

## AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES BUCAIS EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS À RADIOTERAPIA

Larissa Ciupa<sup>1</sup>, Amanda Regina Nichi Sá<sup>2</sup>.

### RESUMO

A Radioterapia é a forma de tratamento mais utilizada para as neoplasias de cabeça e pescoço. Este estudo teve por objetivo avaliar as complicações bucais em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço no setor de oncologia do Hospital Santa Casa de Campo Mourão-PR. Foram avaliados 12 pacientes submetidos à radioterapia nas regiões de cabeça e pescoço, no período de agosto a outubro de 2012 atendidos pelo setor de Oncologia do Hospital Santa Casa de Campo Mourão. Para tanto, utilizou-se de uma pesquisa do tipo descritiva onde os dados foram coletados por meio de uma entrevista com o paciente, coletando dados pessoais e informações do tratamento, eles foram acompanhados por um período de quatro semanas de tratamento, através de avaliações clínicas seguindo protocolos propostos para cada efeito adverso (perda do paladar, mucosite, xerostomia, candidose bucal). Os efeitos colaterais foram evidenciados a partir da segunda semana de acompanhamento. Os dados mostram a necessidade da prevenção e de um diagnóstico antecipado, a fim de melhorar a qualidade de vida da população, além de discussões para melhor compreensão da patologia e surgimento de novos tratamentos menos agressivos aos pacientes.

**Palavras-chave:** radioterapia; neoplasias de cabeça e pescoço; prevenção de doenças; tratamentos.

### EVALUATION OF ORAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER UNDERGOING RADIOTHERAPY

### ABSTRACT

Radiotherapy is the most widely used form for treatment of head and neck cancers. The aim of this study was to assess oral complications in patients undergoing head and neck radiotherapy at oncology service of Hospital Santa Casa de Campo Mourão - PR. Were evaluated 12 patients undergoing head and neck radiotherapy from August-October 2012 attended by oncology department of Hospital Santa Casa, Campo Mourão. A descriptive research was carried out. An interview with the patients to collect personal data and information about the treatment was performed. Patients were followed during four weeks of treatment through clinical evaluations according to protocols proposed for each adverse effect (loss of taste, mucositis, xerostomia, oral candidiasis). Side effects were apparent from the second week. Data show the need of prevention and early diagnosis in order to improve the quality of life, and discussions that allow a better understanding of the disease and the emergence of new and less aggressive treatments to patients.

**Keywords:** radiotherapy; neoplasms of the head and neck; disease prevention; treatments.

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Faculdade Integrado de Campo Mourão-PR.

2 Docente do curso de Biomedicina da Faculdade Integrado de Campo Mourão-PR.

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos (1). As neoplasias de cabeça e pescoço correspondem entre 5 a 10% de todos os tipos de câncer, sendo que estes são mais frequentes em homens acima de 40 anos, relacionados principalmente ao consumo de tabaco e álcool (2).

O câncer de cabeça e pescoço compreende todos os carcinomas originários do epitélio mucoescamoso, desde o lábio, cavidades oral e nasal, faringe, laringe e ouvido médio (3). Dentre as formas de tratamento disponíveis, a radioterapia é a mais utilizada. Esta forma de tratamento utiliza as radiações ionizantes, que atuam sobre o DNA nuclear das células malignas, levando à morte celular ou à perda de sua capacidade reprodutiva, e, simultaneamente, preserva os tecidos normais alcançando um índice terapêutico favorável (3,4). Entretanto, altas doses de radiação em extensos campos resultam em reações indesejáveis ao organismo humano, principalmente na mucosa oral, nas glândulas salivares, no paladar, dentição, ossos, pele, músculos e articulações (4,5,6).

Os efeitos da radiação podem ser observados durante e após o tratamento, podendo apresentar de forma aguda, como a mucosite, candidíase oral, xerostomia e perda de paladar, e/ou forma crônica, como a osteorradição necrose, trismo e a cárie por radiação. A prevalência e a intensidade das complicações dependem da dose aplicada, do campo de incidência da radiação e do estado do paciente durante o período de tratamento (7).

A radiação ionizante está diretamente relacionada com a intensidade dos efeitos colaterais, e a prevenção e amenização destes efeitos ainda são desafios para a equipe multidisciplinar que acompanha estes pacientes. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da radiação ionizante nos pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço, em tratamento no Hospital Santa Casa de Campo Mourão – INCAM.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 12 pacientes submetidos à radioterapia, nas regiões de cabeça e pescoço, no período de agosto a outubro de 2012 atendidos pelo setor de Oncologia do Hospital Santa Casa de Campo Mourão, Paraná, Brasil. Estes pacientes encontravam-se sob tratamento radioterápico estando em diferentes estágios de neoplasia maligna.

