

Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço

Effects of chlorhexidine mouthwash on radiation induced mucositis in head and neck cancer

Rogério Labbate¹, Carlos Neutzling Lehn²,
Odilon Victor Porto Denardin³

Palavras-chave: neoplasia de cabeça e pescoço, radioterapia, mucosite, clorexidina.
Key words: head and neck cancer, radiotherapy, oral mucositis, chlorhexidin.

Resumo / Summary

A radioterapia em pacientes com neoplasias de Cabeça e Pescoço causa alterações na mucosa oral comprometendo a execução terapêutica e o resultado final. **Objetivo:** Avaliar o efeito protetor do gluconato de clorexidina, sobre a mucosa oral, durante o tratamento actínico fracionado e o seu reflexo na qualidade de vida referida pelos pacientes. **Forma do Estudo:** Clínico prospectivo. **Material e Método:** Foram selecionados 21 portadores de câncer de Cabeça e Pescoço alocados em dois grupos: grupo Placebo (n=11, 9H e 2M, idade média 58 anos) água destilada – dois bochechos diários e grupo Medicação (n=10, 7H e 2M, idade média 52 anos) gluconato de clorexidina a 0,12% – dois bochechos diários. Os pacientes foram avaliados semanalmente com exame local para detecção das alterações de mucosa (classificação de acordo com a WHO e Grupo de Terapia por Radiação em Oncologia – graus 0 a IV) e preenchimento de questionário de qualidade de vida ressaltando os aspectos de dor, apetite, paladar e hábitos alimentares. A análise estatística realizada pelo teste exato de Fisher. **Resultados:** A graduação da mucosite foi mais intensa no grupo Placebo em 6 das 10 semanas de avaliação. A frequência e intensidade das dores foram piores no grupo Placebo na 4ª semana de radioterapia e a modificação de paladar foi mais intensa nos indivíduos que não usavam o medicamento apenas na 7ª semana. Não foram encontradas diferenças nos outros parâmetros de qualidade de vida. **Conclusão:** Podemos concluir que o gluconato de clorexidina não eliminou as lesões de mucosa mas diminuiu, significativamente, os seus efeitos deletérios e intensidade sem apresentar um reflexo persistente na qualidade de vida dos pacientes.

The radiotherapy in patients with neoplasias of Head and Neck causes alterations in the oral mucous membrane interfering with the therapeutic execution and the final result. **Aim:** To evaluate the protective effect of the chlorhexidin on the oral mucous membrane, during the radiotherapy and its reflex in the quality of life referred by patients. **Study Design:** Clinical prospective. **Material and Method:** 21 patients with cancer of Head and Neck were selected and allocated in two groups: group Placebo (n=11, 9 men and 2 women, mean age 58 years) distilled water – two daily mouthwashes and group Medication (n=10, 7 men and 2 women, mean age 52 years) chlorhexidin 0,12% – two daily mouthwashes. The patients were appraised weekly with local exam for detection of the mucous membrane alterations (classification in agreement with WHO and Group of Therapy for Radiation in Oncology – degrees 0 to IV) and completion of questionnaire of life quality emphasizing the pain aspects, appetite, palate and alimentary habits. The statistical analysis accomplished by Fisher's exact test. **Results:** The graduation of mucositis was more intense in the group Placebo in 6 of the 10 weeks of evaluation. The frequency and intensity of pain were worse in the group Placebo in the 4th week of radiotherapy and the palate modification was more intense in the individuals that didn't use the medicine just in the 7th week. They were not found differences in the other parameters of life quality. **Conclusions:** We can conclude that the chlorhexidin didn't eliminate the mucous membrane lesions but decreased, significantly, their harmful effects and intensity without presenting a persistent reflex in the quality of the patients' life.

¹ Mestre em Cirurgia de Cabeça e Pescoço – Curso de Pós-Graduação do Hospital Heliópolis.

