

## Frequência de micronúcleos em células epiteliais esfoliadas da mucosa oral de pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico

Cód/Nome	25 - Frequência de micronúcleos em células epiteliais esfoliadas da mucosa oral de pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico
Orientador	Hayana Ramos Lima
Campus	Paulo Freire
Área	Atividades acadêmicas (ensino/pesquisa/extensão) - ÊNFASE NA PESQUISA.
Vagas	2
	hayana.lima@ufsb.edu.br

### Resumo

O câncer é uma das doenças não transmissíveis mais prevalentes no mundo cujos impactos na qualidade de vida e implicações socioeconômicas afetam diversos países em desenvolvimento. O Brasil é um dos países com altos índices de câncer de pele, bem como mama, próstata, estômago e intestinos. O diagnóstico dessas lesões geralmente acontece em momento tardio, quando as opções de tratamento, complicações e incapacidades somam-se a prognósticos limitados, com aumento da morbidade e mortalidade. O tratamento oncológico pode incluir diferentes modalidades terapêuticas, como quimioterapia (QT), radioterapia e/ou cirurgia. Todas essas condutas estão associadas a diferentes graus de complicações, de acordo com o estadiamento do tumor e condições próprias do paciente. No tratamento quimioterápico, a mucosite oral (MO) figura-se como uma das condições que frequentemente afeta pacientes sob tratamento oncológico. Estas lesões se iniciam por dano ao material genético das células e podem evoluir para ulcerações, impossibilitando a alimentação do paciente, além de ser fator de risco para desenvolvimento de infecções e suspensão temporária do tratamento antineoplásico. A etiopatogenia da MO ainda é obscura e, atualmente, ainda não há métodos capazes de identificar precocemente ou prever a manifestação da MO. Dessa forma, esta pesquisa se propõe a: (1) realizar levantamento retrospectivo das complicações manifestadas pelos pacientes da UNACON, através de censo dos prontuários; e (2) analisar a frequência de micronúcleos nas células epiteliais descamadas da mucosa oral de pacientes sob quimioterapia da Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), no município de Teixeira de Freitas e correlacionar esses dados à manifestação de MO. A identificação dos micronúcleos é realizada por meio de citologia e consiste em uma técnica de baixo custo e fácil execução. Prevê-se a coleta da amostra de aproximadamente 50 pacientes sob tratamento quimioterápico na UNACON de Teixeira de Freitas. O grupo controle consistirá em amostra estatisticamente representativa de 15 indivíduos saudáveis pareados quanto ao gênero e idade em relação ao grupo de pacientes, recrutados da comunidade

acadêmica da Universidade Federal do Sul da Bahia (campus Paulo Freire). As amostras de células epiteliais serão obtidas através de raspagem gentil da mucosa oral com escova para coleta de material citológico e coradas com periódico de Schiff e Fast green. A identificação de micronúcleos será registrada em relação à frequência desses eventos por 2.000 células de cada paciente. Espera-se que haja uma frequência aumentada de micronúcleos em pacientes com mucosite oral.

#### Atividades dos bolsistas

1. Levantamento de Dados epidemiológicos (prontuários Unacon); 2. Coleta de amostra e análise de Micronúcleo; 3. Levantamento bibliográfico.

#### Atividades semanais e carga horária

1. Levantamento de Dados epidemiológicos (prontuários Unacon) - 4h semanais - Levantar dados epidemiológicos associados às manifestações adversas do tratamento quimioterápico na Unacon - Teixeira de Freitas 2. Coleta de amostra e análise de Micronúcleo - 4h semanais - Realizar a coleta de amostras na Unacon e proceder as análises laboratoriais na UFSB 3. Levantamento de dados Bibliográficos - 4h -Participar das atividades de “lab meeting” desenvolvidas semanalmente - 4h semanais