Inicialmente, foi realizada uma entrevista com os pacientes coletando dados pessoais e informações sobre o tratamento, como o tipo do tumor, localização, quantidade de doses e campos irradiados. Em seguida, foram realizadas as avaliações clínicas quanto aos efeitos agudos da radioterapia (perda do paladar, mucosite, xerostomia, candidose bucal).

As avaliações clínicas foram realizadas semanalmente, durante as quatro semanas de tratamento de cada paciente, seguindo protocolos propostos para cada efeito adverso. Antes de cada avaliação, foi solicitado que cada paciente realizasse o bochecho com 50 mL de água por três vezes durante 30 segundos a fim de remover as impurezas (6).

Os dados coletados foram lançados em uma planilha eletrônica modelo Excel, sendo analisados e comparados em relação aos valores semanais. Todos os pacientes selecionados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética para Pesquisa CAAE: 06855812.5.0000.0092.

### Perda do paladar

O teste de avaliação da perda do paladar pelas papilas gustativas, seguiu protocolo proposto por GOMES et al. (8) com modificações por SILVA et al. (6). Foram manipulados quatro soluções, salgada, doce, azeda e amarga, em diferentes concentrações (fraca, média e forte): NaCl (1%, 5% e 10%); sacarose (5%, 20% e 40%); ácido cítrico (0,5%, 1,5% e 5%) e uréia (5%, 20% e 40%). As soluções foram administradas por meio de conta-gotas, sendo três gotas de cada solução de maneira aleatória, sempre respeitando a ordem das concentrações (fraca, média e forte). Após a administração das soluções, cada paciente relatou sentir ou não o sabor, sendo considerado 0 (zero) quando não sente e 1 (um) quando sentir.

### Mucosite

Para a avaliação da mucosite, foi utilizado o método observacional, baseado no critério de avaliação da mucosite pelo Common Toxicity Criterio, – CTC (9), onde se observa o aspecto da mucosa. Os parâmetros utilizados foram: Grau 0 (nenhuma mudança); Grau 1 (eritema da mucosa); Grau 2 (reação pseudomembranosa focal); Grau 3 (reação pseudomembranosa confluyente); Grau 4 (necrose ou ulceração profunda, podendo incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão).

### Candidose bucal

A candidose bucal foi avaliada por meio da observação da mucosa oral (forma eritematosa e pseudomembranosa - sapinho) e da avaliação microbiológica. As amostras foram coletadas da cavidade bucal dos pacientes através de swabs estéreis, diluídas em solução salina (1%), e semeadas em duplicata em Agar Sabouraud dextrose com Clorafenicol, mantidas a 37°C por cinco dias para avaliação do crescimento microbiano (10,11).

### Xerostomia

A xerostomia foi avaliada de acordo com Modesto et al (12), por meio de perguntas dirigidas aos pacientes, que relataram a sensação de secura, sendo:

Pouco – boca pouco seca, ou seja, início de um incômodo, mais sem necessidade de utilização de um líquido para ajudá-lo a se alimentar com sólidos; Moderado – boca seca moderada, necessitando de líquidos para ajudá-lo na alimentação com sólidos; Muito – boca muito seca, sendo que o paciente relate não estar conseguindo se alimentar com sólidos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 12 pacientes avaliados, 10 (83,3%) eram do gênero masculino e 2 (16,6%) do gênero feminino (62,1±10,2 anos). Ao questionar os pacientes quanto ao fumo e etilismo, 3 (25%) pacientes responderam serem apenas fumantes, 6 (50%) fumantes e etilistas, e 3 (25%) não fumavam e nem faziam ingestão de bebida alcoólica. A Tabela 1 mostra que em relação à localização dos tumores, os cânceres de laringe (25%) e parótida (25%) foram os mais frequentes na população de estudo, seguidos do câncer de boca (17%), pescoço (17%), orofaringe (8%) e palato (8%). As doses de radiação aplicadas variaram entre 50 Gy e 70,2 Gy.

**Tabela 1.** Características clínicas dos 12 pacientes submetidos à Radioterapia nas regiões da cabeça e pescoço em tratamento no Hospital Santa Casa de Campo Mourão/ PR.