² Chefe do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis, mestre pelo Curso de Pós-Graduação do Hospital Heliópolis.

³ Professor do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis, doutor em Endocrinologia pela UNIFESP-EPM.

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis, São Paulo.

Endereço para correspondência: Odilon Victor Porto Denardin - Curso de Pós- Graduação em Cirurgia de Cabeça e Pescoço/ Hospital Heliópolis - Rua Cônego Xavier, 276
10º andar Sacomã 04231-030 São Paulo

Tel (0xx11) 6215-2837/ 273-8224/ 9259-7331

Artigo recebido em 02 de março de 2003. Artigo aceito em 13 de maio de 2003.

INTRODUÇÃO

A radioterapia é um dos tratamentos de eleição para pacientes portadores de neoplasias de cabeça e pescoço, porém verificamos que o aparecimento de seqüelas é praticamente inevitável. Estas seqüelas incluem dermatites nas regiões irradiadas, cáries de irradiação, principalmente em dentes em mau estado de conservação, xerostomia, quando a terapia atinge as glândulas salivares maiores e alterações inflamatórias ou infecciosas da cavidade oral denominadas, genericamente, "mucosite".

Abreu & Silva² afirmaram que as alterações de mucosa, após radioterapia, desenvolvem-se com doses superiores a 3.000 cGy causando desconforto e disfagia e levando a um comprometimento nutricional. A mucosite normalmente é transitória e os pacientes recuperam-se, espontaneamente, no primeiro mês após encerramento do tratamento. Entre as manifestações da mucosite a ulceração é a mais importante, constituindo-se em uma verdadeira porta de entrada para infecções bacterianas e determinando, em alguns casos, a suspensão do tratamento radioterápico. A associação da radioterapia com quimioterápicos produz um efeito sinérgico potencializando a severidade das alterações inflamatórias da mucosa oral.

Apesar dos vários trabalhos publicados, ainda não existe um consenso a respeito do tratamento ou prevenção da mucosite. Muitas substâncias e drogas já foram estudadas, mas nenhuma foi consagrada como o melhor método para a resolução do problema. O gluconato de clorexidina é uma droga amplamente usada pela odontologia, principalmente nas áreas de periodontia, cirurgia e implantodontia, sendo sua principal característica o combate à placa bacteriana.

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do gluconato de clorexidina a 0,12% nas reações secundárias da mucosa da cavidade oral e na qualidade de vida referida pelos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço quando submetidos ao tratamento radioterápico.

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo prospectivo, duplo cego, controlado por placebo foi realizado no Instituto de Radioterapia de São Paulo, na Casa de Saúde Santa Rita, em São Paulo – SP, no período de maio a outubro de 2000 incluindo 30 pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço com indicação exclusiva de tratamento radioterápico. Os pacientes, encaminhados para esta modalidade terapêutica pelo estado avançado da doença, por impossibilidade de serem tratados cirurgicamente ou por opção médica, foram divididos em dois grupos (n=15 em cada grupo) de acordo com o uso da medicação ou da substância placebo.

No desenvolvimento da pesquisa 9 pacientes foram excluídos devido a faltas nas avaliações ou interrupção do tratamento sem autorização médica – 4 do grupo com placebo e 5 do grupo com medicamento.

O medicamento (gluconato de clorexidina a 0,12%) foi utilizado sem diluição e todos os pacientes foram orientados a realizar dois bochechos, duas vezes ao dia com a substância cedida pelo pesquisador, durante 1 minuto e com intervalo de 12 horas entre as sessões. Tanto a medicação como os frascos de placebo foram distribuídos, aleatoriamente, por uma auxiliar do pesquisador que era a única pessoa a deter o conhecimento da substância distribuída e indicada para o uso.

Avaliações semanais incluíram o exame clínico oral para verificação das alterações de mucosa e o preenchimento de um questionário para aferição da percepção na qualidade de vida.

