo. Todos os pacientes tinham história de perda de peso prévia à radioterapia (até 6 meses), sendo igual ou superior a 10% em 36,5 % dos casos (35 pacientes). Durante o tratamento ocorreu perda de peso acima de 10% em apenas 18,7% dos pacientes. Em 30 pacientes, sondas nasogástricas ou nasoenterais foram indicadas para auxílio no restabelecimento das condições nutricionais ou por limitações funcionais pela doença, tratamento ou toxicidade (Tabela 5).

Tabela 5 Estado nutricional dos pacientes avaliados prospectivamente (Parte 2).

Avaliação /suporte nutricional	n= 96	Total 100%
Perda de peso (kg) $\geq 10\%$		
Antes da radioterapia	35	36,45
Durante a radioterapia	18	18,75
Uso de sonda nasogátrica		
Sim	30	31,25
Não	66	68,75

A mucosite oral foi registrada em 96% dos pacientes da Parte 1 e em todos da Parte 2. Na série retrospectiva 24% dos pacientes desenvolveram mucosite severa, 15 eram do sexo masculino com idade entre 39-78 anos (média de 60,6) e, em 9 mulheres (idade entre 52-91, média de 67,2). A interrupção da radioterapia por mucosite severa ocorreu em todos os casos na série retrospectiva (24%) e em apenas um paciente da Parte 2 (1%), sendo altamente significativa a comparação entre estas frequências ($p < 0,0001$). Na coorte prospectiva, ao término da radioterapia 68,8% dos casos apresentavam mucosite leve a moderada (WHO 1-2), a mucosite severa foi reduzida para uma taxa de 13,5% dos casos e, em 17,7% dos pacientes houve resolução (WHO 0). Os casos severos de mucosite ocorreram aos 45 Gy, aproximadamente, na maior parte dos casos, o que corresponde a quinta semana consecutiva de radioterapia no esquema de fracionamento convencional. As tabelas 6 e 7 ilustram a descrição dos casos de mucosite oral radioinduzida.

Tabela 6 Freqüência de mucosite oral radioinduzida.

Mucosite (WHO)	Parte 1 (n=100) n (%)	Parte 2 (n=96) n (%)	Total (n=196) n (%)
0	4 (4)	-	4 (4)
1-2	72 (72)	68 (70,8)	140 (71,42)
3-4	24 (24)	28 (29,2)	52 (26,5)

Tabela 7 Gradação da mucosite oral durante e ao término da radioterapia nos pacientes (n=96) avaliados prospectivamente (Parte 2)

Mucosite WHO	N (%)	
	Durante a radioterapia	Término da radioterapia
0	-	17 (17,7)
1	35 (36,5)	42 (43,8)
2	33 (34,4)	24 (25,0)
3	26 (27,0)	13 (13,5)
4	2 (2,1)	-

Entre os pacientes avaliados retrospectivamente (Parte 1), em associação aos casos severos de mucosite foram descritas outras complicações orais como xerostomia, alterações do paladar, odinofagia e infecções oportunistas. Dentre estas foi possível registrar a candidíase oral em 30 casos (30%). A avaliação prospectiva dos pacientes (Parte 2) possibilitou a identificação de xerostomia em 92, 7% dos casos, e disgeusia em 76%. Quanto às infecções oportunistas, o herpes labial recorrente

ocorreu em apenas 4,2% dos pacientes, sendo a candidíase oral observada em 66,7% dos casos e, significativamente associada à irritação ocasional da mucosa ($p=0,009$). Exposição ocasional da mucosa oral durante a radioterapia foi observada em 29,1% dos pacientes da Parte 2 deste estudo. Os irritantes ocasionais identificados nestes casos foram de natureza física, como traumas ocasionados pela mastigação de sólidos e, eventualmente durante a escovação dental. O consumo de alimentos condimentados, incluindo principalmente carnes e molhos; bem como, sucos ou frutas ácidas, particularmente abacaxi, laranja e uva, representam a maioria dos casos da irritação da mucosa pelo consumo de alimentos. Em adição, subjetivamente observou-se que pacientes responsáveis pelo preparo de sua própria refeição, quer por viver sozinhos ou por não terem assistência habitual de um acompanhante, sofreram em maior frequência a exposição da mucosa aos irritantes ocasionais referidos. Vale salientar que a irritação ocasional da mucosa foi significativamente correlacionada a alteração do paladar ($p=0,001$). Em 77 pacientes a odinofagia foi reportada, entretanto, a maioria dos pacientes referia a queixa antes do início da radioterapia, provavelmente relacionada ao tumor ou à cirurgia. As complicações orais associadas à mucosite são apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8 Complicações orais (efeitos, infecções oportunistas), irritação ocasional associadas à mucosite oral (Parte 2).

Complicações orais	n =96	100%
Xerostomia	89	92,7
Odinofagia	77	80,2
Disgeusia	73	76,0
Candidíase	64	66,7
Herpes labial recorrente	04	04,2
Irritação ocasional	28	29,1

A análise univariada identificou como significativa a associação das seguintes variáveis: sexo feminino e, pobre performance funcional ao início da radioterapia (Parte 1); e, história prévia de consumo associado de tabaco e álcool e, irritação ocasional da mucosa por trauma de natureza física ou alimentar (Parte 2). A candidíase oral foi significativamente correlacionada à mucosite severa tanto nos casos avaliados na série retrospectiva (Parte 1) quanto aos do grupo prospectivo de pacientes (Parte 2).

Tabela 9 Fatores associados ao risco de mucosite oral severa radioinduzida.

Variáveis	Pacientes sem mucosite severa	Pacientes com mucosite severa	p
Parte 1	76	24	
Sexo			
Masculino	68	15	
Feminino	8	9	0,004
Performance funcional	44	6	
ECOG PS grau1-2	25	14	0,008
ECOG PS grau 3			
Candidíase			
Sim	19	11	0,048
Não	57	13	
Parte 2	68	28	
Tabaco + Álcool			
Sim	42	25	0,006
Não	26	3	
Candidíase			
Sim	38	26	<0,0001
Não	30	2	
Irritação ocasional			
Sim	12	16	<0,0001
Não	56	12	

Subsequente à esta análise foi realizada a regressão logística múltipla, confirmando como fatores de risco independentes para a mucosite severa todas as variáveis significativas na análise univariada, exceto no caso da candidíase que manteve-se apenas na análise dos pacientes estudados prospectivamente (Parte 2). O modelo de regressão logística múltipla está descrito na Tabela 10.