Paciente	Gênero	Local	Tumor	Campos irradiados	Aplicações	Dose Total
1	M	Laringe	Linfoma	Dois	33	66 Gy
2	M	Orofaringe	Carcinoma de células escamosas	Dois	39	70,2 Gy
3	F	Palato	Mucoepidermoide	Três	39	70,2 Gy
4	M	Pescoço	Metástase Cervical	Três	30	60 Gy
5	M	Laringe	Linfoma	Dois	35	50 Gy
6	M	Boca	Carcinoma de células escamosas	Dois	49	50Gy
7	M	Parótida	Adenocarcinoma ductal	Dois	37	66Gy
8	M	Parótida	Adenocarcinoma de parótida	Dois	37	66 Gy

Continuação da Tabela 1.

9	M	Boca	Carcinoma de células escamosas	Dois	49	50Gy
10	M	Parótida	Adenocarcinoma de parótida	Dois	37	66 Gy
11	M	Laringe	Carcinoma de células escamosas	Dois	33	66 Gy
12	F	Pescoço	Metastase cervical	Três	30	60Gy

\*Considerou-se qualquer quantidade e frequência.

### Perda de paladar

As avaliações do paladar são apresentadas na Tabela 2, onde a perda do paladar ocorreu de forma gradativa na terceira

semana de acompanhamento, onde o sabor doce apresentou uma maior perda e o sabor amargo a menor perda.

**Tabela 2.** Avaliação da perda do paladar nas três diferentes concentrações avaliadas para cada sabor.

SEMANAS	NaCl			Sacarose			Ácido Cítrico			Uréia		
	1%	5%	10%	5%	20%	40%	0,50%	1,50%	5%	5%	20%	40%
Primeira	0	0	0	0/1	0	0	0	0	0	0	0	0
Segunda	1	0	0	1	0	0	0/1	0	0	0	0	0
Terceira	1	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0
Quarta	1	1	0/1	1	1	0	1	0	0	1	0	0

Obs.: 0: não houve perda do paladar, 1 : houve perda do paladar; 0/1: para uma mesma variável, alguns pacientes apresentaram perda do paladar e outros não apresentaram.

### Mucosite

Pela avaliação da mucosite foi observado que todos os pacientes apresentaram algum tipo de alteração na mucosa oral, predominando na terceira semana de acompanhamento (Tabela 3). A

quarta semana apresentou uma involução nos sinais de mucosite, o que pode ser devido ao uso de medicamentos concomitantes ao tratamento. Também foi relatado pelos pacientes a falta de apetite e dificuldade de deglutição na alimentação.

**Tabela 3.** Avaliação da mucosite pelo critério de CTC, dos 12 pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço em tratamento no Hospital Santa Casa de Campo Mourão – INCAM.

AVALIAÇÃO	SEMANAS			
	1° N(%)	2° N(%)	3° N(%)	4° N(%)
Grau 0	11 (92)	7 (58,3)	5 (41,6)	8 (66,7)
Grau 1	1 (8)	3 (25,0)	3 (25,0)	4 (33,3)
Grau 2	-	2 (16,7)	2 (16,7)	-
Grau 3	-	-	2 (16,7)	-

Obs.: Grau 0 (nenhuma mudança); Grau 1 (eritema da mucosa); Grau 2 (reação pseudomembranosa focal); Grau 3 (reação pseudomembranosa confluyente); Grau 4 (necrose ou ulceração profunda, podendo incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão). CTC = *Common Toxicity Criterio*.

### Candidose oral

A avaliação microbiológica apresentou crescimento característico de *Candida* sp. na mucosa oral dos pacientes a partir da segunda

semana de acompanhamento, sem correlação com a dose de Gy aplicada durante o tratamento.

**Tabela 4.** Presença de crescimento microbiológico de *Candida* sp. dos 12 pacientes avaliados durante as quatro semanas de estudo.

SOLUÇÕES	SEMANAS			
	1° N(%)	2° N(%)	3° N(%)	4° N(%)
PRESENTE	–	4 (33,3)	8 (66,7)	5 (41,6)
AUSENTE	12 (100)	8 (66,7)	4 (33,3)	7 (58,4)

Obs: foi considerado presente quando as culturas apresentaram um crescimento de colônias características de *Candida* sp.

### Xerostomia

De acordo com a Tabela 5, a xerostomia foi relatada por todos os pacientes, sendo verificada na primeira semana de

tratamento com evolução das alterações no decorrer do acompanhamento (até a quarta semana).