#### Introdução

O câncer é uma das doenças não transmissíveis mais prevalentes e apresenta implicações socioeconômicas que impactam a mortalidade e a qualidade de vida, especialmente nos países em desenvolvimento. Estima-se que, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de casos novos de câncer e 8,2 milhões de óbitos e, de modo geral, as maiores taxas de incidência foram observadas nos países desenvolvidos. Taxas intermediárias são vistas na América do Sul e Central, no Leste Europeu e em grande parte do Sudeste Asiático. As menores taxas são vistas em grande parte da África e no Sul e Oeste da Ásia, e estão associadas, possivelmente, a subdiagnóstico. Enquanto nos países desenvolvidos predominam os tipos de câncer associados à urbanização e ao desenvolvimento (pulmão, próstata, mama feminina, cólon e reto), nos países de baixo e médio desenvolvimentos ainda é alta a ocorrência de tipos de câncer associados a infecções (colo do útero, estômago, esôfago, fígado) (INCA, 2018). Os tipos de câncer mais incidentes no mundo incluem pulmão (1,8 milhão), mama (1,7 milhão), intestino (1,4 milhão) e próstata (1,1 milhão). Nos homens, os mais frequentes são pulmão (16,7%), próstata (15,0%), intestino (10,0%), estômago (8,5%) e fígado (7,5%). Em mulheres, as maiores frequências são encontradas na mama (25,2%), intestino (9,2%), pulmão (8,7%), colo do útero (7,9%) e estômago (4,8%) (FERLAY et al., 2013). No Brasil, a distribuição da incidência, por região geográfica, mostra que as Regiões Sul e Sudeste concentram 70% da ocorrência de casos novos, sendo que, na Região Sudeste, encontra-se quase a metade dessa incidência. Existe, entretanto, grande variação na magnitude e nos tipos de câncer entre as diferentes regiões do Brasil. Nas regiões Sul e Sudeste, o

padrão da incidência mostra que predominam os cânceres de próstata e de mama feminina, bem como os cânceres de pulmão e de intestino. A região Centro-Oeste, apesar de semelhante, incorpora em seu perfil os cânceres do colo do útero e de estômago entre os mais incidentes. Nas Regiões Norte e Nordeste, apesar de também apresentarem os cânceres de próstata e mama feminina entre os principais, a incidência dos cânceres do colo do útero e estômago tem impacto importante nessa população (INCA, 2018). A grande maioria dos pacientes diagnosticados apresenta lesões em estágios avançados e as opções de tratamento incluem a cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou a combinação dessas condutas, a depender do estadiamento do tumor primário. Os efeitos colaterais dos tratamentos, na maioria das vezes, interferem nas células não-tumorais, com repercussões sobre a fisiologia dos tecidos do hospedeiro e impacto na qualidade de vida (BRASIL, 2018; DE FELICE et al., 2018). Apesar de produzir maior dano às células malignas, devido às diferenças metabólicas frente às populações celulares normais, a quimioterapia não é um procedimento seletivo e tanto as células saudáveis quanto as neoplásicas são afetadas. Em contrapartida, a radioterapia destrói as células tumorais utilizando radiações ionizantes e, normalmente, é usada em associação com outro método de tratamento, pois age focalmente. Assim como a quimioterapia, a radioterapia também possui efeitos indesejáveis para o paciente. Clinicamente, tais efeitos são manifestados por anovulação e azoospermia, epitelites, mielossupressão, mucosites e infecções oportunistas (BRASIL, 2018). As principais complicações orais decorrentes do tratamento antineoplásico que têm sido relatadas na literatura incluem a estomatite, infecções oportunistas, gengivite, dor, mucosite, perda de função e xerostomia (ADAMIETZ et al., 1998). A mucosite oral (MO) é uma das complicações mais comuns induzidas pelo tratamento antineoplásico e é definida como um processo inflamatório que acomete a mucosa oral e se caracteriza, clinicamente, pela presença de eritema e edema progredindo para o desenvolvimento de úlceras (RAMPINI et al., 2008). A MO tem consequências graves, visto que a dor intensa interfere na alimentação dos pacientes, o que pode acarretar a necessidade de nutrição parenteral/enteral ou mesmo interrupção do tratamento oncológico. Ainda, as úlceras na mucosa servem de porta de entrada para microrganismos, podendo acarretar quadros de bacteremia, septicemia e aumento de infecções sistêmicas (SCULLY et al., 2004; RAMPINI et al., 2008). A MO surge, em média, de 7 a 10 dias após a quimioterapia ou a partir da segunda semana do início do tratamento radioterápico. O aparecimento e evolução das lesões variam de acordo com o indivíduo afetado. As lesões estão relacionadas à toxicidade oral da quimioterapia, à associação ou não da radioterapia com a quimioterapia e à dose de radiação acumulada. Os pacientes que realizam protocolos quimioterápicos que resultam em mielossupressão são considerados de alto risco para desenvolvimento da MO; aqueles submetidos a protocolos quimioterápicos que não causam estomatotoxicidade são considerados de risco moderado e os que são submetidos a protocolos com mielossupressão leve são considerados de baixo risco (RAMPINI et al., 2008). O paciente com MO deve ser avaliado minuciosamente para que possam ser definidos o grau de toxicidade e, conseqüentemente, a terapêutica adequada. A escala mais utilizada para medir a mucosite oral é a da Organização Mundial de Saúde (OMS), que classifica a mucosite em quatro graus, considerando o grau 1, aquele em que a mucosa apresenta-se eritematosa e dolorida, grau 2 quando se observa a presença de úlceras, mas o paciente alimenta-se normalmente. O grau 3 indica a presença de úlceras e o paciente só consegue ingerir líquidos e no grau 4 o