Tabela 10 Fatores de risco independentes para mucosite oral severa radioinduzida

Variáveis	Categorias	OR	95% IC	p
Parte 1				
Sexo	Masculino	1,0	Ref	0,001
	Feminino	6,6	2,0-21,3	
ECOG PS	Grau 1-2	1,0	Ref	0,002
	Grau 3	5,0	1,5-15,7	
Parte 2				
Tabaco+álcool	Sim	5,5	1,4-22,6	0,017
	Não	1,0	Ref	
Candidíase	Sim	7,6	1,7-37,0	0,004
	Não	1,0	Ref	
Irritação ocasional	Sim	4,9	1,6-14,5	0,012
	Não	1,0	Ref	

OR=odds ratio; Ref = categoria de referência, IC= intervalo de confiança, p= Wald test

Uma análise de probabilidade foi realizada considerando as variáveis que foram identificadas como preditores de mucosite oral severa na avaliação da coorte prospectiva – Parte 2 (consumo combinado de tabaco e álcool, candidíase oral e irritação ocasional da mucosa). Observou-se que a presença de mais de um fator de risco aumenta a probabilidade para o

desenvolvimento da mucosite severa, sendo a candidíase o fator de maior impacto. Quando da combinação entre as três variáveis o risco aumenta em 72,4% e diminui para 1,3% quando não há presença de nenhum fator de risco (Tabela 9).

Tabela 11 Probabilidade para o desenvolvimento de mucosite oral severa radioinduzida.

Candidíase	Irritação ocasional	Fumo + Álcool	Probabilidade %
-	-	-	1,3
+	-	-	8,9
-	+	-	5,9
-	-	+	6,6
+	+	-	32,3
+	-	+	35,1
-	+	+	25,6
+	+	+	72,4
Ausência do fator preditivo =		-	
Presença do fator preditivo =		+	

6 DISCUSSÃO

A mucosite oral ocorre em 40% dos pacientes submetidos a quimioterapia, 80% dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea e em até 100% dos pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço (BERGER e KILROY 1997, SONIS et al. 1999). A morbidade da mucosite pode ser profunda, pois, a severidade pode culminar em ulceração confluyente, dor intensa, e conseqüente limitação da expressão verbal, deglutição e alimentação, levando à necessidade de interrupção do tratamento para restabelecimento clínico. Além de interferir de forma negativa sobre a qualidade de vida e custos do tratamento, a interrupção da radioterapia também pode determinar a redução do controle local do tumor e taxas de sobrevida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (PEREZ et al. 1997, WANG et al. 1996). Neste estudo 96% dos pacientes incluídos na série retrospectiva (Parte 1) apresentaram mucosite oral, observada em todos da coorte prospectiva (Parte 2), sendo este resultado similar ao descrito nos estudos relacionados a mucosite oral radioinduzida (CONSENSUS CONFERENCE 1989, CARL e EMRICH 1991, FOOTE et al. 1994, OKUNO et al. 1997, MAKKONEN et al. 1994, NICOLATOU et al. 1998, SUTHERLAND e BROWMAN 2001). Essa complicação pode ter conseqüências adversas sobre o prognóstico, devido a possibilidade de repopulação tumoral durante a interrupção, inclusive sugere-se que a dose por fração ou a dose total seja replanejada com acréscimo para compensar a falha do tratamento (WANG et al. 1996). Mucosite severa (WHO 3-4)

ocorreu em 24% dos pacientes do grupo retrospectivo (Parte 1) e em 29,1% dos pacientes avaliados prospectivamente (Parte 2). Todavia vale ressaltar que houve interrupção da radioterapia em todos os pacientes que tiveram mucosite severa na Parte 1 (24%), enquanto que na coorte prospectiva a interrupção ocorreu em apenas 1%, sendo significativa esta diferença. Possivelmente uma abordagem mais agressiva sobre a prevenção e o controle dos efeitos adversos radioinduzidos poderia ter controlado melhor os pacientes incluídos na primeira parte do estudo (1994). Durante esse período, o suporte nutricional não estava inserido na rotina dos pacientes irradiados, a intervenção com sonda nasogástrica era somente realizada quando o quadro de mucosite era severo, bem como, não havia um protocolo padronizado para abordagem das outras complicações orais radioinduzidas. Apesar das orientações recebidas sobre os cuidados orais prévios e durante o tratamento, a maioria dos pacientes não obedeceu a recomendação realizada sistematicamente, quer por fadiga ou indisposição. Ressaltamos ainda que um grande número de pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresenta baixa condição econômica e social, fato que, adicionado aos efeitos gerais e locais radioinduzidos pode influenciar adversamente sobre a aderência às medidas de suporte e tratamento do câncer (McDONOUGH et al. 1996, GARCIA e KOSMINSKY 1999).

A etiopatogenia da mucosite oral radioinduzida é melhor entendida quando considera-se a influência dos fatores relacionados ao tratamento. Tipo de radiação aplicada, aparelho utilizado, esquema de fracionamento,

dose diária e total de radiação, os portais de radiação, o volume e o sítio anatômico irradiado, são fatores diretamente implicados no desenvolvimento das reações agudas e tardias do tratamento. O avanço tecnológico permite na atualidade a utilização segura de planejamento que otimiza a dose terapêutica, e poupa de modo mais abrangente os tecidos normais circunjacentes ao tumor, sendo bem exemplificado pelo IMRT (MOHAN et al. 2000, CHAO et al. 2001). Radioterapia acelerada e associada a quimioterapia ajudam a melhorar a resposta terapêutica, porém causam elevação de toxicidade relacionada ao tratamento (PEREZ 1999). Em relação aos fatores associados ao câncer ou ao tratamento sistêmico, a estomatotoxicidade indireta é associada à malignidade hematológica que aumenta a morbidade aguda, aliada a quadros de plaquetopenia, neutropenia, e infecções. Alta morbidade também é determinada pelos transplantes de medula óssea, relacionada à doença de base e esquemas terapêuticos (WILKES 1998, SILVERMAN 1999, RAPOPORT et al. 1999, RARBER-DURLACHER 2000, KNOX et al 2000).

Mais de 50 substâncias têm sido propostas para profilaxia e/ou tratamento da mucosite oral radioinduzida, contudo, a avaliação dos resultados é limitada pela heterogeneidade de parâmetros que estimem a severidade da mucosite. A limitação funcional pela dor ocasionada pela mucosite severa é um dos atributos comuns aos escores utilizados, porém, não há consenso sobre esta questão (SONIS 1998, SONIS et al. 1999). Alguns sistemas vêm sendo propostos, todavia a divergência sobre o referencial de severidade continua a dificultar a elaboração de um escore

que atenda de modo prático e objetivo o estabelecimento do quadro sintomatológico apresentado pelo paciente. Por ser a mucosite oral radioinduzida um efeito adverso agudo e sítio específico, acreditamos que um escore que, além da limitação funcional pela dor e evidência clínica de lesões, inclua a correlação entre a intensidade da queixa do paciente com os achados clínicos, identifique sintomas prévios ao tratamento que possam estar exacerbados pela radiação ou que contribuam à evolução severa da mucosite e determinem a necessidade de interrupção com maior acurácia. Em suma os critérios de gradação são hábeis em indicar danos ou limitações funcionais, mas não exprimem com clareza a sintomatologia do que é mais importante para o paciente. Paralelamente, a maioria dos fatores atribuídos ao risco para o desenvolvimento da mucosite oral radioinduzida são fontes de estudos descritivos, obtidos de pesquisas que não foram desenhadas para a avaliação de riscos.