**Tabela 5.** Avaliação da xerostomia dos 12 pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço em tratamento no Hospital Santa Casa de Campo Mourão – INCAM.

	SEMANAS			
	1°	2°	3°	4°
NORMAL	7 (58,4)	2 (16,7)	1 (8)	7 (58,3)
POUCO	5 (41,6)	6 (50)	3 (25)	4 (33,3)
MODERADO	-	4 (33,3)	5 (41,6)	1 (8)
MUITO	-	-	3 (25)	-

Obs.: Pouco – boca pouco seca, ou seja, início de um incômodo, mais sem necessidade de utilização de um líquido para ajudá-lo a se alimentar com sólidos; Moderado – boca moderadamente seca, necessitando de líquidos para ajudá-lo na alimentação com sólidos; Muito – boca muito seca, sendo que o paciente relate não conseguir se alimentar com sólidos.

## DISCUSSÃO

O carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço representa a terceira causa mais comum de óbito por câncer no mundo (13). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) (14) em 2012 houve 14.170 casos de câncer bucal, sendo destes 9.990 homens e 4.180 mulheres. A boca é um local de fácil acesso e observação, o que possibilita uma avaliação inicial com diagnóstico precoce, porém na maioria dos casos esse diagnóstico é tardio (15).

A radioterapia é a modalidade terapêutica utilizada para os cânceres de cabeça e pescoço quando a lesão não é completamente removida pela cirurgia ou quando o tumor se apresenta em fase

avançada no momento do diagnóstico, ou seja, pode ser usada de forma adjuvante a cirurgia ou quimioterapia, ou de forma principal. Porém, a radiação emitida causa efeitos indesejáveis afetando diretamente o tratamento.

A dose de radiação necessária para os tumores de cabeça e pescoço dependem da malignidade destes, e da forma de tratamento a ser utilizada (16). A maioria dos pacientes utilizam doses entre 50 a 70 Gy administradas por cinco a sete semanas, uma vez ao dia em doses fracionadas de 2 Gy. Neste trabalho as doses variaram entre 50 e 70,2 Gy e através desta foi possível observar efeitos diretos sob os pacientes. A diferença entre a dose recebida por cada paciente pode influenciar diretamente nas alterações apresentadas. Kamprad et al. (17) relatam que com doses

relativamente baixas de 40 Gy são observados efeitos deletérios aos pacientes submetidos à radioterapia. Deve se considerar ainda, que o tratamento concomitante a quimioterapia agrava os sinais e sintomas observados.

Apesar de um número reduzido de participantes, o gênero masculino foi predominante, sendo corroborado por outros autores (18,19) onde apontam a maior incidência de homens com câncer, devido a sua maior exposição a agentes carcinogênicos como bebida e cigarro, fatores conhecidamente desencadeantes de neoplasias (20,21). O tabagismo é o principal fator de risco para o câncer de cabeça e pescoço, correlacionado à duração e intensidade do hábito de fumar (21,22). O uso simultâneo ao álcool pode aumentar o risco de desenvolvimento do câncer (23). O álcool sozinho não é considerado iniciador da carcinogênese bucal, entretanto pode agir como um solvente que aumenta a exposição da mucosa à agentes carcinogênicos, elevando a absorção celular destes, potencializando os efeitos carcinógenos do tabaco (20). Porém, nem todos os tabagistas e consumidores de álcool desenvolvem CEC de cabeça e pescoço, o que indica que a variação individual da suscetibilidade genética desempenha um papel crítico<sup>24</sup>. Além destes, outros fatores como a alimentação<sup>25</sup>, higiene bucal<sup>26</sup>, exposição à luz ultravioleta, agentes infecciosos podem influenciar no desenvolvimento da patologia.

A perda do paladar é resultado tanto do efeito da radiação sobre as papilas gustativas quanto da redução do fluxo salivar. Esta redução junto à alteração bioquímica da saliva dificulta o contato da língua com os alimentos, levando a perda do prazer em se alimentar, culminando na perda de apetite e peso do paciente. A perda do paladar pode durar semanas ou meses, podendo voltar ao normal em até 120 dias (6). Dentre os efeitos agudos foi verificada a perda do paladar, onde todos os pacientes apresentaram alguma alteração, principalmente para as concentrações fracas das quatro soluções, estando de acordo com Cardoso et al. (28) que relata a perda de paladar em 11 dos 12 pacientes acompanhados. A perda do paladar dos pacientes avaliados no presente estudo ocorreu de forma gradativa, sendo que na segunda e terceira semana os sintomas foram mais pronunciados, estando de acordo com SILVA et al. (6) onde os pacientes avaliados apresentaram alteração no paladar a partir da terceira semana.

