

## SEVERIDADE DA MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA

Francisco Isaak Nicolas Ciesielski<sup>1</sup>  
Fátima Regina Nunes de Sousa<sup>1</sup>  
Marcelle Marie Buso Ramos<sup>1</sup>  
Ellen Cristina Gaetti-Jardim<sup>1</sup>  
Ana Maria Garcia Cardoso<sup>2</sup>  
Alvimar Lima de Castro<sup>3</sup>  
Elerson Gaetti-Jardim Júnior<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pós-graduandos, programa de Pós-Graduação em Odontologia, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP-SP

<sup>2</sup> Responsável pela Unidade de Radioterapia de Megavoltagem de São José do Rio Preto

<sup>3</sup> Prof. Dr., Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, UNESP-SP

**RESUMO:** Radioterapia é uma das modalidades terapêuticas mais utilizadas no tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço. Contudo apresenta severos efeitos colaterais, dentre os quais a mucosite é uma das mais prevalentes e sérias, ocasionando áreas ulceradas com extremo desconforto para alimentação e possibilidades de infecções secundárias, muitas delas por microrganismos oportunistas. Esse estudo objetivou investigar a ocorrência e grau de severidade da mucosite oral em pacientes com lesões malignas de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, bem como relacionar com a interrupção do tratamento. 50 pacientes foram avaliados clinicamente e por meio de questionário, durante e após o tratamento, no Centro de Radioterapia de Megavoltagem em São José do Rio Preto-SP utilizando-se os critérios de mucosite da OMS. Pode-se verificar que a maioria dos pacientes apresentou algum grau de mucosite durante o tratamento e persiste em alguns pacientes mesmo após a interrupção da radioterapia. A má higiene bucal e tratamentos odontológicos prévios são fatores associados aos graus mais severos das lesões.

**PALAVRAS-CHAVE:** RADIOTERAPIA, MUCOSITE, CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.

## OF ORAL MUCOSITIS SEVERITY IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER UNDERGOING RADIOTHERAPY

**ABSTRACT:** Radiotherapy is one of the most therapeutic modalities used to treat head and neck tumors. But it has severe side effects, among which mucositis is one of the most prevalent and severe, with ulcerated areas causing extreme discomfort for feed and possibilities of secondary infections, many of them by opportunistic microorganisms. This study aimed to investigate the occurrence and severity of oral mucositis in patients with head and neck malignant neoplasms treated with radiation, as well as relating to the interruption of treatment. 50 patients were evaluated clinically and by questionnaire, during and after treatment at Center of Megavoltage Radiotherapy in Sao Jose do Rio Preto-SP using the criteria of WHO mucositis. One can verify that most of the patients had some degree of mucositis during treatment and in some patients persists even after end of radioteraphy. Poor oral hygiene and dental treatment are factors associated with more severe degrees of injury.

**KEYWORDS:** RADIOTHERAPY, MUCOSITIS, HEAD AND NECK NEOPLASMS.

## 1 INTRODUÇÃO

A radioterapia exclusiva ou adjuvante à cirurgia ou quimioterapia, é efetiva no tratamento e controle dos carcinomas em cabeça e pescoço, apresentando boas taxas de sobrevida quando o câncer se encontra em estágios I e II. Uma vez que o tratamento da neoplasia depende de sua localização, estadiamento, tipo histológico e condições do paciente, alterações nas regiões irradiadas afetando mucosas, ossos, glândulas salivares, dentes, estruturas vasculares, nervosas e musculares são freqüentemente relatadas (Besandoun et al., 2001; Jham et al., 2007).

Dentre essas complicações, a mucosite é uma das mais prevalentes e sérias reações adversas da radioterapia, atingindo de 40% a 100% dos pacientes (Veness et al., 2006), causando extremo desconforto e comprometendo a aceitação, continuidade e intensificação do tratamento radioterápico (Duncan et al., 2005). Essa condição pode criar áreas ulceradas, além de dificultar a nutrição e facilitar a implantação de processos infecciosos secundários, locais ou sistêmicos (Bensandoun et al., 2001), causados geralmente por microrganismos oportunistas, como leveduras e bastonetes Gram negativos (Redding et al., 2004; Jham et al., 2007), que exacerbam a inflamação (Spijkevert et al., 1990).