Em nosso estudo elaborado em duas seções, foram identificados como fatores independentes associados ao risco para desenvolvimento de mucosite oral severa as seguintes variáveis: Parte 1 – pobre performance status (ECOG grau 3) e sexo feminino; Parte 2 – uso combinado de fumo e álcool, irritação ocasional da mucosa durante o tratamento, e, candidíase oral associada à mucosite. O conhecimento do risco representado por estes fatores além de nos reportar a escolhas terapêuticas mais específicas também nos permite atuar preventivamente, uma vez que intervenções nutricionais podem atuar benéficamente sobre a performance status do paciente, da mesma forma a análise mais detalhada sobre alterações de

ordem fisiológica, hormonal ou comportamental podem auxiliar a abordagem de pacientes do sexo feminino. A história prévia do consumo associado do tabaco e álcool pode ter evidências da manutenção do hábito durante o tratamento, muitas vezes negado pelo paciente, mas passível de detecção, devendo ser incluída numa abordagem educativa.

Irritação ocasional da mucosa durante a radioterapia reforça a importância da avaliação sistemática do paciente, principalmente a análise de situações que podem ter relação com falta de assistência pessoal/familiar durante o tratamento, levando o paciente ao relaxamento de algumas observações importantes ao seu suporte, principalmente aquelas advindas da elaboração das refeições, bem como sobre a higiene oral.

A candidíase, reconhecidamente a infecção oportunista que invariavelmente estará associada a mucosite severa, pode e deve ser abordada preventivamente, bem como, adicionalmente medicação de uso local pode ser associada a um antifúngico sistêmico. O desenho deste estudo e a casuística avaliada nos permitiram identificar e estimar o risco para o desenvolvimento da mucosite oral severa de fatores relacionados ao paciente, trazendo além disto, um dado novo à literatura científica, o fato do sexo feminino ser um destes fatores. O achado foi surpreendente e posteriormente serão discutidas as hipóteses em que fundamentamos algumas possibilidades de explicação.

A severidade da mucosite é multifatorial, porém sua etiopatogenia é pobremente conhecida em relação aos fatores relacionados ao paciente e, de modo especial a razão pela qual pacientes de características

demográficas, clínicas e terapêuticas similares evoluem de modo diferente quanto a severidade dos efeitos adversos. Entre estes fatores o sítio anatômico, o estadiamento e a histologia do tumor; o estado de saúde geral do paciente, performance funcional, condição nutricional, comorbidades, idade e susceptibilidade individual, são aspectos freqüentemente descritos . Consumo de álcool e tabaco, pobre higiene oral, lesões orofaciais preexistentes são condições locais usualmente apontadas como predisponentes para a severidade da mucosite. Durante o tratamento, a exposição da mucosa oral ao uso de fumo e álcool, injúrias de natureza mecânica ou química, uso de próteses dentais removíveis dento-muco-suportáveis, alteração do microbiota oral, desequilíbrio quantitativo e qualitativo do fluxo salivar têm sido implicados no desenvolvimento da mucosite (TROWBRIDGE e CARL 1975, ROTWELL e SPEKTOR 1990, McMANUS et al. 1993, DOSE 1995, SCULLY e EPSTEIN 1996,).

Pobre performance funcional foi identificada como um dos fatores de risco independente para o desenvolvimento da mucosite oral severa neste estudo, no qual 39% dos pacientes apresentaram ECOG PS grau 3 ao início do tratamento. Pacientes com pobre performance funcional podem apresentar maior toxicidade aguda relacionada ao tratamento e mucosite severa (CARTER et al. 1999). Radioterapia convencional ou acelerada pode ser realizada com segurança em pacientes com bom estado funcional, incluindo pacientes idosos (OGUSHI et al. 1998, PIGNON et al. 1998, ALLAL et al. 2000, LINDEGAARD et al. 2000). Além disso, vale ressaltar que pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço comumente

apresentam baixo estado de saúde geral comparado à população normal. Esta condição pode resultar de vários fatores incluindo malnutrição, doenças associadas ao tabagismo e etilismo crônicos e nível socioeconômico. Diminuição adicional da performance do paciente é esperada durante o tratamento devido à morbidade (FUNK et al. 1997, MURRY et al. 1998, TERREL et al. 1999). Analogamente, malnutrição também é usualmente observada nestes casos. Pacientes com câncer de cabeça e pescoço têm história de perda de peso prévia ao tratamento, relacionada em grande parte ao sítio anatômico do tumor primário que, pelo volume e comprometimento funcional ou dor, podem impedir o paciente de mastigar ou deglutir os alimentos. Quando tumores avançados de cabeça e pescoço são abordados cirurgicamente a ressecção oncológica é ampla e o defeito resultante também pode limitar temporária ou definitivamente a condição de alimentação por via oral dos pacientes, determinando perda de peso adicional (WOOD et al 1989, SOUBA 1997, MENDES e BAXTER 1999). É possível que o pobre estado funcional dos pacientes na série retrospectiva tenha uma estreita ligação com a carência e a falta do suporte nutricional sistemático. Esta hipótese fundamenta-se no fato que, na coorte prospectiva (Parte 2), quando todos os pacientes foram assistidos previamente e durante toda a radioterapia, a história de perda de peso não teve significância, mesmo sabendo que todos tinham sofrido perda ponderal anterior ao tratamento e, de modo marcante nos casos submetidos à cirurgia. Ressaltamos ainda que as intervenções nutricionais foram sobretudo indicadas com o intuito preventivo, objetivando controlar a perda ponderal e

adequar a dieta de cada paciente às suas necessidades individuais. O estado funcional destes pacientes esteve satisfatório na maioria dos casos, mantendo-se estável até o término da radioterapia.

A malnutrição tem sido reconhecida como um indicador de pobre prognóstico de morbidade e mortalidade relacionado ao tratamento oncológico. De 30 a 50% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço apresentam malnutrição ao diagnóstico (STRONG et al. 1995). Complicações pós operatórias ou limitações funcionais devido à cirurgia podem limitar a ingestão oral. A radioterapia pode interferir severamente sobre a alimentação por causa da mucosite, xerostomia, perda de paladar e trismo (COLLINS et al. 1999). Pacientes com bom estado nutricional respondem melhor à terapia oncológica, bem como, perda de peso corpóreo está associada com pobre resposta ao tratamento (van BOKHORST-de van der SCHUEREN et al. 1999). Neste estudo, todos os pacientes receberam orientação nutricional antes e semanalmente durante a radioterapia. Também se observou que dentro de um período de até seis meses anteriores à radioterapia 36,5% dos pacientes tiveram perda de peso corpóreo igual ou maior a 10% e, durante o tratamento apenas 18,8% desenvolveram este percentual de perda. Possivelmente, pela homogeneidade do grupo estudado e pelo controle nutricional sistemático desde o período anterior ao tratamento, não houve influência do estado nutricional sobre a ocorrência da mucosite oral severa. Quanto ao diagnóstico nutricional do paciente com câncer, até o presente nenhum instrumento foi especificamente desenvolvido em oncologia. Os parâmetros

antropométricos utilizados são aplicados considerando indicadores de normalidade clínica, bem como, não há métodos de avaliação uniformemente aplicados. A perda de peso ainda é um dos fatores prognósticos de maior impacto na mortalidade e morbidade do paciente oncológico. Atualmente a intervenção profilática com gastrostomias percutâneas tem sido indicada pela eficácia em melhorar a performance funcional do paciente, evitar a perda acentuada de peso durante a radioterapia em cabeça e pescoço, reduzindo também as interrupções não planejadas do tratamento (LEE et al. 1998, MEKHAIL et al. 2001).

