

Avaliação epidemiológico-clínica da mucosite oral radioinduzida em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço

**Patrícia Nogueira Montenegro de ALMEIDA^a, Raquel Araújo de ALBUQUERQUE^b,
Ernesto ROESLER^c, Ana Paula Veras SOBRAL^d**

^a*Cirurgiã-dentista Graduada, Faculdade de Odontologia de Pernambuco,
Universidade de Pernambuco – UPE, 54753-220 Camaragibe - PE, Brasil*

^b*Cirurgiã-dentista, Mestranda em Diagnóstico Bucal,
Universidade Federal da Paraíba – UFPB, 58051-900 João Pessoa - PB, Brasil*

^c*Médico Radioterapeuta, Diretor Médico, Centro de Radioterapia de Pernambuco – CERAPE,
Hospital do Câncer de Pernambuco – HCP,*

*Departamento de Radioterapia do Real Hospital Português
(Instituto de Radium e Supervoltagem Ivo Roesler) 50040-000 Recife - PE, Brasil*

^d*Professor Adjunto da Disciplina de Patologia Bucal,
Faculdade de Odontologia de Pernambuco, Universidade de Pernambuco – UPE,
54753-220 Camaragibe - PE, Brasil*

Almeida PNM, Albuquerque RA, Roesler E, Sobral APV. Radioinduced oral mucositis in patients with head and neck malignant neoplasms: epidemiological study. Rev Odontol UNESP. 2009; 38(4): 211-16.

Resumo: A radioterapia é um dos tratamentos de eleição para pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço; verifica-se, contudo, que o aparecimento de complicações é praticamente inevitável, podendo comprometer a terapêutica. Uma das complicações bucais de grande relevância decorrente da radioterapia é a mucosite. O objetivo deste estudo tem duplo enfoque: por meio da observação clínica, identificar a prevalência da mucosite oral radioinduzida e graduar a severidade desta complicação em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço, submetidos a tratamento radioterápico. Foram avaliados 31 pacientes, com uma média de idade de 58,84 anos; 24 pacientes são do gênero masculino e 13 são leucodermas. O carcinoma de células escamosas (CEC) foi o tumor mais frequente e a localização anatômica mais afetada, a orofaringe. A maioria dos pacientes era tabagista e etilista, sendo que 24 apresentaram saúde bucal desfavorável. Vinte e dois pacientes apresentaram mucosite no decorrer do tratamento. A abordagem preventiva e terapêutica para a mucosite oral pode melhorar o controle das condições clínicas dos pacientes, reduzindo ou controlando a evolução severa dos casos desta lesão e, conseqüentemente, evitando a interrupção da radioterapia.

Palavras-chave: *Câncer; radioterapia; mucosite; neoplasia.*

Abstract: Radiotherapy is one of the elective treatments for patients with malignant neoplasias of head and neck. Nevertheless, it has been verified that complications are practically inevitable and might compromise the therapeutics. Oral mucositis is one such complication. The objective of this study was to identify, by clinical observation, the prevalence of radio-induced mucositis and to grade the severity of this alteration in patients with malignant neoplasias in the head and neck region. Out of 31 patients, 24 were male and 7 female. Their mean age was 58.84 years. Epidermoid carcinoma was the most common tumor and the oropharynx, the most common anatomical site. Most patients were smokers and alcohol users. Sixteen patients were edentulous and twenty-four showed poor oral health. Twenty-two patients presented with mucositis during treatment. Preventative oral profilaxy and therapeutic strategies for oral mucositis can improve the control of the clinical conditions of the patients by reducing or controlling the evolution of the disease, avoidin the interruption of treatment.