As alterações de mucosa, observadas no exame clínico, foram classificadas de acordo com critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde e o Grupo de Terapia por Radiação em Oncologia, descritos por Trotti et al.³. Sumariamente, classifica-se como grau 0 a ausência de sinais de mucosite, grau I a presença de eritema, grau II a presença de pseudo-membranas 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.

Os aspectos avaliados no questionário sobre a percepção de qualidade de vida, foram a presença de dores (escala numérica de 0 a 4 onde 0 significava ausência total de dores e 4 dores extremas), perda de paladar, dificuldade de deglutição provocada por dores ou outras causas e alteração dos hábitos alimentares relacionada com mudanças na consistência dos alimentos consumidos, substituição de certos alimentos ou modificação na forma de preparo dos alimentos.

As características de sexo, idade, diagnóstico, uso de medicamento ou placebo, dose total de irradiação aplicada a cada paciente, presença de dores, alterações de apetite, hábitos alimentares e paladar antes da radioterapia estão demonstrados na Tabela 1.

Os resultados foram analisados pelo Teste Exato de Fisher com nível de significância estatística de 95% (p<0,05).

RESULTADOS

Sintomas relacionados com a qualidade de vida referida

Na Tabela 2 observa-se a distribuição das freqüências dos sintomas relacionados à qualidade de vida referida pelos pacientes e obtida pelo questionário aplicado. Nenhuma das características avaliadas apresentou uma diferença permanente durante os procedimentos de radioterapia.

Todos os pacientes, do grupo placebo, apresentaram dores em algum momento da evolução e na quarta semana de radioterapia encontrou-se uma diferença significativa entre as freqüências dos grupos. A intensidade das dores seguiu o mesmo padrão sendo mais intensa apenas na quarta semana.

Tabela 1. Distribuição da idade, sexo, dose total de radioterapia e características clínicas anteriores ao início da radioterapia (presença de dores, alterações de apetite, paladar e hábitos alimentares)

| Características clínicas | Medicação(n=10) | Placebo(n=11) |
|---------------------------------------|-----------------|---------------|
| Idade (média/anos) | 52 | 58 |
| Sexo (relação Masculino/Feminino) | 7/3 | 9/2 |
| Dose total de radioterapia (média/Gy) | 64 | 64 |
| Presença de dores | 1/10 | 0/11 |
| Alteração de apetite | 2/10 | 0/11 |
| Alteração de paladar | 2/10 | 0/11 |
| Mudança em hábitos alimentares | 2/10 | 0/11 |

Tabela 2. Distribuição de freqüências das características de qualidade de vida, referidas pelos pacientes após início da radioterapia.

| | Presença de dores | | Alteração de paladar | | Alteração de apetite | | Hábitos alimentares | |
|-----------|-------------------|---------|----------------------|---------|----------------------|---------|---------------------|---------|
| | Medicação | Placebo | Medicação | Placebo | Medicação | Placebo | Medicação | Placebo |
| 1ª semana | 4/10 | 2/11 | 7/10* | 2/11 | 4/10 | 2/11 | 8/10* | 0/11 |
| 2ª semana | 5/10 | 5/11 | 7/10 | 9/11 | 2/10 | 7/11 | 6/10* | 1/11 |
| 3ª semana | 6/10 | 7/11 | 9/10 | 10/11 | 3/10 | 9/11* | 6/10 | 6/11 |
| 4ª semana | 5/10 | 11/11* | 9/10 | 11/11 | 5/10 | 9/11 | 6/10 | 8/11 |
| 5ª semana | 5/10 | 8/11 | 10/10 | 11/11 | 6/10 | 10/11 | 10/10 | 11/11 |
| 6ª semana | 5/10 | 7/11 | 9/10 | 11/11 | 4/10 | 10/11 | 9/10 | 11/11 |
| 7ª semana | 3/10 | 6/10 | 9/10 | 10/10 | 5/10 | 9/10 | 9/10 | 10/10 |
| 8ª semana | 2/4 | 2/4 | 3/4 | 4/4 | 1/4 | 4/4 | 3/4 | 4/4 |
| 9ª semana | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 1/1 |

* diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$)

Pelos resultados obtidos nota-se que, paulatinamente, todos os pacientes relatam alterações nos hábitos alimentares sem uma diferença perceptível entre os dois grupos. A alteração de apetite foi mais constante nos pacientes do grupo placebo encontrando-se uma diferença significativa na terceira semana de tratamento.