Sexo feminino como um fator de risco independente para mucosite oral severa foi um achado surpreendente e novo na literatura científica. Até o presente não há uma explicação clara sobre este resultado, mas, algumas considerações podem ser feitas. Neste estudo, todas as pacientes que desenvolveram mucosite severa eram pós-menopausadas (média de idade de 67,2 anos). Pode-se especular que uma menor tolerância à irradiação ou maior exacerbação da reação mucosa ocorra em consequência de fatores locais incluindo a taxa de renovação dos tecidos e/ou alterações do fluxo salivar (LAINE et al. 1996, LEIMOLA-VIRTANEN et al. 1997, LEIMOLA-VIRTANEN et al. 2000). Estas condições podem resultar de alterações hormonais, que concorrem sistematicamente e tornam a mucosa mais susceptível a tais efeitos. Desconforto oral da menopausa pode estar associado à redução de nível de estrógeno nesse período. Pacientes pós-menopausadas submetidas à terapia de reposição hormonal apresentam melhora de queixas subjetivas relacionadas ao desconforto oral, porém

ainda há controvérsias sobre esta questão (PISANTY et al. 1975, WARDROP et al. 1989, VOLPE et al. 1990, FORABOSCO et al. 1992). A prevalência de desconforto oral em mulheres peri ou pós menopausadas é elevada, e, fatores psicogênicos também podem ter um importante papel nestes casos (BEM-ARYEH et al. 1996). Além disso, o estado menopausal foi observado como um fator significativo em relação à severidade de reações agudas radioinduzidas de pele (TURESSON et al. 1996). Uma analogia pode ser estabelecida com a Síndrome de "*Burning Mouth*" (BMS), um distúrbio da dor de alta prevalência em mulheres pós-menopausadas (TORNE e FRICTON 1992, MARESKY et al. 1993). Estima-se que as mulheres são sete vezes mais afetadas que os homens (LAMEY e LAMB 1994, LAMEY et al. 2001). A condição é caracterizada por queixas de dor, ardência, queimação e alteração do paladar, sem uma patologia evidente. Vários fatores são sugeridos para a etiopatogênese da BMS, incluindo xerostomia devido a radiação (TORNE e FRICTON 1992). Alterações do nível de zinco também podem estar associados a BMS (MARAGOU e IVANY 1991). Infecções por fusospiroquetas e candidíase oral subclínica em conjunção com hipossalivação podem induzir glossodinia (KATZ et al. 1986, OSAKI et al. 2000). BMS pode representar uma forma de neuropatia (FEMIANO et al. 2000) e pacientes com esta síndrome podem ter um distúrbio de vasoreatividade na mucosa oral (HECKMAN et al. 2001). Talvez os mesmos fatores associados ao desconforto oral da menopausa ou BMS tenham ocorrido em algumas de nossas pacientes, tornando mais severa as reações agudas da mucosa oral. Todavia, face à complexidade do

tratamento do câncer, queixas orais inespecíficas podem ter sido consideradas somente como parte da sintomatologia tumoral ou dos efeitos adversos relacionados ao tratamento e queixas pré-existentes de desconforto oral da menopausa ou BMS podem ter sido subestimadas.

Adicionalmente, ainda com relação sobre o sexo feminino como um fator independente de risco para mucosite oral severa, comentários sobre diferenças na percepção da dor entre homens e mulheres também são importantes. Subjetivamente, analisamos a evolução dessas mulheres desde o início do tratamento oncológico, incluindo a cirurgia. Foi observado que pacientes do sexo feminino solicitaram mais analgésicos, e, queixaram-se mais de sintomas dolorosos que os pacientes do sexo masculino submetidos a tratamento similar. Diferenças entre os sexos quanto a dor orofacial têm sido encontradas entre pacientes idosos. Consistente estudo epidemiológico demonstrou que mulheres reportam mais dores articulares e ósseas que os homens (RILEY et al. 1998). Mulheres apresentam algumas diferenças em padrão de dor dental e de doenças orais. Distúrbios de dor oral como artromialgia facial, e BMS são comuns em mulheres, especialmente nas pós-menopausadas (ZAKRZEWSKA 1996). Resultados sobre o efeito de dor experimental indicaram que os homens reportam significativamente quantidade menor de queixas de dor que as mulheres (LEVINE e De SIMONE 1991, KEOGH et al. 2000). Estado hormonal e psicogênico podem influenciar o limiar de tolerância à dor (RAO et al. 1987, ROBIN et al. 1987). Uma extensiva revisão apresentou alguns aspectos importantes sobre a percepção da dor entre homens e mulheres. As mulheres experimentam

uma maior variedade de dores recorrentes que os homens, bem como as mulheres referem níveis mais intensos de dor e de maior duração que pacientes do sexo masculino. Além disso, mulheres tendem a referir mais dores localizadas e mais problemas somáticos (UNRUH 1996, UNRUH et al. 1999). A análise indutiva de dados existentes apresenta mais similaridades que diferenças sobre a experiência da dor entre mulheres e homens; uma importante diferença na produção da sensação de dor é então sugerida pela análise dedutiva (BERKLEY 1997). Padrões de comportamento de mulheres e homens têm tido um importante papel sobre a queixa de dor. Foi sugerido que a comunicação da dor pode ser influenciada pelo contexto social (LEVINE e De SIMONE 1991).

Recentes estudos de qualidade de vida demonstraram que pacientes do sexo feminino com câncer de cabeça e pescoço, referem mais sintomas, pobre estado funcional e mais sintomas depressivos. Especialmente, pacientes do sexo feminino com câncer avançado e submetidas à radioterapia adjuvante apresentam um pior resultado funcional e mais sintomatologia (de GRAEFF et al 2000, de GRAEFF et al. 2000b). No nosso estudo prospectivo (Parte 2), o sexo feminino não foi associado com o desenvolvimento de mucosite severa, porém, as mulheres desse grupo incluíam várias faixas etárias mas jovens e, a maioria que estava em fase de menopausa realizava reposição hormonal. Quanto às queixas de dor associadas à mucosite, em alguns casos a evidência clínica objetiva da mucosa oral não correspondia a intensidade da queixa referida pelas mulheres. Com o suporte clínico, estomatológico e nutricional

sistematicamente oferecido, foi possível o controle adequado dos casos e nenhuma paciente chegou a interromper o tratamento por mucosite severa. É certo que todas as explicações sobre sexo feminino com o fator de risco para mucosite severa são absolutamente especulativas e desta forma, pesquisas descritivas e analíticas com um maior número de pacientes devem ser realizadas para a avaliação destas hipóteses.