Keywords: *Cancer; radiotherapy; mucositis; neoplasia.*

Introdução

A cavidade bucal é um importante local de ocorrência de tumores malignos. O carcinoma de células escamosas (CEC) é a variante histológica mais frequente e esta neoplasia maligna tem seu aparecimento fortemente relacionado ao tempo de exposição ao tabagismo e ao etilismo. A escolha do esquema terapêutico para as neoplasias malignas depende, de modo geral, da localização do tumor, do grau histológico, do estadiamento clínico e das condições físicas do paciente.¹⁻³

Dentre as modalidades terapêuticas, a radioterapia representa um recurso bem estabelecido no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, causando, no entanto, toxicidade aos tecidos normais adjacentes ao leito tumoral. Dependendo do período em que ocorrem, esses efeitos adversos são classificados em agudos e tardios. Os efeitos agudos ocorrem durante a radioterapia e acometem tecidos com alta taxa de renovação celular, como o epitélio da mucosa bucal. Os efeitos tardios podem se manifestar meses ou anos após o tratamento, sendo observados em tecidos e órgãos de maior especificidade celular, como músculos e ossos; também comprometem a formação dental, o desenvolvimento e o crescimento, quando o tratamento é realizado durante a infância.⁴⁻⁶

A integração do radioterapeuta a equipes multidisciplinares permite a realização do melhor tratamento, com a obtenção de maiores taxas de cura e a diminuição dos efeitos colaterais agudos e tardios; estes são diretamente proporcionais à dose e ao volume irradiado e inversamente proporcionais à idade do paciente. Tais efeitos dependem também da região tratada, da técnica utilizada, do estado geral do paciente e da associação com outras modalidades terapêuticas.⁷

Nos tratamentos radioterápicos de cabeça e pescoço, a mucosite oral é uma complicação comum, sendo o efeito agudo mais frequente e considerada o maior fator dose-limitante; sua resolução, porém, ocorre lentamente, em torno de 21 dias após o término do tratamento. O início da mucosite, geralmente, ocorre a partir da segunda semana de radioterapia, quando a dose acumulada de radiação é de aproximadamente 2.000 cGy, mas pode também instalar-se na primeira semana (dose acumulada de 1.000 cGy). Essas manifestações representam a evidência clínica da alteração vascular – com aumento da permeabilidade e congestão dos vasos sanguíneos – associada à diminuição da repopulação do tecido normal, que leva à diminuição da espessura epitelial.^{2,4,5,6,8-10}

A etiopatogênese da mucosite oral permanece pobremente conhecida. Fatores relacionados ao tratamento, como tipo de radiação, volume de tecido irradiado, dose diária e total, e esquema de fracionamento estão geralmente descritos com relação aos seus efeitos sobre os tecidos normais.¹¹ Em

relação ao paciente, fatores como idade, condição clínica e estado dental têm sido comumente apontados.¹²

O diagnóstico da mucosite é baseado em exames clínicos da cavidade oral. Os primeiros sinais incluem eritema e inflamação da mucosa oral. Em pacientes recebendo quimioterapia, a mucosite geralmente ocorre nas mucosas não queratinizadas do ventre de língua, do assoalho de boca, do palato mole e na mucosa jugal, enquanto que nos pacientes em tratamento com a radioterapia em região de cabeça e pescoço, a mucosite pode acometer tanto a mucosa queratinizada quanto a não queratinizada.^{13,14}

Na tentativa de diminuir a severidade, a duração e os sintomas associados à mucosite oral, um grande número de anestésicos, analgésicos, antimicrobianos e agentes de revestimento mucoso tem sido experimentado.¹⁵

A tecnologia a laser foi introduzida recentemente e tem demonstrado resultados positivos na prevenção e no tratamento da mucosite causada pela quimioterapia de altas doses e pela radioterapia. O protocolo de tratamento de mucosite com laser de baixa potência não se restringe somente ao tratamento, mas também à prevenção da doença decorrente da radioterapia/quimioterapia.¹⁶

O objetivo deste estudo foi identificar, por meio da observação clínica, a prevalência da mucosite oral radio-induzida e também graduar a severidade desta complicação em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço submetidos a tratamento radioterápico. Mostrou-se importante verificar se existe correlação entre a condição da saúde oral do paciente e o grau de severidade das mucosites.

Material e método

Para o presente estudo, foram selecionados 50 pacientes, os quais foram admitidos para tratamento de câncer de cabeça e pescoço no Centro de Radioterapia de Pernambuco (CERAPE) do Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP) e do Departamento de Radioterapia do Real Hospital Português (Instituto de Radium e Supervoltagem Ivo Roesler).