A mucosite induzida pela radioterapia e quimioterapia pode ser dividida em quatro fases distintas: vascular, epitelial, ulcerativa e de reparo. Após o início da radioterapia, citocinas são liberadas do tecido epitelial, iniciando a fase vascular, onde ocorre aumento da vascularização subepitelial e liberação das citocinas pós inflamatórias pelo tecido conjuntivo. Na fase epitelial ocorre diminuição da proliferação de queratinócitos, induzindo atrofia epitelial, podendo ocorrer exposição do tecido conjuntivo que passa a

ser recoberto por camada fibrinopurulenta, rica em neutrófilos, caracterizando a fase ulcerativa. A fase reparativa ocorre devido a eventos de proliferação e diferenciação do epitélio

Tendo a mucosite oral como um dos principais efeitos colaterais agudos induzidos pela radioterapia em cabeça e pescoço, surgindo a partir da segunda semana de tratamento, caracterizado por ardência bucal até sintomatologia dolorosa. Esse estudo objetivou investigar a ocorrência e grau de severidade da mucosite oral em pacientes com lesões malignas de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, bem como relacionar com a interrupção do tratamento.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### População

O presente estudo apresenta desenho longitudinal e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Araçatuba-UNESP (processo n.º136/2007).

A amostra estudada foi constituída de 50 pacientes submetidos à radioterapia para tratamento das lesões malignas de cabeça e pescoço. O critério de inclusão envolvia os pacientes que autorizaram a participação na pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e que estavam iniciando o tratamento radioterápico, associado ou não à ressecção cirúrgica da lesão ou quimioterapia, além de terem o diagnóstico definitivo (histopatológico) de lesão maligna. A radioterapia exclusiva ou adjuvante, foi realizada pelo Acelerador Linear, com fracionamentos de 180 cGy/dia, no Centro de Radioterapia de Megavoltagem em São José do Rio Preto-SP.

### Avaliação clínica

Inicialmente realizou a anamnese, em formulários padronizados, constando a identificação do paciente, idade, aspectos étnico-raciais, história da doença atual, história social, médica e familiar. Realizou o exame das mucosas bucais para avaliação da ocorrência de diferentes graus de mucosite, entre 15 e 22 dias do início da radioterapia.

A mensuração da intensidade da mucosite oral foi realizada através de índices estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde e o Grupo de Terapia por Radiação em Oncologia, descritos por Trotti et al (2000). Sumariamente, classifica-se como grau 0 a ausência de sinais de mucosite, grau I a presença de eritema, grau II a presença de pseudomembranas com menos de 1,5 cm de diâmetro, grau III a presença de pseudomembranas com diâmetro maior do que 1,5 cm e grau IV a presença de ulcerações.

Foram avaliadas variáveis independentes, que são os dados demográficos, clínicos e terapêuticos, e variáveis dependentes como a ocorrência e os graus de mucosite. A seguir, os pacientes eram orientados quanto à necessidade de implementação de modificações nos padrões de higienização bucal, suplementação nutricional e cuidados adicionais para reduzir os efeitos colaterais da radiação.

### 3 RESULTADOS

No presente estudo, apenas os pacientes que concluíram o tratamento e permitiram o acompanhamento até o final do período planejado tiveram seus dados incluídos. Entre as pessoas submetidas aos exames clínicos, verificou-se homogeneidade quanto à idade, com a quase totalidade de adultos a partir da quinta década de vida (teste de Quadrado,  $p= 0, 157$ ), sendo que a grande maioria da população submetida a esses exames era constituída de fumantes (teste de Quadrado,  $p < 0,001$ ) ou consumidores de álcool (teste de Quadrado,  $p < 0,012$ ).

Dos pacientes examinados, apenas 36% seguiram a orientação dos centros de radioterapia e seguiram um tratamento odontológico com cavitação no início do tratamento radioterápico. Observou-se que 44% dos pacientes eram edêntulos e usuários de próteses totais, enquanto que 20% evidenciavam a presença de gengivite, 32% eram portadores de periodontite crônica e dois pacientes apresentaram condições periodontais satisfatórias.