A candidíase oral foi significativamente associada à mucosite oral severa radioinduzida na análise univariada da Parte 1 deste estudo e, como fator de risco independente para mucosite severa na coorte prospectiva (Parte 2). Xerostomia, odinofagia, disgeusia, herpes labial recorrente e irritação ocasional da mucosa e manutenção do tabagismo e etilismo durante a radioterapia foram analisados apenas na Parte 2. Além da candidíase foram identificados como fatores de risco independentes associados a mucosite oral severa radioinduzida, história prévia de consumo em combinação de fumo e álcool e, irritação ocasional da mucosa. Xerostomia, odinofagia e disgeusia serão abordadas antes de discutirmos especificamente os fatores de risco identificados na Parte 2, pois a interpretação dos resultados e impressão clínica sobre o desenvolvimento dessas complicações subsidiam a avaliação e intervenção quanto aos efeitos agudos orais manifestos em pacientes irradiados.

A xerostomia foi a complicação de maior prevalência, desenvolvida por 92.7% dos pacientes. Um total de 91.7% dos nossos pacientes foram submetidos à radioterapia adjuvante à cirurgia. O esvaziamento do pescoço geralmente inclui como parte da peça operatória a glândula submandibular,

uni ou bilateralmente dependendo do estadiamento tumoral. Desta maneira, o paciente pode apresentar alterações quantitativas e qualitativas do fluxo salivar mesmo antes de ser irradiado. Estudos prospectivos relativos à xerostomia ocasionada pela remoção cirúrgica da glândula submandibular por esvaziamento do pescoço, bem como por cálculo salivar, demonstraram resultados significativos quanto a redução do fluxo salivar (JACOB et al 1996, CUNNING et al 1998). Em recente estudo observou-se uma redução significativa da xerostomia radioinduzida com a transferência cirúrgica da glândula submandibular para a região anterior da mandíbula. Assim, poupando o tecido glandular normal dos efeitos da radiação, uma vez que a glândula neste reposicionamento pode ficar fora do portal de radiação (JHA et al 2000). Estas considerações devem ser melhor investigadas no sentido de desenvolver e aprimorar métodos diagnósticos, preventivos e terapêuticos para xerostomia. Em nosso estudo não foi estabelecida correlação significativa entre a hipossalivação radioinduzida e a presença de mucosite severa.

A odinofagia também foi observada em um grande número de pacientes (80,2%), porém sem influência sobre a evolução severa da mucosite. Mesmo constituindo uma queixa comum dos pacientes irradiados, particularmente por câncer de boca e orofaringe, alguns pacientes apresentam odinofagia antes do início do tratamento, agravada durante a radioterapia. Nestes casos pode haver um fator causal preexistente como a própria cirurgia, possível trauma pelo uso prolongado da sonda nasogástrica entre outros.

Dos pacientes estudados, 76% apresentaram alteração do paladar durante a radioterapia, mas não houve correlação entre esta complicação e a mucosite severa. Atribui-se à atrofia das papilas gustativas a principal causa da disgeusia, que pode ser agravada pela xerostomia através da diminuição do contato físico entre os alimentos e o dorso da língua (BERGER e KILROY 1997). Do ponto de vista anatômico vale ressaltar que pacientes glossectomizados devem apresentar esta queixa por razões funcionais, contudo não analisamos esta questão neste estudo. Foi observada uma grande diversidade em relação à percepção deste efeito por parte dos pacientes, alguns dos quais indevidamente consumiram sucos e frutas ácidas. A maioria destes pacientes referiu que, ao consumir estes alimentos sentiram dor ou ardência, porém não perceberam a acidez.

Apenas 4,2% dos pacientes apresentou herpes labial recorrente, receberam tratamento convencional e evoluíram de modo esperado. Este resultado está de acordo com a literatura, uma vez que infecções herpéticas são incomuns em pacientes irradiados em cabeça e pescoço, sendo freqüente complicação em regimes de quimioterapia, em especial nos casos de malignidades hematológicas (CONSENSUS CONFERENCE 1989).

A candidíase oral é a infecção oportunista de maior prevalência no paciente irradiado em cabeça e pescoço. Uma série de fatores como a doença de base, comorbidades, estado geral, alimentação, higiene oral e uso de prótese dentária removível, uso de medicamentos, xerostomia, têm sido relacionados à etiopatogênese da candidíase oral (EPSTEIN et al. 1993). A radioterapia promove uma alteração seletiva da microflora oral

havendo um significativo aumento da colonização por *Candida* durante o tratamento (RAMIREZ-AMADOR et al. 1997, SONIS 1998). Em estudo realizado com pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço observou-se que a colonização por *Candida* foi significativamente maior em pacientes do sexo feminino, resultado este que causou surpresa (SILVERMAN et al. 1984). Em outro estudo, o emprego de um anti-fúngico profilaticamente foi capaz de reduzir, significativamente, a frequência das interrupções do tratamento (MUCKE et al. 1998). A correlação observada em nosso estudo entre a candidíase associada à mucosite e sua evolução severa reforça a importância do controle desta infecção, principalmente porque sua expressão clínica se assemelha à uma das fases da própria mucosite. Este resultado sugere que devemos atuar com o maior rigor possível quanto ao controle desta infecção durante a radioterapia.

Nesta pesquisa a exposição prévia de modo crônico ao tabaco e álcool, e a exposição a irritantes orais ocasionais (mecânicas / alimentares) foram identificadas como fatores preditivos para mucosite oral severa. A história do consumo associado de tabaco e álcool tem sido amplamente discutida como fator de risco para o desenvolvimento de lesões cancerizáveis e do próprio câncer oral (STRONG et al. 1995). A alteração estrutural e molecular da mucosa de indivíduos tabagistas e etilistas interferem sobre o mecanismo de defesa e sua capacidade de regeneração. A radiação reduz a velocidade de regeneração, por causa da morte celular decorrente de dano direto ao DNA celular, por apoptose ou pela quebra de radicais livres (GRANT e LIN 1997). Sobrepondo-se às alterações prévias

relacionadas ao consumo de tabaco e álcool, é esperado que a mucosite possa cursar com uma evolução severa nestes casos. Pesquisamos sobre o consumo de fumo e álcool em vigência do tratamento, contudo apenas 4.2% do pacientes afirmaram a continuidade do hábito, ressaltando haver redução na quantidade do consumo. Em vários casos de negação a esta pergunta sobre tabagismo e etilismo durante o tratamento os pacientes apresentaram indícios contrários à sua resposta, sendo comum perceber ao exame clínico odor e hálito inerentes aos referidos hábitos.

A exposição a irritantes orais ocasionais à mucosa irradiada também foi indicada como fator preditivo para mucosite oral severa em nossos pacientes. O consumo de frutas e sucos ácidos e o uso de próteses dentárias removíveis foram os irritantes orais claramente identificados. Subjetivamente observamos que o consumo de frutas e sucos ácidos foi maior por parte dos pacientes do sexo masculino, sem acompanhante definido ou que moravam sozinhos. O uso de próteses dentárias removíveis foi verificado principalmente em pacientes do sexo feminino e pacientes em atividades profissionais que exijam contato com o público. Estes últimos queixaram-se da dificuldade em desempenhar suas atividades com a restrição ao uso da prótese dentária, mesmo quando restritas ao ambiente domiciliar. O risco identificado para desenvolvimento da mucosite severa relacionado a exposição dos pacientes a irritantes da mucosa oral, sejam eles crônicos (tabaco e álcool) ou ocasionais (alimentares e mecânicos), reforça a necessidade de intervenções educacionais aos pacientes,

familiares e acompanhantes. Estratégias assistenciais a pacientes que não têm acompanhante ou moram sozinhos também devem ser consideradas.