A mucosite foi predominante nos graus 0 (nenhuma mudança) e 1 (eritema da mucosa) sendo mais intensas na terceira semana de tratamento, semelhantes aos dados de Santos et al. (3) onde relata a inflamação da mucosa oral nos pacientes a partir da terceira semana de tratamento, e uma diminuição na quarta semana, possivelmente pelo uso de medicamentos. Os pacientes relataram dificuldade para se alimentar com perda do apetite, pois a mucosite leva a um desconforto local, com dificuldade para beber, comer e falar, e, em casos mais graves, faz-se necessário a alimentação nasogástrica ou a interrupção do tratamento (29).

Belazi et al. (30) avaliando 39 pacientes em radioterapia na segunda e terceira semana, relata que estes apresentaram *Candida* sp. em 23/39 pacientes. O presente estudo mostrou candidose oral mais intensa na terceira semana de tratamento para 8 (66,7%) pacientes. Isso é decorrente da queda do fluxo salivar e da atividade fagocítica reduzida dos granulócitos salivares contra estes microrganismos (5). Os pacientes ainda relataram sentir dor e uma sensação de queimação, o que é decorrente do processo inflamatório causado pela presença deste fungo.

A xerostomia, ou sensação de “boca seca”, foi observada em todos os pacientes com predominância na terceira semana de tratamento, com o uso de medicamentos se observou uma diminuição dos sintomas na quarta semana de acompanhamento. Domingos et al. (31) avaliaram os efeitos da radiação sob a glândula parótida de ratos, e observaram que há dois aspectos morfológicos responsáveis pela diminuição do fluxo salivar: a severa atrofia e necrose acinar, sendo os acínos responsáveis pela secreção da saliva. A compreensão da diminuição da saliva é relevante, pois está relacionada à promoção da saúde bucal, estando envolvida na mastigação, deglutição e higienização da cavidade oral.

Os efeitos deletérios observados foram mais evidentes na terceira semana de acompanhamento, e podem ter sido agravados pelo uso concomitante a outro tratamento, como a quimioterapia. Os pacientes submetidos à radioterapia recebem acompanhamento multidisciplinar profissional o que auxilia no desenvolvimento no tratamento, mostrando que há uma melhora dos efeitos colaterais a partir da terceira semana. Os dados mostram a necessidade de

uma atenção para a terapia coadjuvante aos sinais e sintomas decorrentes do tratamento com a radioterapia, que como mostrado, são impactantes para os pacientes e a qualidade de vida dos mesmos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca de novas intervenções e abordagens terapêuticas é necessária para a compreensão do desenvolvimento e para o tratamento do CEC de cabeça e pescoço.

Embora alguns tratamentos aumentem a sobrevida dos pacientes, todos trazem consigo efeitos colaterais que reduzem a qualidade de vida dos pacientes. Por meio da prevenção e diagnóstico precoce, o que pode levar a resolução bem sucedida do CEC de cabeça e pescoço. O estímulo de discussões interdisciplinares de casos no âmbito de comitê clínicos pode levar a uma melhor compreensão sobre o desenvolvimento desta patologia auxiliando no desenvolvimento de novas terapias menos agressivas e que aumentem a sobrevida dos pacientes.

**Larissa Ciupa, Amanda Regina Nichi Sá**

*Endereço para correspondência:* Rodovia BR 158, KM 207.

Campo Mourão-PR

87300-970

E-mail: amanda.sa.biomedicina@gmail.com

*Recebido em 24/12/2012*

*Revisado em 12/12/2013*

*Aceito em 14/02/2014*

## REFERÊNCIAS

- (1) MODESTO, D.F. **Avaliação das alterações orais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. 2006.** Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica). Universidade Vale do Rio Verde - UNINCOR - Três Corações, MG.
- (2) COLOMBO, J.; RAHAL, P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia.**, v.55, n.2, 2009.
- (3) SANTOS, R.C.S.; et al. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. **Revista da Escola de Enfermagem da USP.** v.45, 2011.
- (4) CUNHA, C.B. **Avaliação da eficácia do tratamento para mucosite oral induzida por cinco-fluoracil, com uso de laser de baixa potência em diferentes comprimentos de onda. 2010.** Dissertação (Mestrado de Lasers em Odontologia). Universidade de São Paulo. 2010.
- (5) JAHAM, B.C.; FREIRE A.R.S. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.**, v. 72, 2006.
- (6) SILVA, A.I.V.; et al. Efeito da Radiação Ionizante sobre o paladar de pacientes submetidos a radioterapia para a região da cabeça e pescoço. **Radioterapia Brasileira.** v.44, 2011.