paciente não consegue se alimentar e geralmente precisa fazer uso de sondas (SONIS et al., 2004). A etiopatogenia das lesões de mucosite inclui as fases de iniciação, amplificação, ulceração e cicatrização. Durante a fase de iniciação, após a administração da radio e/ou quimioterapia, ocorrerá uma quebra nas fitas de DNA que irá resultar em lesão celular direta nas células da camada basal do epitélio e da submucosa (SONIS et al., 2004). Esse fato é seguido da exposição da mucosa a espécies reativas do oxigênio, responsáveis por promover dano tecidual. A partir desses eventos, haverá aumento da ativação de fatores de transcrição, em especial NF- $\kappa$ B, cuja atividade resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias, dentre as quais destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 1beta; (IL-1beta;) e interleucina 6 (IL-6) (MORALES-ROJAS et al., 2012; SONIS, 2004). Fibroblastos presentes na submucosa também são alvos dos danos causados pelo tratamento antineoplásico com radio e/ou quimioterapia. Acredita-se que após a administração do tratamento, há a ativação de AP-1 que, em fibroblastos de submucosa de cólon, estimulou a secreção de metaloproteínases (MMPs) (BAMBA et al., 2003). MMP-1 está associada a destruição da matriz colagênica subepitelial, enquanto MMP-3, conhecida como estromelina 1, degrada a membrana basal epitelial, promovendo a disseminação outros sinais destrutivos (SONIS, 2004). Nesta fase, sabe-se que mesmo que a mucosa não apresente sinais clínicos de alteração ou que o paciente não relate sintomatologia dolorosa, uma série de eventos importantes está se desenvolvendo na submucosa (SONIS, 2004, SONIS et al., 2008). Durante a fase de amplificação as citocinas pró-inflamatórias, envolvidas no processo de dano tecidual, ainda são responsáveis por perpetuar o processo de dano primário. A família de receptores de TNF-alfa; inicia uma cascata de sinalização através de MAPK, o que leva a ativação de JNK, que por sua vez, regula a atividade transcricional de AP-1. Por fim, essa via irá resultar na ativação de caspase 3 (DANTAS et al., 2017). Ainda, é importante ressaltar que TNF-alfa e IL-1beta ativam MMP-1 e MMP-3 (BAMBA et al., 2003). A fase ulcerativa da mucosite ocorre quando há uma perda de epitélio com consequente colonização microbiana. Nesta fase, o paciente irá apresentar sintomatologia dolorosa e em pacientes imunossuprimidos ocorrerá um aumento do risco de infecção sistêmica. Devido à possibilidade de infecção, os produtos microbianos podem ainda estimular a amplificação da produção de citocinas inflamatórias, potencializando o dano tecidual (LOGAN et al., 2007; SONIS, 2004). Os eventos que ocorrem nas fases de iniciação e de cicatrização estão entre os mais obscuros na etiopatogênese da MO. A fase de cicatrização advém após a finalização do tratamento radio/quimioterápico e está associada a re-epitelização da mucosa com consequente restauração do aspecto clínico (LOGAN et al., 2007). A indução de danos epiteliais por drogas antineoplásicas e os eventos iniciais associados à MO ainda são desconhecidos. Uma das ferramentas disponíveis para verificação do potencial de dano celular é o teste de identificação de micronúcleo em células epiteliais. O teste do micronúcleo consiste em análise citogenética capaz de identificar danos cromossômicos, podendo ser aplicado a vários tipos de células, com vistas à monitorização de dano genético e o rastreio de produtos químicos com potencial genotóxico (FENECH, 1997). Os micronúcleos são uma pequena massa nuclear separada do núcleo principal e delimitada por membrana. Essa estrutura forma-se durante a telófase da mitose ou meiose, quando o envelope nuclear é reconstituído ao redor dos cromossomos de células-filhas e constituem fragmentos cromossômicos acêntricos ou de cromossomos inteiros que não foram incluídos no núcleo principal após o ciclo de divisão celular