Nesta pesquisa observamos que a probabilidade do paciente desenvolver mucosite oral severa radioinduzida aumenta com a associação entre os fatores preditivos: história de consumo associado de fumo e álcool; exposição a irritantes orais ocasionais (alimentares e mecânicos); e, candidíase oral associada a mucosite. Dentre todos a candidíase apresentou-se como o de maior impacto. Seu percentual de risco é o maior entre os demais fatores preditivos, como também ao observar a associação entre os fatores sem a inclusão da candidíase o risco cai de 72.4% para 25.6%. Esta probabilidade nos sugere que a intervenção profilática da candidíase em pacientes submetidos à radioterapia e a administração de um antifúngico de ação sistêmica (via oral) adicionado ao uso tópico, em casos de candidíase associada à mucosite moderada (grau 2 WHO), possa reduzir o risco para evolução severa da mucosite. Esta hipótese precisa ser investigada, principalmente pelo fato de não haver consenso sobre a profilaxia de candidíase em pacientes irradiados.

Tenham, além disso, respeito pelas outras criaturas, animadas e inanimadas, que “do Altíssimo recebem significação” e procurem, com afinho, passar da tentação do aproveitamento para o conceito franciscano da Fraternidade Universal.

Regra e Vida 18, OFS.

7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que:

Quanto à análise da série retrospectiva - Parte 1,

- Pobre performance funcional (ECOG PS 3) ao início do tratamento e pacientes do sexo feminino apresentam risco elevado para o desenvolvimento de mucosite oral severa.

Quanto à análise da série prospectiva - Parte 2

- A mucosite é inevitável quando a cavidade oral for irradiada;
- A prevenção e o controle das complicações orais agudas, juntamente ao suporte nutricional pode controlar os casos severos de mucosite e, significativamente, reduzir a frequência da interrupção da radioterapia pela toxicidade aguda da mucosa oral;
- História prévia de consumo combinado de tabaco e álcool, irritantes orais ocasionais durante a radioterapia (físicos e alimentares), e, candidíase oral associada à mucosite são fatores de risco independentes para a mucosite oral severa;

- O risco para o desenvolvimento da mucosite severa aumenta em proporção direta pela associação entre os fatores preditivos, sendo dentre estes a candidíase o de maior impacto.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allal AS, Maire D, Becker M, Dulguerov P. Feasibility and early results of accelerated radiotherapy for head and neck carcinoma in the elderly. **Cancer** 2000; 88:648-52.

Ang KK. Fractionation effects in clinical practice. In: Label SA, Philips TL, editors. **Textbook of radiation oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998. p.21-6.

Archibald D, Lochart PB, Sonis ST, et al. Oral complications of multimodality therapy for advanced squamous cell carcinoma of head and neck. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1986; 61:139-41.

Baker G, Loftus L, Cudday P, Baker B. The effects of sucralfate suspension and diphenhydramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy-induced mucositis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1991; 71:288-93.

Bem-Aryeh H, Gottlieb I, Ish-Shalom S, David A, Szargel H, Laufer D. Oral complaints related to menopause. **Maturitas** 1996, 24:185-9.

Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. **Support Care Cancer**. 1999;7:244-52.

Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles & practice of oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.2714-25.

Berkley KJ. Sex differences in pain. **Behav Brain Sci** 1997; 20:371-80.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2001.

Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. **Eur J Cancer** 1996; 32A :1135-41.

Campos-Filho N, Franco EL. A microcomputer program for multiple logistic regression by unconditional and conditional maximum likelihood methods. **Am J Epidemiol** 1989; 129:439-44.

Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. **J Prosthet Dent** 1991; 66:361-9.

Carter DL, Herbert ME, Smink K, Leopold KA, Clough RL, Britzel DM. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. **Head Neck** 1999; 21:760-66.

Chao KSC, Deasy JO, Markman J, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head and neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 49:907-16.

Christensen ME, Hansen HS, Poulsen SS, Bretlau P, Nexø E. Immunohistochemical and quantitative changes in salivary EGF, amylase and haptocorrin following radiotherapy for oral cancer. **Acta Otolaryngol (Stockh)** 1996; 116:137-43.

Collins MM, Wight RG, Partridge G. Nutritional consequences of radiotherapy in early laryngeal carcinoma. **Ann R Coll Surg Engl** 1999; 81:376-81.

Consensus Conference. Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention and treatment. National Institutes of Health. **Conn Med** 1989; 53:595-601.

Coutard H. Rotentgen therapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx and larynx from 1920 to 1926. **Am J Roentgenol** 1932; 28:313-31.

Cunning DM, Lipke N, Wax MK. Significance of unilateral submandibular gland excision on salivary flow in noncancer patients. **Laryngoscope** 1998; 108:812-5.

de Graeff A, de Leeuw RJ, Ros WJG, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. **Head Neck** 2000a; 22:398-407.

de Graeff A, de Leeuw RJ, Ros WJG, Hordijk GJ, Blijhema GH, Winnubst JA. Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. **Laryngoscope** 2000b; 110:98-106.

Deham JW, Peters LJ, Johansen J, et al. Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients with head and neck cancer? **Radiother Oncol** 1999; 52:157-64.

Dib LL, Gonçalves RCC, Kowalski LP, Salvajoli JV. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. **Rev APCD** 2000; 54:391-6.

Dood MJ, Miaskowski C, Shiba GH, et al. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. **Cancer Invest** 1999; 17:278-84.

Dose AM. The symptom experience of mucositis, stomatitis, and xerostomia. **Semin Oncol Nurs** 1995;11:248-55.

Dumbrique HB, Sandow PL, Nguyen KHT, Humphreys-Beher, MG. Salivary epidermal growth factor levels decrease in patients receiving radiation therapy to the head and neck. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2000; 89:710-6.

Emami B. Oral cavity. In: Perez CA, Brady LW, editors. **Principles and practice of radiation oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.981-1002.

Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, Mohamed JH, Spinelli JJ. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: a controlled study with benzydamine hydrochloride rinse. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1989; 16:1571-5.

Epstein JB, Freilich M, Le ND. Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. **Oral Med Oral Surg Oral Pathol** 1993; 76:169-74.

Epstein JB, Wong FLW. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1994; 28:693-8.

Epstein JB, Chin EA, Jacobson JJ, Rishiraj B, Le N. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1998; 86:286-92.

Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1999; 88:273-6.

Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. **Cancer** 2000; 89:2258-65.

Etiz D, Erkal HS, Serin M, et al. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. **Oral Oncol** 2000; 36:116-20.