Os pacientes apresentavam condições bastante variáveis de higiene bucal, sendo que 18% mostravam higiene satisfatória, enquanto 36% higiene regular e 46% condições precárias de higiene. Entre os 23 pacientes com higiene precária, 17 eram usuários de próteses totais.

**Tabela 1:** Características gerais dos pacientes estudados.

Característica	Pacientes Edentulos N (%)	Pacientes Dentados N (%)
Gênero		
Masculino (N= 38)	18 (36,0)	20 (40,0)
Feminino (N= 12)	4 (8,0)	8 (16,0)
<sup>1</sup> História de consumo de tabaco (N= 45)	19 (38,0)	26 (52,0)
<sup>2</sup> Historia de consumo de álcool (N= 31)	11 (22,0)	20 (40,0)
Raça ou identidade étnica autodeclarada		
Branca (N= 26)	10 (20,0)	16 (32,0)
Negra (N= 8)	3 (6,0)	5 (10,0)

Asiática (N= 2)	0 (0,0)	2 (4,0)
Miscigenada (N= 14)	5 (10,0)	9 (18,0)
Tratamento dental prévio a RT	5 (10,0)	13 (26,0)
Outros tratamentos para câncer de cabeça e pescoço		
Cirurgia (N=20)	8 (16,0)	12 (24,0)
Quimioterapia (N= 3)	0 (0,0)	3 (6,0)
Cirurgia e Quimioterapia (N= 4)	1 (2,0)	3 (6,0)
Nenhum (N= 23)	9 (18,0)	14 (28,0)
Regiões Irrradiadas		
Cervicofacial direita e esquerda, fossa supraclavicular (N=30)	11 (22,0)	19 (38,0)
Cervicofacial direita e esquerda (N= 7)	2 (4,0)	5 (10,0)
Cervical direita e esquerda (N= 5)	2 (4,0)	3 (6,0)
Cervicofacial esquerda e fossa supraclavicular (N=3)	0 (0,0)	3 (6,0)
Direita cervicofacial e fossa supraclavicular (N=2)	1 (2,0)	1 (2,0)
Orbital direita, facial direita, cervicofacial direita, fossa supraclavicular (N=1)	1 (2,0)	0 (0,0)
Facial direita, cervical direita, frontal (N=1)	0 (0,0)	1 (2,0)
Frontal, cervicofacial direita e esquerda, fossa supraclavicular (N=1)	1 (2,0)	0 (0,0)

<sup>1</sup>No mínimo 10 cigarros por dia nos últimos 5 anos.

<sup>2</sup>No mínimo duas doses diárias de *cacheça*, uma bebida alcoólica destilada produzida a partir da fermentação do caldo de cana do Brasil, com teor alcoólico de 38-48% v/v.

No exame da mucosa bucal, que foi realizado no período compreendido de 15 a 22 dias, referente a terceira e quarta semana de sessão de radioterapia, podemos verificar que dos pacientes examinados somente 5 (12,5%) não desenvolveram a mucosite, enquanto a mucosite grau III foi a mais prevalente, atingindo 16 (40,0%) dos pacientes, seguida do grau IV- 7 (17,5%), grau I- 6 (15,0%) e grau II- 4 (10,0%). Tratamento foi interrompido devido à manifestação da mucosite em 15% dos pacientes, que sentiam dificuldade de alimentação e maior susceptibilidade às infecções.

O planejamento dos campos de irradiação dos tumores malignos de cabeça e pescoço está relacionado com a sua localização e estadiamento, sendo que 34 (85%) dos pacientes receberam áreas cervicofaciais direito e esquerdo e fossa supraclavicular, enquanto 6 (15%) campos que envolviam somente a região cervical direita e esquerda sem comprometimento das glândulas salivares maiores.

Verifica-se que a ocorrência de mucosite foi comum nos pacientes irradiados e que a frequência dessas alterações se manteve bastante elevada nesses pacientes mesmo 6 meses e um ano após a conclusão

da radioterapia. Logo após o final da radioterapia 58% apresentavam grau III ou IV de mucosite, enquanto que, 6 meses após, nenhum paciente apresentou mucosite severa e, embora 56% ainda apresentassem sinais e sintomas dessa enfermidade, todos eram portadores dessa condição em um grau leve ou moderado (Tabela 2). Esse quadro sofreu alterações modestas quando se compara a condição dos pacientes aos 12 meses após a conclusão da radioterapia, onde 46,4% ainda apresentavam sinais de mucosite, mesmo que leves ou moderados.