(FENECH, 1997; NORPPA e FALCK, 2003; GONTIJO e TICE, 2003). Sabe-se que algumas drogas antineoplásicas apresentam genotoxicidade potencial, uma vez que a exposição ocupacional a quimioterápicos aumentou a frequência de micronúcleos (MALUF, 1993). Dessa forma, a aplicação deste método tem estado associada principalmente ao monitoramento da exposição a mutágenos em diversos epitélios e linhagens celulares, como fator preditor do risco de transformação maligna (HOLLAND et al., 2008). É possível, no entanto, que o emprego desse método possa permitir, também, a predição do desenvolvimento de mucosite oral em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico pela detecção de dano em células epiteliais, que é a etapa mais precoce da etiopatogenia da MO. Não há abordagens clínicas capazes de prever quais pacientes apresentarão a MO e em quais graus tais lesões se manifestarão. Diversas condutas terapêuticas têm sido propostas para o alívio dos efeitos da MO e o controle desta condição consiste na prevenção e tratamento paliativo da infecção. Até o momento, não existe um único tratamento capaz de prevenir ou tratar a mucosite de maneira eficiente, embora medidas como cuidados orais básicos, uso de enxaguatórios bucais, analgésicos, antibióticos, anti-inflamatórios e crioterapia, por exemplo, possam auxiliar nesse processo. As soluções de dexametasona tem sido usadas como importante terapêutica na reversão de mucosite, especialmente nas lesões de grau 3 e 4 (LALLA et al., 2014).

### Justificativa

É desejável que sejam desenvolvidos testes preditivos de amplo alcance, fácil execução e alta sensibilidade que se prestem à identificação de indivíduos sob tratamento oncológico e que sejam susceptíveis ao desenvolvimento de MO. Neste contexto, a aplicação do teste de micronúcleo na identificação de dano ao epitélio oral pode ser valiosa ferramenta preditiva do desenvolvimento de mucosite oral. Ainda, a identificação das complicações associadas ao tratamento quimioterápico, relacionando tais dados ao esquema terapêutico, dose, tipo de tumor e estadiamento podem auxiliar a equipe de atendimento oncológico na tomada de decisão e planejamento de medidas de intervenção que se antecipem à manifestação dessas condições.

### Objetivo Geral

Analisar a frequência de células epiteliais orais alteradas em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia na Unidade de Alta complexidade em Oncologia (UNACON) do município de Teixeira de Freitas-Bahia.