Os dados mostram que já na primeira semana de radioterapia há um aumento significativo no número de pacientes que, utilizando clorexidina, relataram alterações no paladar podendo sugerir que um efeito colateral da droga para estes pacientes é a perda antecipada da sensação gustativa. Ao final do estudo houve uma tendência à perda total do paladar em todos os pacientes.

Sinais clínicos dos exames orais durante a radioterapia

A Tabela 3 evidencia a distribuição das freqüências de alterações detectadas pelo exame oral nos diferentes períodos de tratamento. Os dados demonstram que ao final da segunda semana todos os pacientes que não utilizavam a clorexidina apresentaram eritema da mucosa oral, diferentemente do grupo com a medicação, onde menos da metade dos pacientes estava com esta alteração. Nas

avaliações seguintes observamos uma tendência ao desaparecimento desta diferença entre os grupos, com a totalidade os pacientes do estudo desenvolvendo esta manifestação de mucosite.

A presença de pseudomembranas foi mais freqüente no grupo placebo da terceira a sexta semana de tratamento e não encontrou-se diferença em relação à evidência clínica de formação de ulcerações de mucosa oral, que foi baixa nos dois grupos estudados.

A Tabela 4 mostra a graduação da mucosite nos pacientes dos dois grupos da pesquisa. Nota-se uma tendência a graduações mais altas nos pacientes do grupo placebo desde a terceira até a oitava semana de radioterapia.

DISCUSSÃO

A mucosite oral é uma das complicações mais freqüentes nos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento radioterápico^{4,5}.

Dentre os vários fatores implicados na gênese das alterações da mucosa, induzidas por radiação, encontra-se a modificação de flora oral bacteriana com desenvolvimento de quadros infecciosos. Desta maneira um medicamento

Tabela 3. Distribuição de freqüências das características clínicas dos exames orais nos pacientes, após início da radioterapia.

| | Presença de eritema | | Presença de pseudomembranas | | Presença de ulcerações | | Interrupção do tratamento | |
|-----------|---------------------|---------|-----------------------------|---------|------------------------|---------|---------------------------|---------|
| | Medicação | Placebo | Medicação | Placebo | Medicação | Placebo | Medicação | Placebo |
| 1ª semana | 3/10 | 2/11 | 0/10 | 0/11 | 0/10 | 0/11 | 0/10 | 0/11 |
| 2ª semana | 6/10 | 11/11* | 1/10 | 4/11 | 0/10 | 0/11 | 0/10 | 0/11 |
| 3ª semana | 10/10 | 11/11 | 2/10 | 10/11* | 0/10 | 1/11 | 0/10 | 1/11 |
| 4ª semana | 9/10 | 11/11 | 2/10 | 10/11* | 0/10 | 2/11 | 0/10 | 3/11 |
| 5ª semana | 9/10 | 11/11 | 3/10 | 10/11* | 1/10 | 0/11 | 0/10 | 5/11* |
| 6ª semana | 10/10 | 11/11 | 4/10 | 10/11* | 0/10 | 0/11 | 0/10 | 5/11* |
| 7ª semana | 10/10 | 10/10 | 6/10 | 9/10 | 1/10 | 0/10 | 0/10 | 4/10 |
| 8ª semana | 4/10 | 4/4 | 3/4 | 4/4 | 0/40 | 0/4 | 0/4 | 4/4* |
| 9ª semana | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 1/1 |

* diferenças estatisticamente significantes (p<0,05)

