

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ELZA CRISTINA FARIAS DE ARAÚJO

**ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS RELACIONADAS À MUCOSITE ORAL
EM PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS: ANÁLISE
CITOMORFOMÉTRICA DE QUATRO CASOS**

João Pessoa

2019

ELZA CRISTINA FARIAS DE ARAÚJO

Alterações citológicas relacionadas à mucosite oral em pacientes
oncopediátricos: análise citomorfométrica de quatro casos

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Odontologia, da Universidade Federal da
Paraíba em cumprimento às exigências para
conclusão.

Orientadora: Profa. Dra. Simone Alves de Sousa

Coorientador: Prof. Dr. Cassiano Francisco Weege Nonaka

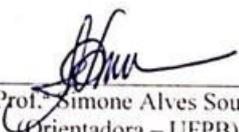
João Pessoa

2019

ELZA CRISTINA FARIAS DE ARAÚJO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Odontologia, da Universidade Federal da
Paraíba em cumprimento às exigências para
conclusão.

Monografia aprovada em 30 / 05 / 2019



Prof.^a Simone Alves Sousa
(Orientadora – UFPB)



Prof. Emanuêl Galdino Pires
(Examinador – UEPB)



Prof. Paulo Rogério Ferreti Bonan
(Examinador – UFPB)

Prof.^a Eliane Batista de Medeiros Serpa
(Examinadora – UFPB)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	07
RELATO DE CASOS.....	09
CASO 1	09
CASO 2	09
CASO 3	10
CASO 4	11
DISCUSSÃO	12
CONCLUSÃO.....	13
REFERÊNCIAS.....	13
ANEXOS.....	15
NORMAS DA REVISTA GAÚCHA DE ODONTOLOGIA	

**O artigo abaixo encontra-se nas normas da Revista Gaúcha de Odontologia*

ESPECIALIDADE

Estomatologia

TÍTULO

Cytological alterations related with oral mucositis in oncopediatric patients: cytomorphometric analysis of four cases

Alterações citológicas relacionadas à mucosite oral em pacientes oncopediátricos: análise citomorfométrica de quatro casos

TÍTULO ABREVIADO

Cytological alterations related with oral mucositis

Alterações citológicas relacionadas à mucosite oral

Elza Cristina Farias de ARAÚJO¹

Hévila de Figueiredo PIRES¹

Emanuene Galdino PIRES²

Cassiano Francisco Weege NONAKA²

Eliane Batista de Medeiros SERPA¹

Simone Alves de SOUSA¹

¹Universidade Federal da Paraíba, Departamento de Clínica e Odontologia Social, João Pessoa, PB, Brasil.

²Universidade Estadual da Paraíba, Programa de Pós-graduação em Odontologia, Campina Grande, PB, Brasil.

Autor correspondente:

Simone Alves de Sousa

Universidade Federal da Paraíba – Centro de Ciências da Saúde

Departamento de Clínica e Odontologia Social

Cidade Universitária – João Pessoa – PB – Brasil – CEP 58051-900

E-mail: simonealvess.sousa@gmail.com Fone/fax: +55 83 3216-7251

ABSTRACT

Exfoliative cytology allows the analysis of quantitative parameters through the cytomorphometry, contributing to the knowledge of the pathogenesis of many lesions. The aim of this study was to evaluate the cytological alterations in oral mucosa smears from 4 pediatric patients undergoing chemotherapeutic treatment. Smears were collected by exfoliative cytology at the baseline and weekly, with a 7 day interval between the collections, until the development of mucositis. Smears were stained using the Papanicolaou method and analyzed under a light microscope. Fifty epithelial cells were photomicrographed (x400) and the images obtained were submitted to cytomorphometric analysis. Nuclear area (NA), cytoplasmic area (CA) and nucleus-to-cytoplasm area ratio (NA/CA) were evaluated with ImageJ® software. In the reported cases, it was verified that the mean CA as well as the NA decreased from the baseline to the final measurements taken in the time period before the manifestation of the oral mucositis, except in case 2 in which the NA increased. That changed when the NA/CA ratio was compared, for the values decreased for cases 1 and 4, increased for case 2 and was not altered for case 3. Oncopediatric patients undergoing chemotherapeutic treatment revealed cytological alterations in oral mucosal epithelial cells, specially the reduction in CA. These findings highlight the importance of further cohort studies with larger samples to evaluate the potential of these cytological alterations as predictors of the development of oral mucositis and, therefore, allow the execution of early interventions that minimize or prevent its development.

Indexing terms: Oral mucositis. Cytology. Child. Cancer.