## Objetivos Específicos

1. Realizar levantamento da prevalência de mucosite oral em pacientes com diferentes tipos de tumores. 2. Correlacionar a prevalência de mucosite oral em pacientes submetidos aos diferentes esquemas terapêuticos quimioterápicos. 3. Identificar a frequência de micronúcleos na mucosa oral esfoliada correlacionando com o desenvolvimento de mucosite oral em pacientes oncológicos. 4. Avaliar o efeito do uso de dexametasona sobre a frequência de células epiteliais esfoliadas com micronúcleo nos pacientes sob tratamento quimioterápico.

## Metodologia

A fim de contemplar os objetivos secundários 1 e 2 será realizado o censo dos prontuários dos pacientes portadores de neoplasias malignas e que foram submetidos a tratamento quimioterápico na UNACON de Teixeira de Freitas, Bahia. O número de prontuários a ser analisados dependerá dos critérios de inclusão e exclusão, apresentados nas respectivas sessões a seguir. Dessa forma, serão coletados, dos prontuários dos pacientes com tratamento finalizado, dados sobre o tipo de neoplasia, graduação, estadiamento, o esquema quimioterápico proposto (drogas), a dose e a quantidade de sessões a que foram submetidos os pacientes. Para traçar o perfil socioeconômico da população de estudo, será preenchida planilha, para registro das informações relacionadas à idade, sexo e situação socioeconômica. Os registros relacionados aos efeitos adversos do tratamento quimioterápico serão organizados de forma temporal em relação ao número de sessões e à gravidade dessas condições (efeitos psicológicos, perda ponderal, internações, gastrectomias, uso de sondas) de modo a correlacionar o número de sessões, esquema terapêutico e manifestações clínicas indesejadas. Serão consideradas exclusivamente as informações disponíveis no prontuário dos pacientes. Importa reiterar que devido ao carácter retrospectivo deste objetivo da pesquisa, pede-se a dispensa de TCLE para cumprimento deste objetivo da pesquisa. Reitera-se que muitos desses pacientes já vieram a óbito, além do fato da UNACON atender a pacientes de vasta área geográfica, o que dificulta grandemente a obtenção de consentimento dos pacientes que tenham sobrevivido ao tratamento oncológico. A publicação desses dados indiretos não implicará identificação dos pacientes, o que poderia vir a gerar discriminação ou constrangimentos a esses pacientes. Para contemplar os objetivos 3 e 4, será realizado um estudo clínico de corte transversal prospectivo cuja amostra populacional contemplará 50 pacientes portadores de neoplasias malignas e que ainda não tenham iniciado o tratamento quimioterápico, através de livre demanda, provenientes Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) do município de Teixeira de Freitas, Bahia. Estes paciente serão submetidos a exame clínico intraoral para determinação dos índices de placa visível (índice de Dean), sangramento gengival (PSR) e CPOD dos participantes do estudo. Os valores numéricos correspondentes a tais índices serão registrados em odontograma simplificado. Serão registrados, em exames semanais, quaisquer alterações em mucosa, como mucosite, bem como lesões de candidíase pseudomembranosa na sessão inicial de QT e também nos ciclos finais da quimioterapia. Há que se registrar que a proponente da pesquisa é cirurgiã- dentista. Serão recrutados de 50 pacientes, por livre demanda, e o grupo controle será formado por 15 pacientes saudáveis, sem alterações bucais, pareados pelo