Tabela 4. Distribuição das freqüências de graduação da mucosite (segundo o Grupo de Terapia por radiação em Oncologia³) nos dois grupos de pacientes, após início da radioterapia

| | Graduação da mucosite (categorias) | | | | | | | | | |
|------------|------------------------------------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|
| | Grau 0 | | Grau I | | Grau II | | Grau III | | Grau IV | |
| | GC 0,12% | Placebo | GC 0,12% | Placebo | GC 0,12% | Placebo | GC 0,12% | Placebo | GC 0,12% | Placebo |
| 1ª semana | 7/10 | 9/11 | 3/10 | 2/11 | 0/10 | 0/11 | 0/10 | 0/11 | 0/10 | 0/11 |
| 2ª semana | 4/10 | 0/11 | 5/10 | 7/11 | 1/10 | 3/11 | 0/10 | 1/11 | 0/10 | 0/11 |
| 3ª semana* | 0/10 | 0/11 | 8/10 | 1/11 | 2/10 | 5/11 | 0/10 | 4/11 | 0/10 | 1/11 |
| 4ª semana* | 1/10 | 0/11 | 7/10 | 1/11 | 2/10 | 1/11 | 0/10 | 7/11 | 0/10 | 2/11 |
| 5ª semana* | 1/10 | 0/11 | 6/10 | 1/11 | 2/10 | 1/11 | 0/10 | 9/11 | 1/10 | 0/11 |
| 6ª semana* | 0/10 | 0/11 | 6/10 | 1/11 | 2/10 | 1/11 | 2/10 | 9/11 | 0/10 | 0/11 |
| 7ª semana* | 0/10 | 0/10 | 4/10 | 1/10 | 2/10 | 0/10 | 3/10 | 9/10 | 1/10 | 0/10 |
| 8ª semana* | 0/4 | 0/4 | 1/4 | 0/4 | 3/4 | 0/4 | 0/4 | 4/4 | 0/4 | 0/4 |
| 9ª semana | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/1 |

* diferenças estatisticamente significantes (p<0,05)

antisséptico poderia auxiliar na prevenção destas modificações e diminuir a intensidade dos quadros de mucosite. A medicação escolhida foi o gluconato de clorexidina a 0,12% uma droga amplamente utilizada na área da odontologia^{6,7}.

O tratamento da mucosite deve ser conservador, para evitar uma acentuação das irritações teciduais e prejuízos às células remanescentes do epitélio acompanhado de um controle de placa bacteriana com manutenção da higiene oral⁸.

As alterações de mucosa são fatores complicadores de tal importância que por vezes provocam a interrupção do tratamento radioterápico, comprometendo o resultado final do tratamento^{9,10}. Este fato está caracterizado nos dados do presente estudo visto que vários indivíduos evoluíram com interrupção do tratamento, verificando-se uma menor freqüência nos pacientes que usaram clorexidina na sexta e oitava semanas.

Nem sempre a interrupção do tratamento é o efeito deletério mais importante da mucosite pós-radioterapia. Em

alguns pacientes a mucosa torna-se intensamente dolorosa, dificultando a deglutição do paciente, fato que pode comprometer o quadro nutricional¹¹ já deteriorado pela doença de base. Todos os nossos pacientes apresentaram dores, com maior ou menor intensidade, no decorrer do tratamento radioterápico não sendo este um fator diferenciador entre os grupos. As alterações de paladar, devido à lesões das papilas gustativas pela radiação¹², podem influenciar a ingestão alimentar e contribuir para a piora nutricional e da qualidade de vida dos pacientes.

Os resultados apresentados mostram que, embora a clorexidina não tenha eliminado a presença das dores nos pacientes, a freqüência foi menor que no grupo placebo, permitindo afirmar que existe uma tendência da clorexidina suavizar os sintomas dolorosos durante a radioterapia.