- (7) VIEGAS, C.C.B. **Dosimetria *in vivo* com uso de detectores semicondutores e termoluminescentes aplicada ao tratamento de câncer de cabeça e pescoço.** 2003. Dissertação (Mestrado em Engenharia). Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2003.
- (8) GOMES, F.E.; et al. Detection and recognition thresholds to the 4 basic tastes in Mexican patients with primary Sjögren's syndrome. **European Journal of Clinical Nutrition.** v.58, 2004.
- (9) SAAD, E.D.; et al. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. **Revista Brasileira de Cancerologia.** v.48, 2002.
- (10) VIEIRA, J.D.G.; et al. *Candida albicans* isolated from buccal cavity of children with Down's syndrome: occurrence and growth inhibition by *Streptomyces* sp. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** v.38, 2005.
- (11) LAACAZ, C.S.; et al. **Guia para identificação de fungos, actinomicetos e algas de interesse médico.** Sarvier:São Paulo, 1999.
- (12) MODESTO, D.F.; et al. **Avaliação das alterações orais agudas em pacientes submetidos à radioterapia em região de cabeça e pescoço.** 2006. 45f. Dissertação (Mestrado em Clínica Odontológica). Universidade Vale do Rio Verde – UNINCOR. Três Corações, MG, 2006.
- (13) GALBIATTI, A.L.S.; et.al. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.** v.79, n.2, 2013.
- (14) INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA) - BRASIL. **Ações de enfermagem para o controle do câncer:** uma proposta de integração ensino-serviço. Bases do Tratamento. 3.ed. Rio de Janeiro, 2008. p.371-394.
- (15) MILLER, C.S.; et al. Disparities in risk of and survival from oropharyngeal squamous cell carcinoma; **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontoly,** 2003.
- (16) CHASEN, M.R.; BHARGAVA, R. A descriptive review of the factors contributing to nutritional compromise in patients with head and neck cancer. **Support Care Cancer.** v.17, 2009.
- (17) KAMPRAD, F.; et al. Functional changes of the gustatory organ caused by local radiation exposure during radiotherapy of the head-and-neck Region. **Strahlentherapie und Onkologie.** v.184, 2008.
- (18) DEVIDITIS, R.A.; et al. Características clínicoepidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.** 2004.
- (19) ALVARENGA, L.M.; et al. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.** v.74, 2008.
- (20) BRENER, S.; et al. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Revista Brasileira de Cancerologia.** v.53, 2007.
- (21) TORRENTE, M.C.; et. al. Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. **Head Neck.** v.33, 2011.
- (22) HASHIBE, M.; et.al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. **Journal of the National Cancer Institute.** v. 99, n.10, 2007.
- (23) OLIVEIRA, L.R.; et al. Perfil da incidência e da sobrevida de pacientes com

carcinoma epidermóide oral em uma população brasileira. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v.42, 2006.

(24) LIANG, C.; et al. Gene-environment interactions of novel variants associated with head and neck cancer. **Head Neck**. v.34, n. 8, 2012

(25) CHUANG, S.C.; et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. **Cancer Causes Control**. v. 23, n. 1, 2012.

(26) BLOCHING, M.; et al. The influence of oral hygiene on salivary quality in the Ames Test, as a marker for genotoxic effects. **Oral Oncology**. v. 43, n. 9 2007.

(27) NEVILLE, B. W.; DAY T.A. Oral cancer and precancerous lesions. **Cancer Journal for Clinicians**. v. 52, 2002.

(28) CARDOSO, M.F.A.; et al. Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. **Radiologia Brasileira**, 2005.

(29) POROCK D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. **European Journal of Cancer Care**. v. 11, 2002.

(30) BELAZI, M.; et al. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. **Oral Microbiology and Immunology**. v. 19, n. 06, p. 347-351, 2004.

(31) DOMINGOS, A.C.; et al. Avaliação morfológica dos efeitos da radiação em glândulas parótidas de ratos. **Revista de Saúde Coletiva**. v. 32, n. 6, 2009.