gênero e idade do grupo de pacientes, recrutados da comunidade acadêmica da UFSB-Campus Paulo Freire. O tamanho amostral justifica-se pela aplicação da fórmula para análise de variável quantitativa em populações finitas, descritas por MIOT (2011), considerando-se previsão de perda amostras de 10% e valor de significância de 5%. Os pacientes que manifestarem mucosite oral e fizerem uso de dexametasona (0,1mg/mL) em elixir serão monitorados quanto à expressão de micronúcleos, constituindo subgrupo de pacientes oncológicos. Poderão ser realizados registros fotográficos das lesões orais de mucosite ou das complicações decorrentes do tratamento. Serão fotografadas apenas e somente as lesões, e quaisquer características que possam identificar ou discriminar os pacientes (como por exemplo, adornos bucais ou nasais, tatuagens, restaurações dentárias ou próteses) serão mascaradas através de recursos de desfoque pontual, de modo a não permitir a identificação do paciente. Obtenção e preparo do material para estudo citológico: O material destinado à análise citológica será coletado na primeira e última sessão de QT, através de raspagem gentil da mucosa jugal (bochechas) e assoalho bucal com escova citobrush. O local da coleta poderá ser a sala de quimioterapia (que possui cortinas que individualizam as poltronas) ou consultório de enfermagem, caso o paciente indique qualquer constrangimento durante a coleta. Serão realizados esfregaços do material obtido em lâmina de vidro limpa na qual será disposta uma gota de soro fisiológico estéril (NaCl a 0,9%). As lâminas com o material coletado secarão à temperatura ambiente e, após esta etapa, serão fixadas em solução de metanol/ácido acético na concentração de 3/1. As lâminas serão levadas para o laboratório de microscopia da Universidade Federal do Sul da Bahia onde serão analisadas. Transcorridas 24 horas será realizada hidrólise em solução de ácido clorídrico (5N) por 15 minutos seguindo-se lavagem em água destilada por três vezes. A coloração será feita utilizando o reagente de Schiff e a contra-coloração com Fast Green a 1%. As lamínulas serão montadas com resina de bálsamo para montagem histológica. O laboratório possui a infraestrutura necessária à análise citológica. Análise microscópica: Toda a análise citológica será realizada em microscópio óptico (200x), em até 48h após o preparo da amostra, em teste cego em relação aos dados obtidos no questionário. Serão analisadas 2.000 células por amostra. Serão adotados os critérios de identificação de micronúcleo ora descritos por Tolbert et al. (1992). Segundo esses autores, deverão ser considerados micronúcleos estruturas arredondadas e distintamente separadas do núcleo, com limites bem definidos, medindo cerca de 1/3 a 1/5 do tamanho do núcleo e apresentando em relação a esta estrutura cromatina e coloração similares. Ainda, deverão ser identificadas as células com alterações nucleares degenerativas indicativas de apoptose: cariorréxis, cromatina condensada e picnose. Os dados deverão ser registrados em relação ao número de células com citoplasma íntegro por campo a ser analisado. Descarte das amostras: Imediatamente após a análise citológica, as amostras serão descartadas em caixas para coleta de material perfuro-cortante presente no laboratório da UFSB. Esta informação foi incluída no TCLE, conforme pendência gerada pelo CEP em 04 de setembro de 2019. Análise estatística: Os resultados serão consolidados e realizados testes de associação para identificação dos parâmetros modificadores do tratamento oncológicos. Os dados serão processados em planilha Excel 2010 e a análise estatística será realizada no programa Statistica versão 10.0 (StatSoft. Inc., USA). Para a contagem de células, os resultados serão expressos como média  $\pm$  erro padrão médio (EPM) dos resultados obtidos para cada grupo. A análise estatística será realizada aplicando-se o teste adequado a cada ensaio, utilizando o

software Prisma GraphPad (INSTAT software, EUA). Todos os valores serão considerados significativos quando  $p < 0,05$ .

### Resultados esperados

Espera-se que os dados obtidos demonstrem uma aumentada frequência de micronúcleos em mucosa oral de células epiteliais da mucosa oral de pacientes sob tratamento quimioterápico. As drogas com maior potencial estomatotóxico poderão estar associados a maior indução de expressão de micronúcleos. Fatores como condição oral ao início do tratamento quimioterápico, perda ponderal e manifestação de candidíase oral podem influenciar a frequência dos micronúcleos. Ainda, deseja-se traçar o perfil das principais complicações orais dos pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico, correlacionando-os com os esquemas terapêuticos propostos pela equipe oncológica.