A grande maioria dos pacientes com mucosite Grau III e IV apresentava higiene precária e não recebeu quaisquer procedimentos odontológicos preventivos, pertencendo a esse grupo a quase totalidade dos pacientes que abandonaram o tratamento. Após um ano da conclusão da radioterapia, a xerostomia pôde ser observada em 57,1% dos

pacientes, quase que invariavelmente associada à mucosite (teste de Mann-Whitney,  $p= 0,002$ ).

Nesses pacientes, a candidose pseudomembranosa, forma mais freqüente durante o período de irradiação, não foi observada entre 6 meses e um ano após a conclusão do tratamento radioterápico. De uma forma geral, as condições de saúde bucal e mesmo a qualidade de vida desses pacientes mostraram uma melhora progressiva após o final da radioterapia. Entretanto, um grupo de aproximadamente 30% dos pacientes ainda concentra a maioria das seqüelas do tratamento. As condições de higiene bucal e das próteses também mostraram correlação com a prevalência de candidose nos pacientes examinados (teste de Quadrado,  $p= 0,019$ ), cuja prevalência aumentou significativamente com a radioterapia.

**Tabela 2:** Ocorrência e severidade da mucosite associada à radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço.

Severidade da mucosite	Momento do exame clínico n(%)	
	Imediatamente após a RT	30 dias após RT
Ausência de mucosite	5 (10,0)	10 (20,0)
Mucosite		
Grau I	7 (14,0)	13 (22,0)
Grau II	10 (20,0)	11 (22,0)
Grau III	21 (42,0)	13 (26,0)
Grau IV	8 (16,0)	3 (6,0)
Total	45 (90,0)	40 (80,0)

<sup>1</sup>Total de 28 pacientes examinados um ano após a conclusão da RT

A ocorrência de mucosite não mostrou correlação com gênero (teste exato de Fisher,  $p= 0, 578$ ), presença de cárie em cavitação, (teste Quadrado,  $p= 0,139$ ), condição periodontal (teste Quadrado,  $p = 0,779$ ),

dosagem de radiação utilizada (teste exato de Fisher com  $p = 0,398$ ), educação formal (teste Quadrado,  $p= 0,246$ ), quantidade de bebidas alcoólicas consumida (teste exato de Fisher com  $p = 0,213$ ), tempo de dependência do

consumo dessas bebidas (teste de Mann-Whitney,  $p= 0,714$ ).

As condições de higiene bucal mostraram uma significativa deterioração durante e imediatamente após a radioterapia, evidenciado pelo maior acúmulo de biofilme visível (teste de Quadrado,  $p= 0,042$ ). Entretanto, as alterações de índice de placa se mostraram significativas apenas durante a radioterapia, após o qual retornaram a valores próximos aos evidenciados antes da RT. Os indivíduos previamente saudáveis, do ponto de vista gengival, desenvolveram gengivite nas primeiras duas semanas do início da terapia e não retornaram às condições de saúde periodontal, mesmo 12 meses após a conclusão do tratamento, evidenciando, concomitantemente, mucosite e xerostomia.

O principal motivo alegado pelos pacientes para deterioração das condições de higiene bucal era a mucosite, a qual não permitia a utilização de cremes dentais e colutórios muitas vezes recomendados por familiares ou pelo corpo médico. Nesse sentido, os profissionais da equipe médica não possuíam um protocolo de uso de colutórios capazes de reduzir o biofilme microbiano.

#### 4 DISCUSSÃO

O perfil dos pacientes examinados com idade média de 59,5 anos, gênero masculino, acima dos 50 anos, corrobora com a literatura, sendo que com o aumento da idade a susceptibilidade aos fatores extrínsecos associados ao câncer é intensa, tornando os pacientes mais propensos às alterações celulares.