Foram selecionados os pacientes submetidos à radioterapia para o tratamento de neoplasias malignas em cabeça e pescoço, sendo este o tratamento exclusivo ou adjuvante à cirurgia e/ou quimioterapia. Os pacientes foram informados da metodologia, tendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para inclusão na pesquisa. Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco (UPE), tendo sido aprovado sob o número de protocolo 071/02. O critério de exclusão baseou-se no número de avaliações: os pacientes que não compareceram a no mínimo três avaliações no decorrer do tratamento – bem como aqueles que se recusaram a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – foram

excluídos. Após a exclusão destes casos, a amostra analisada constituiu-se de 31 casos.

As avaliações foram divididas em semanas, conforme a sessão de aplicação da radioterapia. Nos centros onde este estudo foi realizado, as aplicações radioterápicas são realizadas durante seis dias consecutivos, com intervalo de um dia.

A mucosite oral foi graduada de acordo com critério de toxicidade aguda da *World Health Organization* (WHO) (Quadro 1).

A saúde bucal foi avaliada a partir da inclusão do paciente na pesquisa, sendo denominada *primeira avaliação*; classificou-se a saúde bucal como favorável ou desfavorável. Foram considerados com saúde bucal favorável aqueles pacientes apresentando estruturas bucais – como dente e periodonto – com características clínicas de normalidade, além da saúde bucal satisfatória. Foi considerada como saúde bucal desfavorável aquela em que se verificaram doença periodontal, halitose ou deficiência na higiene oral, além de restos radiculares ou lesões cariosas. Como medidas preventivas, foram realizadas orientações de higiene bucal, de alimentação, e instruções em relação às possíveis complicações orais decorrentes do tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço. Para o tratamento da mucosite oral, foi administrado hidróxido de alumínio em bochechos cinco vezes ao dia, nos casos dos pacientes que desenvolveram a doença durante o tratamento, além da orientação acerca da higiene oral.

A descrição dos resultados foi realizada sob duas formas: a análise demográfica e de diagnóstico, constituindo o tipo de análise estatística descritiva. Os dados demográficos coletados foram: idade, gênero e grupo étnico. Quanto à idade, foram consideradas as décadas de vida (1ª década – 0 a 10 anos; 2ª década – 11 a 20 anos; 3ª década – 21 a 30 anos, etc.). Os dados relacionados ao diagnóstico foram: hábitos de tabagismo e etilismo; localização anatômica primária do tumor; diagnóstico histopatológico; realização de tratamento antineoplásico e odontológico prévio; avaliação da saúde bucal, e observação clínica da mucosite oral.

Resultado

Em relação aos dados demográficos, foi verificada uma variação da idade entre 24 e 85 anos, com média de 58,84 anos, sendo a 6.ª década de vida a mais frequente. Quanto ao gênero, 24 pacientes (77,42%) são do gênero masculino e 7 (22,58%), do feminino. Em relação ao grupo étnico, 13 (41,94%) são leucodermas, 12 (38,71%) são pardos e 6 (19,35%) são melanodermas.

Verificou-se que 17 pacientes (54,84%) apresentaram associação dos hábitos de tabagismo e etilismo, 7 (22,58%)

apenas etilistas, 5 (16,13%) apenas tabagistas e 2 pacientes (6,45%) não apresentaram nenhum dos dois hábitos.

Dentre as localizações anatômicas do tumor primário, observou-se que as lesões diagnosticadas comprometiam em seu maior número a orofaringe (9 casos), seguida da língua (7 casos) e laringe (7 casos). Quando foram analisados os casos referentes à cavidade bucal, verificaram-se 12 casos (Tabela 1).

Dos 31 casos de neoplasias malignas analisadas, 29 (93,54%) tiveram diagnóstico histopatológico de CEC, sendo 21 (67,74%) de CEC bem diferenciado, 5 (16,13%) de CEC moderadamente diferenciado e 3 (9,67%) de CEC indiferenciado. As demais variantes histológicas verificadas, cada uma com apenas um caso, foram carcinoma in situ (3,23%) e linfóepitelioma maligno (3,23%) (Tabela 1).