Femiano F, Gombos F, Scully C, Busciolano M, De Luca P. Burning mouth syndrome (BMS): controlled open trial of the efficacy of alpha-lipoic acid (thioctic acid) on symptomatology. **Oral Dis** 2000;6:274-7.

Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. **J Clin Oncol** 1994; 12:2630-3.

Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in post menopausal women with oral discomfort. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1992; 73:570-4.

Franzen L, Henricksson R, Littbrand B, Zackrisson B. Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region. **Acta Oncol** 1995; 34:219-23.

Funk GF, Karnell LH, Dawson CJ, et al. Baseline and post-treatment assessment of the general health status of head and neck cancer patients compared with United States population norms. **Head Neck** 1997; 19:675-83.

Garcia I, Kosminsky FC. Aspectos psicossociais do paciente em radioterapia. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL, editores. **Radioterapia em oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p.268-73.

Grant S, Lin PS. Radioprotectors. In: Bertino JR. **Encyclopedia of cancer**. San Diego: Academic Press; 1997. p.1459-70.

Greenberg MA, Cohen SG, McKittrick JC, Cassileth PA. The oral flora as a source of septcemia in patients with acute leukemia. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1982; 53:32-6.

Heckman SM, Heckman JG, Hilz MJ, et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. **Pain** 2001; 90:281-6.

Hensley ML, Schutter LM, Lindey C, et al. American society of clinical oncology: clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectans. **J Clin Oncol** 1999; 17:3333-55.

Henson BS, Inglehartn MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. **Oral Oncol** 2001; 37:84-93.

Holmes S. The oral complications of specific anticancer therapy. **Int J Nurs Stud** 1991; 28:343-60.

Huang EY, Leung SW, Wang C, Chen HC, Sun LM, Hisiung CY. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46:535-9.

International Commission on Radiation Units and Measurements:
prescribing, recording and reporting photon beam therapy: ICRU Report 50.

Bethesda, MD, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.

Jacob RF, Weber RS, King GE. Whole salivary flow rates following submandibular gland resection. **Head Neck** 1996; 18:242-7.

Jha N, Seikaly H, McGaw T, Coulter L. Submandibular salivary gland transfer prevents radiation-induced xerostomia. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46:7-11.

Kannan V, Bapsy PP, Anantha N, et al. Efficacy and safety of granulocyte macrofage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 37:1005-10.

Karthaus M, Rosental C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis – are there new strategies? **Bone Marrow Transplant** 1999; 24:1095-108.

Katz J, Benoliel R, Leviner E. Burning mouth sensation associated with fusospirochetal infection in edentulous patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1986; 62:152-4.

Keogh E, Hatton K, Ellery D. Avoidance versus focused attention and the perception of pain: differential effects for men and women. **Pain** 2000; 85:225-30.

Knox JJ, Puziunas ALV, Feld R. Chemotherapy –induced oral mucositis, prevention and management. **Drugs Aging** 2000; 17:257-67.

Kowalski LP, Franco EL, Torloni H, et al. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumour, the patient and health professionals. **Eur J Cancer B Oral Oncol** 1994; 30B:167-73

Laine M, Leimola-Virtanen R. Effect of hormone replacement therapy on salivary flow rate, buffer effect and pH in perimenopausal and postmenopausal women. **Arch Oral Biol** 1996; 41:91-6.

Lamey PJ, Lamb AB. Lip component of burning mouth syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1994; 78:590-3.

Lamey PJ, Murray BM, Eddie AS, Freeman RE. The secretion of parotid saliva as stimulated by 10% citric acid is not related to precipitating factors in burning mouth syndrome. **J Oral Pathol Med** 2001; 30:121-4.

Lee JH, Machtay M, Unger LD, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck.

Arch Otolaryngol Head Neck 1998; 124:871-5.

Leimola-Virtanen R, Pennanen R, Syrjänen K, Syrjänen S. Estrogen response in buccal mucosa – a cytological and immunohistological assay.

Maturitas 1997; 27:41-5.

Leimola-Virtanen R, Salo T, Tikkanen S, Pulkkinen J, Syrjänen S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. **Maturitas**

2000; 36:131-7.

Lesko LM. Psychologic issues. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles & practice of oncology**. 5th ed. Philadelphia:

Lippincott-Raven; 1997. p.2879-91.

Levine FM, De Simone LL. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. **Pain** 1991; 44:69-72.

Lindgaard JC, Thranov IR, Engelholm SA. Radiotherapy in the management of cervical cancer in elderly patients. **Radiother Oncol** 2000; 56:9-15.

Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Math D, Kalus-Rüdeger TL. The influence of the number of fractions and overall treatment time on control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1983; 9:321-8.

Makkonen TA, Boström P, Vilja P, Joensuu H. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: a placebo-controlled double-blind randomized study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1994; 30:177-82.

Makkonen TA, Minn H, Jekunen A, Vilja P, Tuominen J, Joensuu H. Granulocyte macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46:525-34.

Maragou P, Ivany L. Serum zinc levels in patients with burning mouth syndrome. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1991; 71:447-50.

Maresky LS, van der Bijl P, Gird I. Burning mouth syndrome: evaluation of multiple variables among 85 patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1993; 75:303-7.

Martin MV. Irradiation mucositis: a reappraisal. **Eur J Cancer B Oral Oncol** 1993; 29B:1-2.

Mascarin M, Franchin G, Minatel E, et al. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck patients treated with hyperfractionated radiotherapy. **Oral Oncol** 1999; 35:203-8.

Matejka M, Nell A, Kement G, et al. Local benefit of prostaglandin E2 in radiochemotherapy-induced oral mucositis. **Br J Oral Maxillofac Surg** 1990; 28:89-91.

McCarthy GM, Skillings JR. Orofacial complications of chemotherapy for breast cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1992;74:1 72-8.

McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with oral mucositis in cancer patients receiving 5-fluororacil. **Oral Oncol** 1998; 34:484-90.

McDonough EM, Boyd JH, Varvares MA, Mavaes MD. Relationship between psychological status and compliance in a sample of patients treated for cancer of the head and neck. **Head Neck** 1996; 18:269-76.

McManus LM, Ostrom KK, Lear C, et al. Radiation-induced increased platelet-activating factor activity in mixed saliva. **Lab Invest** 1993; 68:118-24.

Mekhail TM, Aldestein DJ, Rybicki LA, Larto MA, Saxton JP, Lavertu P.

Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma. **Cancer** 2001; 91:1785-90.

Mendes CCT, Baxter YC. Acompanhamento nutricional de pacientes com câncer em radioterapia. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL, editores.

Radioterapia em oncologia. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p.237-55.

Metha MP. Amifostine and combined-modality therapeutic approaches.

Semin Radiat Oncol 1999; 26 Suppl 7:95-101.

Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer.

Cancer 1981; 47:207-14.

Mills EED. The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. **Br J Cancer** 1988; 57:416-7.

Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2000; 46:619-30.

Mose S, Adamietz IA, Saran F, et al. Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy-induced oral mucositis? **Am J Clin Oncol** 1997; 20:407-11.

Mücke R, Kaben U, Libera T, et al. Fluconazole prophylaxis in patients with head and neck tumors undergoing radiation and radiochemotherapy. **Mycoses** 1998; 41:421-3.