O nível de escolaridade desses pacientes se mostrou bastante modesto, predominando o ensino fundamental incompleto, no qual a maioria dos pacientes estudou até a 4<sup>a</sup> série primária. O baixo nível de escolaridade pode estar relacionado com menor poder econômico, o que implica que

esses pacientes tem difícil acesso à dentistas e médicos no estágio inicial da doença, o que nos mostra que a maioria chega em estágios mais avançados. Resultados similares foram encontrados por Deditis et al., (2004), onde 53% dos pacientes com câncer de boca e 96% de orofaringe encontravam-se em estágios III e IV.

No Brasil, mais de 85% dos tumores de cabeça e pescoço são diagnosticados em fases avançadas, o que está fortemente associado à morbidade e mortalidade da doença. A identificação tardia, além de reduzir a expectativa de vida, faz com que seu tratamento seja na maioria das vezes mutilante, comprometendo a qualidade de vida pós-terapia. O hábito de fumar estava presente em 87% dos pacientes, sendo um dos fatores extrínsecos mais relacionados com a etiologia do câncer, considerado um agente promotor. Dentre os hábitos bucais, o tabagismo e o alcoolismo têm sido frequentemente documentados como sendo os principais fatores de risco no desenvolvimento de novos casos de câncer bucal (Reis et al., 1997).

Nos pacientes estudados à radioterapia de cabeça e pescoço tiveram como campos de irradiação as regiões cervicais faciais direita e esquerda, fossa supraclavicular e cervical direita e esquerda sendo planejados de acordo com o estadiamento e localização do tumor. Sendo que os pacientes com tumores de cordas vocais, cuja radiação é cervical, a mucosite não foi muito observada, devido os raios não atingirem a mucosa bucal.

A mucosite oral induzida por radioterapia acomete praticamente todos os pacientes submetidos à radiação tumoricida em campos cervico-faciais (Spijkervet et al., 1990). A dose variou nesses pacientes de 5040-7020 cGy, com fracionamento de 180 cGy/dia. Quando a dose radioterápica é de 200 cGy as manifestações clínicas da depleção epitelial aparecem mais precocemente do que quando o paciente recebe 180 cGy, devido ao desequilíbrio entre

a morte celular e a reprodução epitelial, causado por maior dose diária (Denham et al., 1999; Epstein et al., 2000).

Na avaliação clínica dos pacientes buscamos observar as principais alterações relacionadas à mucosite. O eritema da mucosa oral é um sinal clínico de importância sendo um dos primeiros sinais de inflamação da mucosa e surge aproximadamente após 2500 cGy (Dib & Curi, 1999; Dib, 2000). Nos exames realizados observamos as alterações entre 2700 a 3960 cGy no que se refere entre a terceira e quarta semana, portanto verificou-se as diversas formas de manifestação da mucosite oral. A mucosite ocorreu em média a partir de 13 dias do início da radioterapia (Modesto, 2006).

No nosso estudo devido à avaliação ser nos períodos que na literatura sugere que começam a surgir as mucosites, foi possível identificar vários graus, sendo utilizado o mesmo fracionamento, no qual o grau III foi o mais evidente, em que o tecido conjuntivo foi recoberto por uma membrana fibrinosa acima de 1,5 cm, em que os pacientes tinham grande dificuldade de ingerir alimentos sólidos e mastigar, devido às dores, diminuindo a qualidade de vida desses pacientes, cujo relatavam que o emagrecimento era uma das principais mudanças na aparência durante o tratamento.

Foi observado o grau IV em 17,5%, o que muitos implicaram em interrupção do tratamento radioterápico, sendo na maioria das vezes internado, para reposição de líquidos e fontes de energia oriundos da alimentação que estava prejudicada. Nessas mucosites mais severas lesões ulceradas eram evidentes, facilitando a infecção oportunista, como a candidose e outras bactérias que podem diminuir ainda mais a resistência desses pacientes.

Tendo vista a ocorrência e a severidade da mucosite associada à radioterapia e refratariedade da maioria dos pacientes em se submeter a tratamento

odontológico prévio, deve-se dar mais destaque a esses procedimentos preventivos, principalmente com o controle do biofilme microbiano, o qual tem condições de exacerbar as reações inflamatórias associadas diretamente aos efeitos deletérios da radiação empregada.