Os dois grupos de pacientes apresentaram dores no transcorrer do tratamento mas a intensidade foi menor nos indivíduos que usaram clorexidina evidenciando uma melhor qualidade de vida neste grupo. Como a medicação não

apresenta um efeito analgésico direto pode-se deduzir que as diferenças entre outros parâmetros (menor grau de eritema e pseudomembranas) podem ter contribuído para este fato.

Como os pacientes com mucosite têm dificuldade na deglutição e ingestão em determinados momentos do tratamento, a forma de aplicação da medicação escolhida (tópica por bochechos) mostrou-se favorável, visto que, mesmo durante o comprometimento da ingestão, os indivíduos não precisaram suspender o uso do medicamento. Além deste motivo, os bochechos com clorexidina também proporcionaram uma limpeza mecânica da boca agindo nos tecidos necróticos¹³.

A mucosite apresenta como conseqüência a formação de ulcerações em alguns casos, e quando isto ocorre, abre-se a possibilidade para infecções secundárias e oportunistas, principalmente por *Candida albicans*¹⁴. Por este motivo a droga escolhida deve apresentar uma ação antimicrobiana fato bastante conhecido na ação da clorexidina^{11-13,15}.

De maneira semelhante às alterações induzidas por quimioterapia as lesões ulcerativas da boca e orofaringe, após radioterapia, desenvolvem-se após 7 a 14 dias do início do tratamento¹⁶. Al-Tikriti et al.¹⁷ avaliaram pacientes portadores de câncer oral com irradiação direta e verificaram que após uma semana os pacientes já apresentavam diminuição do fluxo salivar, algum eritema e dores com intensificação da severidade destas alterações após a terceira semana.

Vários autores^{7,18,19} ressaltam a necessidade de uma perfeita higiene oral por parte do paciente durante a radioterapia e mostraram que nos grupos com maior índice de higiene oral a mucosite ocorre num grau menos intenso. Nossos dados indicam que o uso de clorexidina fez com que a graduação da mucosite fosse menos intensa.

De modo geral notou-se que todos os pacientes, em determinado momento, foram obrigados a alterar seus hábitos alimentares. Em relação ao paladar houve uma tendência dos pacientes com clorexidina apresentarem uma alteração mais freqüente sugerindo um efeito colateral da droga na perda da sensação gustativa. Cabe salientar, entretanto, que todos os pacientes apresentaram perda do paladar em concordância com outros autores que afirmam que a irradiação provoca perda das papilas gustativas e, conseqüentemente, a perda do paladar^{9,20}. Estes dados de alteração de paladar superaram as afirmações de Epstein et al. que publicaram uma freqüência de 75,4% dos pacientes acometidos por alterações de paladar²¹.

Na avaliação clínica dos pacientes buscamos observar as principais alterações relacionadas à mucosite, sendo uma delas a presença de eritema. O eritema da mucosa oral é um sinal clínico de importância pois é um dos primeiros sinais de inflamação da mucosa e surge aproximadamente após 2500 cGy. Nesta fase o paciente começa a sentir dificuldades para mastigar e engolir alimentos sólidos²⁰. O fato da droga não ser antiinflamatória e apresentar um efeito protetor no aparecimento do eritema ressalta a hipótese de

a inflamação inicial estar relacionada à presença de placa bacteriana.

Alguns indivíduos, no nosso estudo, apresentaram eritema de mucosa já a partir da primeira semana de tratamento, portanto com doses menores do que 2.500 cGy. Apesar de precoces estes achados estão de acordo com os estudos de Al-Tikriti et al.¹⁷ onde foram publicados dados indicativos de que após uma semana os pacientes submetidos a radioterapia já manifestavam algum eritema.

Os resultados referentes à presença de ulcerações da mucosa oral não foram discriminadores entre os grupos não fornecendo dados suficientes para uma conclusão de que a droga seja benéfica e protetora neste aspecto.