Em relação ao tratamento antineoplásico, 21 pacientes (67,74%) realizaram radioterapia pós-cirúrgica, enquanto 10 (32,26%) realizaram radioterapia exclusiva. Quanto ao tratamento odontológico prévio, 25 pacientes (80,65%) não receberam qualquer tipo de intervenção odontológica,

Quadro 1. Gradação da mucosite oral de acordo com a WHO (Miller et al.¹⁷, 1981)

WHO	Severidade da reação
0	Sem evidência de mucosite
1	Eritema; lesões assintomáticas
2	Eritema; úlceras; ingestão de sólidos
3	Eritema; úlceras; ingestão de líquidos
4	Úlceras confluentes; sem possibilidade de alimentação

Tabela 1. Distribuição da amostra quanto à localização anatômica do tumor e ao diagnóstico histopatológico

Localização anatomica	Nº	%
Orofaringe	09	29,03
Língua	07	22,58
Laringe	07	22,58
Assoalho bucal	02	6,45
Lábio inferior	02	6,45
Nasofaringe	02	6,45
Palato duro	01	3,23
Hipofaringe	01	3,23

Diagnóstico histopatológico	Nº	%
CEC bem diferenciado	21	67,74
CEC moderadamente diferenciado	5	16,13
CEC indiferenciado	3	9,67
Carcinoma intraepitelial (in situ)	1	3,23
Linfóepitelioma	1	3,23

enquanto que as exodontias foram o tratamento de escolha nos pacientes que receberam tratamento odontológico.

Dos 31 pacientes, 24 (77,42%) apresentavam saúde bucal desfavorável e 7 (22,58%), saúde bucal favorável no início das avaliações.

Quanto ao período de aparecimento das lesões de mucosite oral, três casos foram registrados a partir da 1ª semana de tratamento radioterápico; oito casos da 2ª semana; sete da 3ª semana; dois da 4ª semana, e dois da 5ª semana. Um total de nove pacientes não apresentou qualquer alteração em mucosa bucal – grau 0 – durante a radioterapia.

Em relação à graduação da mucosite, 22 pacientes apresentaram esta complicação, totalizando 31 episódios: 8 casos – grau 1 (Figura 1); 6 casos – grau 2 (Figura 2); 13 casos – grau 3 (Figura 3), e 4 casos – grau 4 (Figura 4).

Quando foi avaliada a condição de higiene bucal dos 31 pacientes orientados, verificou-se que 24 pacientes (77,41%) apresentaram melhoria no estado de saúde bucal, enquanto 7 (22,58%) continuaram a apresentar saúde bucal desfavorável. Correlacionando-se os dados de saúde bucal com o aparecimento ou não de mucosite oral, constatou-se que 24 pacientes apresentaram saúde bucal favorável; destes, 10 pacientes (41,66%) obtiveram redução no grau de mucosite, 7 (29,16%) exibiram agravamento no grau de mucosite e 7 (29,16%) não apresentaram alteração na mucosa bucal. Entretanto, dos pacientes que mantiveram a saúde bucal desfavorável (7 casos), 5 (71,42%) apresentaram exacerbação no grau da mucosite e apenas 2 (28,57%) não apresentaram a lesão no decorrer do tratamento; não houve, portanto, casos de redução no grau de mucosite nestes pacientes (Tabela 2).

Discussão

Os resultados obtidos concordam com os dados de Gonçalves⁶, Gervásio et al.¹⁷ e Neville et al.¹⁵ em relação à média de idade dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, de 58,84 anos. Costa et al.¹⁹ e Perussi et al.²⁰ registraram o maior número de casos na faixa etária dos 60 anos, de acordo com os pacientes avaliados nesta pesquisa.

Segundo Neville et al.¹⁵, as mulheres apresentam uma incidência de câncer bucal muito menor que os homens, em qualquer faixa etária, como se verificou neste estudo, segundo o qual apenas 7 pacientes (22,58%) pertencem ao sexo feminino.