## 5 CONCLUSÕES

Esses dados permitem concluir que:

- a) a ocorrência de mucosite é um evento extremamente freqüente em pacientes irradiados;
- b) a severidade desse fenômeno tem relação com higiene bucal e tratamento odontológico prévio;
- c) embora não diretamente associados com o desenvolvimento da mucosite, hábitos como o etilismo e o tabagismo colaboram para a manutenção de condições favoráveis à mucosite rádio-induzida.

## 6 REFERÊNCIAS

BENSADOUN, R.J.; MAGNÉ, N.; MARCY, P.Y.; DEMARD, F. **Chemotherapy and radiotherapy induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment.** *Eur Arch Otorhinolaryngol*, v. 258, p.481-7, 2001.

DEDVITIS, R.A.; FRANÇA, C.M.; MAFRA, A.C.B.; GUIMARÃES, F.T.; GUIMARÃES, AV. **Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe.** *Rev Bras Otorrinolaringol*; v 70, n 1, p.35-40, 2004.

DENHAM, J.W.; PETERS, L.J.; JOHASEN, J.; POULSEN, M.; LAMB, D.S.; HINDLEY, A. **Do acute mucosal reactions lead to consequential late reactions in patients**

**with head and neck cancer? Radiother Oncol**, v.52, n.2, p. 57-64, 1999.

DIB, L.L.; CURI, M.M. **Complicações Oraís na Oncologia**. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. *Radioterapia em Oncologia*. Rio de Janeiro: Medsi; 1999.

DIB, L.L. **Abordagem Multidisciplinar das Complicações Oraís da Radioterapia**. *Rev APCD*, v. 54, p.391-6, 2000.

DUNCAN, G.G.; EPSTEIN, J.B.; TU, D.; EL SAYED, S.; BEZJAK, A.; OTTAWAY, J.; PATER, J. **Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis**. *Head Neck*, v. 27, n.5, p.421-8, 2005.

EPSTEIN, J. B.; GORSKY, M.; GUGLIETTA, A.; LE, N.; SONIS, S.T. **The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy**. *Cancer*, v.89, n.11, p.2258-65, 2000.

JHAM, B.C.; FRANÇA, E.C.; OLIVEIRA, R.R.; SANTOS, V.R.; KOWALSKI, L.P.; SILVA FREIRE, A.R. **Candida oral colonization and infection in Brazilian patients undergoing head and neck radiotherapy: a pilot study**. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*, v.103, p.355-8, 2007.

MODESTO, D. F. **Avaliação das alterações oraís em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia**. *Dissertação Mestrado em Clínica Odontológica*, Universidade Vale do Rio Verde, p.71, 2006.

REDDING, S. W.; DAHIYA, M. C.; KIRKPATRICK, W. R.; COCO, B. J.; PATTERSON, T. F.; FOTHERGILL, A. W.; RINALDI, M. G.; THOMAS JR, C. R. **Candida**

**glabrata is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer**, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.97,n.1, p.47-52, 2004.

REIS, T. G.; MAKOWIECKY, M.; KATO, S. H.; RIBAS, M. H.; FAVA, A. S. **Plasmocitoma extramedular em base de língua – uma rara localização**. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*, v.36, n.4, p.242-3, 2007.

SPIJKERVET, F. K.; VAN SAENE, H. K.; VAN SAENE, J. J.; PANDERS, A. K.; VERMEY, A.; MEHTA, D. M. **Mucositis prevention by selective elimination of oral flora in irradiated head and neck cancer patients**. *J Oral Pathol Med*, v.19, p.486-9, 1990.

TROTTI, A.; BELLM, L. A.; EPSTEIN, J. B.; FRAME, D.; FUCHS, H. J.; GWEDE, C. K.; et al. **Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the effects of cancer treatment: impact on radiotherapy**. *Int J Radiat Biol Oncol Phys*, v. 47, p.13–47, 2000.

VENESS, M. J.; FOROUDI, F.; GEBSKI, V.; TIMMS, I.; SATHIYASEELAN, Y.; CAKIR, B.; TIWER, K. W. **Use of topical misoprostol to reduce radiation-induced mucositis: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. *Austr Radiol*, v.50, p. 468-74, 2006.