Murry T, Madasu R, Martin A, Robins T. Acute and chronic changes in swallowing and quality of life following intraarterial chemoradiation for organ preservation in patients with advanced head and neck cancer. **Head Neck** 1998; 20:31-7.

Nicolatou O, Sotiroupolou-Lontou A, Skarlatos J, Kyprianou K, Koltsi G, Dardoufas K. A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during x-radiation therapy: a preliminary report. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998, 42:551-6.

Ogushi M, Ikeda H, Watanabe T, et al. Experience of 23 patients \geq 90 years of age treated with radiation therapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1998; 41:407-13.

Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL, et al. A randomized trial of a non absorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation-induced mucositis. **Cancer** 1997; 79:2193-9.

Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E, Kimura T. Candidiasis may induce glossodynia without objective manifestation. **Am J Med Sci** 2000; 319:100-5.

Parsons JT, Bova FJ, Million RR. A re-evaluation of split-course technique for squamous cell carcinoma of the head and neck. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1980; 6:1645-52.

Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason, Jordan RKC. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol** 1998; 34:63-71.

Perez CA, Brady LW, Roti Roti JL. Overview. In: Perez CA, Brady LW, editors. **Principles and practice of radiation oncology**. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.1-80.

Perez CA. Perspectivas futuras em radioterapia. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL, editores. **Radioterapia em oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999. p.19-34.

Peterson DE, D'Ambrosio JA. Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of nonsurgical cancer therapies. **Dent Clin North Am** 1992; 36:945-66.

Pignon T, Gregor A, Koning CS, Roussel A, Glabbeke MV, Scalliet P. Age as no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. **Radiother Oncol** 1998; 46:239-48.

Pisanty S, Rafaely B, Polishuk WZ. The effect of steroid hormones on buccal mucosa of menopausal women. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1975; 40:346-53.

Pleová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis; a review. **Oral Oncol** 1999; 35:453-70.

Pretnar J, Glazar Dlakar U, Modic M, Klinica H. Prostaglandin E2 in the treatment of oral mucositis due to radiochemotherapy in patients with haematological malignancies. **Bone Marrow Transplant** 1989; 4 Suppl 3:106.

Raber-Durlacher JE. Current practices for management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer** 1999; 7:71-4.

Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. **Support Care Cancer** 2000; 8: 366-71.

Rahn R, Adamietz IA, Boettcher HD, Schaefer V, Reimer K, Fleischer W. Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy. **Dermatology** 1997; 195 Suppl 2:57-61.

Ramirez-Amador V, Silverman Jr S, 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 Oral Radiol Endod** 1997; 84:149-53.

Rao SS, Raganekar AG, Saifi AQ. Pain threshold in relation to sex hormones. **Indian J Physiol Pharmacol** 1987; 31:250-4.

Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. **J Clin Oncol** 1999; 17: 2446-53.

Riley III JL, Gilbert GH, Heft MW. Orofacial pain symptom prevalence: selective Sex differences in the elderly? **Pain** 1998; 76:97-104.

Robin O, Vinard H, Vernet-Maury E, Saumet JL. Influence of sex on pain threshold and tolerance. **Funct Neurol** 1987; 2:173-9.

Rothwell BR, Specktor WS. Palliation of radiation-related mucositis. **Spec Care Dentist** 1990; 10:21-5.

Salvajoli JV, Maia MAC, Novaes PERS. Câncer de cabeça e pescoço. . In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL, editores. **Radioterapia em oncologia**. Rio de Janeiro: MEDSI; 1999.p. 335-8

Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. **Eur J Cancer B Oral Oncol** 1996; 32B:281-92.

Shah JP, Lydiatt W. Treatment of cancer of the head and neck. **CA Cancer J Clin** 1995; 45:352-68.

Sidransky D. Cancer of the head and neck. In: DeVita Jr VT, Hellman .S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles & practice of oncology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.735-847.

Silverman Jr S, Luangiarmekorm, Greenspan JM. Occurrence of oral Candida in irradiated head and neck cancer. **J Oral Med** 1984; 39:194-6.

Silverman Jr S. Oral cancer: complications of therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1999; 88:122-6.

Skaladowski K, Law MG, Maciejewski B, Steel GG. Planned and unplanned gaps in radiotherapy: the importance of gap position and gap duration. **Radiother Oncol** 1994; 30:109-20.

Sobin LH, Wittekind Ch. **TNM: classificação dos tumores malignos**. 5 ed. Rio de Janeiro: INCA; 1997. p.19-51: Tumores da cabeça e pescoço.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol** 1998; 34:39-43.

Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Cancer** 1999; 85:2103-13.

Souba WW. Nutritional support. In: DeVita Jr VT, Hellman .S, Rosenberg SA, editors. **Cancer: principles & practice of oncology**. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 2846-56.

Spijkervet FKL, van Saene HKF, Panders AK, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1989; 67:154-61.

Strong EW, Kasdorf H, Henk JM. Squamous cell carcinoma of the head and neck. In: Hermanek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, editors. **Prognostic factors in cancer**. New York: Springer-Verlag; 1995. p.12-22.

Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2001; 49:917-30.

Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. **Br J Cancer**. 1996; 74: 312-7.

Terrel JE, Nanavati K, Esclamado RM, Bradford CR, Wolf GT. Health impact of head and neck cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg** 1999; 120:852-9.

Torne LPM, Friction JR. Burning mouth syndrome: clinical review and proposed clinical management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1992; 74:158-67.

Trowbridge JE, Carl W. Oral care of the patient having head and neck irradiation. **Am J Nurs** 1975; 75:2146-9.

Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Odén A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 36:1065-75.

Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. **Pain** 1996; 65:123-67.

Unruh AM, Ritchie J, Merskey H. Does gender affect appraisal of pain coping strategies? **Clin J Pain** 1999; 15:31-40.

van Bokhorst-de van der Schueren MAE, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ et al. The impact of nutritional status on the prognoses of patients with advanced head and neck cancer. **Cancer** 1999; 86: 519-27.

Velly AM, Franco EL, Schlecht N, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. **Eur J Cancer** 1998; 34:284-91.

Volpe A, Lucenti V, Forabosco A, et al. Oral discomfort and hormone replacement therapy in post-menopause. **Maturitas** 1990; 13:1-5.

Wang CC, Efird J, Nakfoor B, Martins P. Local control of T3 carcinomas after accelerated fractionation: a look at the "gap". **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 35:439-41.

Wang HM, Wang CH, Chen JS, Su CL, Liao CT, Chen IH. Impact of oral submucous fibrosis on chemotherapy-induced mucositis for head and neck cancer in a geographic area in which betel quid chewing is prevalent. **Am J Clin Oncol** 1999; 22: 485-8.

Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC. Oral discomfort at menopause. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1989; 67:535-40.

Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. **Semin Oncol** 1998; 25: 538-51.

Wood RM, Pharm VLL, Mosby EL, Hiatt WR. Nutrition and the head and neck patient. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1989; 68:391-5.

Zakrzewska JM. Women as dental patients: are there any gender differences? **Int Dent J** 1996, 46:548-57.