Os resultados demonstram que a variante histológica mais comum do câncer de boca foi o CEC, que é a variante clínica mais comum (93,54% dos casos); em 17 pacientes (54,84%), esta neoplasia esteve associada aos hábitos nocivos do tabagismo e do etilismo. Tais resultados corroboram os encontrados por Martins de Castro et al. (2002)², que afirmam que o CEC é a neoplasia maligna mais comum na região da cabeça e pescoço e que seu aparecimento

está fortemente relacionado ao tempo de exposição ao tabagismo e ao etilismo, especialmente se associados. De acordo com Gonçalves⁶, na maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, o tumor primário pode ser facilmente visualizado pelo exame cuidadoso da região.



Figura 1. Presença de áreas eritematosas assintomáticas, mucosa bucal injetada, sem necessidade de analgésicos - Grau 1 WHO.



Figura 2. Presença de eritema e ulcerações – Grau 2 WHO.



Figura 3. Presença de eritema e ulcerações – Grau 3 WHO.



Figura 4. Presença de ulcerações e hemorragia – Grau 4 WHO.

Tabela 2. Distribuição da amostra correlacionando a condição de saúde bucal ao aparecimento de mucosite

Saúde bucal / n.º casos	Remissão da mucosite	Agravamento no grau da mucosite	Ausência de mucosite
Favorável / 24	10 (41,66%)	07 (29,16%)	07 (29,16%)
Desfavorável / 7	00 (0%)	05 (71,42%)	02 (28,57%)

Contudo, seu diagnóstico frequentemente ocorre em fases avançadas da doença. Dentre as localizações anatômicas do tumor primário localizado na região de cabeça e pescoço, observou-se que as lesões diagnosticadas comprometiam em seu maior número a cavidade bucal (12 casos), totalizando 38,71% dos pacientes avaliados.

Para Neville et al.¹⁵, a localização pode influenciar no plano de tratamento do tumor. As lesões orofaríngeas normalmente recebem radioterapia. Para os carcinomas intrabucais menores, apenas uma modalidade de tratamento é escolhida, de acordo com o tipo de tumor e estágio de evolução. Os pacientes com lesões maiores ou com linfonodos clinicamente palpáveis requerem uma terapia combinada. Os resultados obtidos nesta pesquisa demonstram que 21 pacientes (67,74%) realizaram radioterapia pós-cirúrgica, enquanto que 10 (32,26%) realizaram radioterapia exclusiva.

Segundo Wang et al.²¹, Berger, Kilroy²², Perez et al.¹¹, Sonis et al.²³ e Dib et al.⁵, a mucosite oral severa, representada por ulceração confluyente, impede que o paciente tenha um estado nutricional adequado, levando à queda do seu estado geral e, desse modo, pode ser necessária a interrupção da radioterapia, temporária ou definitiva. Dos 31 pacientes avaliados, 5 (16,12%) interromperam temporariamente o tratamento em decorrência da severidade da mucosite.

A saúde bucal seria um importante fator modificador, já que pacientes com melhores condições estomatológicas desenvolveriam mucosite com menor frequência e duração do que aqueles com higiene bucal deficiente e períodos menos frequentes de reavaliação.^{5,24,25} Vários autores ressaltam a necessidade de uma perfeita higiene bucal por parte do paciente durante a radioterapia e mostram que, nos grupos com maior índice de higiene bucal, a mucosite ocorre num grau menos intenso. Apesar de não ter sido realizado teste de correlação, os resultados obtidos são bastante sugestivos desta relação entre qualidade de saúde bucal e severidade de mucosite, uma vez que nos pacientes que apresentaram saúde bucal favorável ocorreu redução no grau de severidade desta lesão. Em contrapartida, nos pacientes que mantiveram a saúde bucal desfavorável, ocorreu exacerbação no grau de severidade da mucosite.

Conclusão

- A maioria dos pacientes (70,96%) submetidos à radioterapia com campo de radiação na cavidade bucal e/ou região cervical desenvolveu mucosite oral no decorrer do tratamento;
- Ocorreu melhora na saúde bucal dos pacientes (80,65%) no decorrer da radioterapia, fato atribuído às orientações de manutenção da saúde bucal e de dieta.