### Referências

ADAMIETZ, I.A.; RAHN, R.; BÖTTCHER, H. D.; SCHÄFER, V.; REIMER, K.; FLEISCHER, W. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Support Care Cancer*. v.6 no4, p. 373-7. 1998. BAMBA, S.; ANDOH, A.; YASUI, H.; ARAKI, Y.; BAMBA, T.; FUJIYAMA, Y. Matrix metalloproteinase-3 secretion from human colonic subepithelial myofibroblasts: role of interleukin-17. *J. Gastroenterol.* v.38, p. 548–554. 2003 Belizário EJ. O próximo desafio reverter o câncer. *Ciênc Hoje* 2002; 184(31):50-7. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do câncer. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca>. Acesso em 21 de fevereiro de 2018. DANTAS, J. B.; MARTINS, G. B.; LIMA, H.R., CARRERA, M.; REIS, S.; MEDRADO, A. P. Immunopathogenesis of Oral Mucositis Induced by Chemotherapy And/Or Radiotherapy: State Of Art. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health*. Vol 5, No 2. 2017. DE FELICE, F.; POLIMENI, A.; VALENTINI, V.; BRUGNOLETTI, O.; CASSONI, A.; GRECO, A.; DE VICENTIIIS, M.; TOMBOLINI, V. Radiotherapy Controversies and Prospective in Head and Neck Cancer: A Literature-Based Critical Review. *Neoplasia*. v. 20, no 3, p. 227-232. 2018. FERLAY, J. et al. *GLOBOCAN 2012 v 10, cancer incidence and mortality worldwide*. Lyon, France: IARC, 2013. (IARC CancerBase, 11). Disponível em: [/globocan.iarc. fr](http://globocan.iarc.fr)>. Acesso em: 03 de abril de 2019. FENECH, M. The advantages and disadvantages of the cytokinesis-block micronucleus method. *Mutation Research*, v. 392, p.11–18, 1997. GONTIJO, A. M. M. C.; TICE, R. Teste do cometa para a detecção de dano no DNA e reparo em células individualizadas. In: RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. *Mutagênese Ambiental*. 1a edição. Canoas: Ed. ULBRA, 2003. p. 247-279. HESPANHOL FL, TINOCO BEM, TEIXEIRA HGC, FALABELLA MEV, ASSIS NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciênc & Saúde Colet* 2010; 15(1):1085-94. INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. JESUS, Leila Guerreiro de et al . Repercussões orais de drogas antineoplásicas: uma revisão de literatura. *RFO UPF, Passo Fundo* , v.21, n.1, 2016. LALLA, R.V.; BOWEN, J., BARASCH, A.; ELTING, L., EPSTEIN, J.; KEEFE, D.M. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. V. 120, No 10, p. 1453-61. 2014. LOGAN, R.M.; GIBSON, R.J.; SONIS, S.T.; KEEFE, D.M.K. Nuclear factor- $\kappa$ B and cyclooxygenase – 2 (COX-2) expression in the oral mucositis following cancer



chemotherapy. *Oral Oncol.* V. 43, no 4. p. 395- 401. 2014. MALUF, S.W. et al. Monitoramento citogenético do risco ocupacional hospitalar. *Revista HCPA* 1993; 13(3):145-148. MIOT, H. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. *J Vasc Bras.* 2011;10(4):275-278. MORALES-ROJAS, T.; VIEIRA, N.; MORÓN-MEDINA, A.; ÁLVAREZ, A. Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Int Journal of Paed Dent.* V. 22, no 3, p. 191-96. 2012. NORPPA, H.; FALCK, G.C. What do human micronuclei contain? *Mutagenesis.* v.18, n.3, p.221-233, 2003. RAMPINI, M. et al. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: Revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia.* Rio de Janeiro, p. 59-67, 2008. SONIS, S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev.* v. 4, no4, p. 277-284. 2004. SONIS, S.T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2007;5(9):3–11. SCULLY, C.; EPSTEIN, J.; SONIS, S.T. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck.* V. 26, no 1, p.77–84. 2004. TOLBERT, P.E., SHY, C.M.; ALLEN, J.W. Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development. *Mutat Res.*, v. 271, p. 69-77, 1992. Whisenant, M. S; Strunk, F. A.; Tripathy, D.; Williams L. A. What symptoms are important to patients? Developing a symptom burden measure for women with breast cancer. *Support Care Cancer.* 2019