CONCLUSÃO

Footo et al.²², em estudo de avaliação da eficácia da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia, concluíram que ao contrário do presumido inicialmente, esta droga não seria tão indicada devido ao desconforto e alteração de paladar, que acompanham o seu uso. Nossos achados não corroboram com esta afirmação porque a clorexidina, apesar de não impedir a ocorrência de mucosite induzida por radioterapia, causa diminuição na severidade do quadro clínico, com os usuários da medicação apresentando quadros menos severos e com graduações menores de mucosite.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, Paul J, Pyper E, Alcock SR et al. The reduction of radiation by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer* 1996;74:312-7.
2. Abreu CEV, Silva JLF. Teleterapia. In: Parise Jr O. Câncer de Boca – Aspectos Básicos e Terapêuticos. São Paulo: Sarvier; 2000.
3. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morris M, Rich T, Shipley WE, Curran W. Common Toxicity Criteria: version 2.0 an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:13-47.
4. Rosenthal LE, Wilkie B. The effects of radiotherapy on oral tissues. *J Pros Den* 1965;151:153-6.
5. Bernhoft CH, Skaug N. Oral findings in irradiated dentulous patients. *Int J Oral Surg* 1985;14:416-27.
6. Ciancio S. Expanded and future uses of mouthrinses. *JADA* 1994;125:29S-32S.
7. Logothetis D, Martinz-Welles JM. Reducing bacterial aerosol contamination with a chlorhexidine gluconate pre-rinse. *JADA* 1995;126.
8. Borowski E, Benhamon E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation. A randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1994;30B:93-7.
9. Mchelroy H, Guerra O. Oral management of the head and neck radiation patient. *Mo Med* 1985;81:15-8.
10. Freire RCCG, Kowalski LP, Dib LL, Ribeiro KCB. Risk factors for severe oral mucositis induced by radiotherapy. *Proceedings of the 1st World Congress on Head and Neck Oncology*. 1998. Bologna. Italy: Monduzzi Editore.

-
11. Kolbinson DA, Schubert MM, Flournoy N, Truelove EL. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:130-8.
 12. Petitto JV. Complicações e seqüelas da radioterapia nos cânceres da cavidade oral. In: Brandão LG, Ferraz AR. *Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. São Paulo: Rocca; 1989.
 13. Spijkervet FKL, Van Saene HKF, Van Saene JJM, Panders AK, Vermey A, Mehta DM et al. Effect of selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head and neck. *J Surg Oncol* 1991;46:167-73.
 14. Pinto DS, Dib LL. Papel do cirurgião dentista no diagnóstico do câncer de cabeça e pescoço. In: Brandão LG, Ferraz AR. *Cirurgia de Cabeça e Pescoço*. São Paulo: Rocca; 1989.
 15. Barros LM, Fiorini JE. Efeito da clorexidina e da água ozonizada sobre o *S. viridans* da placa bacteriana supragengival. *Rev APCD* 2000;54:47-52.
 16. Bruya MA, Madeira NP. Stomatitis after chemotherapy. *Am J Nurs* 1975;75:1349-52.
 17. Al-Tikriti U, Martin MV, Bramley PA. A pilot study of the clinical effects of irradiation on the oral tissues. *Br J Oral Max Surg* 1974;22:77-86.
 18. Keene HJ, Daly T, Brown LR, Dreizen S, Drane JB, Horton IM et al. Dental caries and *Streptococcus mutans* prevalence in cancer patients with irradiation-induced xerostomia 1-13 years after radiotherapy. *Caries Res* 1981;15:416-27.
 19. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dentist* 1998;18:189-93.
 20. Dib LL, Curi MM. Complicações Orais na Oncologia. In: Salvajoli JV, Souhami L, Faria SL. *Radioterapia em Oncologia*. Rio de Janeiro: Medsi; 1999.
 21. Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson-Moore P et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21:1-11.
 22. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'fallon J, Gulavita S, Tewfik HH et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol* 1994;12:2630-3.