Referências

1. Lopes MA, Coletta RD, Alves FA, Abbade N, Rossi A Jr. Reconhecendo e controlando os efeitos da radioterapia. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 1998;52:241-4.
2. Martins de Castro RF, Dezotti MSG, Azevedo LR, Aquilante AG, Xavier CRG. Atenção odontológica aos pacientes oncológicos antes, durante e depois do tratamento antineoplásico. *Rev Odontol UNICID.* 2002;14(1):63-74.
3. Pinto JRR, Cruz E, Miranda SL, Weltman E. Radioterapia e quimioterapia: cuidados com a cavidade oral. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 2004;58:452-4.
4. Antonio AMMP, Maia FAS, Dias RB. Reações adversas da radioterapia: cuidados pré, trans e pós operatório. *Rev Odonto.* 2001;19(9):12-9.
5. Dib LL, Gonçalves RCC, Kowalski LP, Salvajoli JV. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* 2000;54:391-6.
6. Gonçalves RCC. Estudo de fatores de risco, prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida [tese doutorado]. São Paulo: Fundação Antônio Prudente; 2001.
7. De Camargo B, Lopes LF, Novaes PERS. O tratamento multidisciplinar das neoplasias na infância. In: De Camargo B, Lopes LF. *Pediatria oncológica: noções fundamentais para o pediatra.* São Paulo: Lemar; 2000. p. 215-23.
8. Spijkervet FKL, van Saene HK, Panders AK, Vermey A, van Saene JJ, Mehta DM, Fidler V. Effect of chlorhexidine rinsing on the orofaryngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;67:154-61.
9. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:273-6.
10. Magalhães MHCG, Candido AP, Araújo NS. Sequelas bucais do tratamento radioterápico em cabeça e pescoço – protocolo de prevenção e tratamento. *RPG. Rev Pos-Grad.* 2002;9(1):7-11.
11. Perez CA, Brady LW, Roti JL. Overview. In: Perez, CA, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.1-80.
12. Jansma J, Vissink A, Jongebloed WL, Retief DH, Gravenmade EJ. Natural and induced radiation caries: A SEM study. *Am J Dent.* 1993;6:130-6.
13. Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9:584-92.
14. Oliveira JAP, Dib LL, Soares AL. Atuação odontológica em pacientes oncológicos: suporte e reabilitação. In: Dib LL, Saddy MS. *Atualização clínica em odontologia: estomatologia, pacientes especiais, laser.* São Paulo: Artes Médicas; 2006.
15. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia oral e maxilofacial.* 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.251-5.
16. Antunes RCP, Ribeiro APV, Mendes-Filho G. Abordagem multidisciplinar preventiva das complicações orais da radioterapia e quimioterapia. *Prática Hospitalar.* 2004 maio/jun;6(33).
17. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981; 47:207-14.
18. Gervásio OLAS, Dutra RA, Tartaglia SMA, Vasconcellos WA, Barbosa AA, Aguiar MCF. Carcinoma epidermóide de boca: um estudo retrospectivo de 740 casos no Brasil. *Braz Dent J.* 2001;12: 57-61.
19. Costa ALL, Pereira JC, Nunes AAF, Arruda MLS. Correlation between TNM classification, histological grading and anatomical location in oral squamous cell carcinoma. *Pesqui Odontol Bras.* 2002;16:216-20.
20. Perussi MR, Denardin OVP, Fava AS, Rapoport A. Carcinoma epidermóide da boca em idosos de São Paulo. *Rev Assoc Med Bras.* 2002;48:341-4.
21. Wang CC, Efirid 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.
22. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In: De Vita JR VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology.* 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.2714-25.
23. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, et al.. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Mucositis Study Group. Cancer.* 1999;85:2103-13.
24. Sonis ST, Kuns A. Impact of improved dental services in the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non head-and-neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;65:19-22.
25. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipient. *Cancer.* 1993;72:1612-17.

Autor para correspondência:

Profa. Dra. Ana Paula Veras Sobral
anapvsobral@yahoo.com.br;
anapvsobral@hotmail.com

Recebido: 16/04/2008

Aceito: 07/07/2009