RESUMO

Citologia esfoliativa permite a análise de parâmetros quantitativos, por meio da citomorfometria, contribuindo para o conhecimento da patogênese de diversas lesões. O objetivo deste trabalho foi avaliar as alterações citológicas em esfregaços de mucosa oral de 4 pacientes pediátricos sob tratamento quimioterápico. Os esfregaços foram obtidos por meio de citologia esfoliativa nos períodos do *baseline* e semanalmente, com intervalo de 7 dias entre as coletas, até o desenvolvimento de mucosite. Os esfregaços foram corados com o método de Papanicolaou e analisados sob microscopia de luz. Cinquenta células epiteliais foram fotomicrografadas (x400) e

as imagens obtidas foram submetidas à análise citomorfométrica. Área nuclear (AN), área citoplasmática (AC) e proporção núcleo/citoplasma (AN/AC) foram avaliadas usando o programa ImageJ®. Nos casos relatados, constatou-se que a média da AC, bem como da AN diminuíram do baseline para a medição final, no período imediatamente antes do episódio clínico da mucosite oral, exceto na AN do caso 2 que aumentou, sendo diferente quando se compara a AN/AC, pois os valores diminuíram para os casos 1 e 4, aumentou para o caso 2 e não foi alterado para o caso 3. Pacientes oncopediátricos sob tratamento quimioterápico demonstraram alterações nas células epiteliais da mucosa oral, com destaque para a diminuição da AC. Tais achados enaltecem a importância de estudos de coorte com amostras maiores para avaliar o potencial dessas alterações citológicas como preditoras do desenvolvimento de mucosite oral e, assim, permitir a realização de intervenções precoces que minimizem ou impeçam seu desenvolvimento.

Termos de indexação: Mucosite oral. Citologia. Criança. Câncer.

INTRODUÇÃO

O câncer é a principal causa de morte em crianças e adolescentes no mundo [1]. No Brasil, estima-se que as neoplasias malignas em indivíduos pediátricos correspondam a aproximadamente 3% dos cânceres diagnosticados anualmente [2]. Em razão da significativa morbimortalidade associada e dos impactos psicológicos nos pacientes e seus familiares, o câncer infanto-juvenil se apresenta como um importante problema de saúde pública [3].

Cerca de 70% dos pacientes oncológicos recebem a quimioterapia antineoplásica como tratamento de eleição, na qual agentes farmacológicos destroem ou inibem o crescimento de células de rápida multiplicação, sem diferenciar células normais de células cancerígenas [4]. Complicações orais decorrentes da quimioterapia antineoplásica, como mucosite, xerostomia e infecções fúngicas ou virais, são observadas em cerca de 40% desses pacientes [5].

A mucosite oral é uma das principais complicações decorrentes do tratamento quimioterápico [6]. Clinicamente, pode se apresentar como áreas de eritema, edema ou ulceração, acompanhadas por sintomatologia dolorosa de intensidade variável [7]. Em casos severos, extensas áreas ulceradas e dolorosas dificultam ou impossibilitam

a fala, a deglutição e a realização de higiene oral, bem como aumentam o risco de infecções sistêmicas [6,8-10]. Tais alterações exercem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e podem resultar na interrupção temporária do tratamento antineoplásico [6,9].

O risco de desenvolvimento da mucosite oral em pacientes sob tratamento quimioterápico ainda é imprevisível. Alguns fatores de risco para o seu desenvolvimento em pacientes oncopediátricos têm sido considerados, como tipo sanguíneo, regime quimioterápico adotado, neutropenia e diferenças na expressão de genes associados ao metabolismo do quimioterápico e à patogênese da mucosite oral. Porém, a contribuição de cada um desses fatores para o surgimento da mucosite oral ainda não é completamente conhecida [6,8].

Crianças e adolescentes estão mais propensos ao desenvolvimento de mucosite oral, mas a cura ocorre mais rapidamente do que em adultos devido ao maior potencial proliferativo do tecido epitelial na população pediátrica [8,9]. Embora o tecido epitelial seja diretamente afetado pelos quimioterápicos, estudos sugerem que os primeiros danos desses agentes farmacológicos sejam sobre componentes da submucosa, especialmente fibroblastos e células endoteliais [10].

A citologia esfoliativa é um método de diagnóstico simples, indolor e de baixo custo que está fundamentada na avaliação, sob microscopia de luz, de células epiteliais descamadas da mucosa [11,12]. No contexto da cavidade oral, além de ser utilizada na detecção de lesões malignas e processo infecciosos, a citologia esfoliativa permite a análise de parâmetros quantitativos, por meio da citomorfometria, contribuindo para o conhecimento da patogênese de diversas lesões [13]. Neste sentido, a identificação precoce de alterações em células epiteliais da mucosa oral de pacientes sob tratamento antineoplásico pode permitir a realização de intervenções que minimizem ou, eventualmente, impeçam o desenvolvimento de complicações importantes, como a mucosite oral.

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar, por meio de citomorfometria, as alterações em células epiteliais da mucosa oral de 4 pacientes pediátricos sob tratamento quimioterápico antineoplásico.

RELATOS DOS CASOS

CASO 1

Paciente do sexo masculino, feoderma, 4 anos de idade, foi encaminhado ao setor de pediatria do Hospital Napoleão Laureano para tratamento de leucemia linfoblástica aguda. Exames hematológicos revelaram plaquetopenia (126.000 plaquetas/mm³ de sangue), além de importante leucopenia (2.900 leucócitos/mm³ de sangue). Ao exame intraoral, foi constatada mucosa com aspecto de normalidade e boa condição de saúde oral. Com auxílio de uma espátula de Ayre, células esfoliadas da mucosa jugal foram coletadas, transferidas para lâminas de vidro e fixadas em álcool 70%. Em sequência, as lâminas foram submetidas à coloração de rotina de Papanicolaou. As citologias esfoliativas foram realizadas no *baseline*, previamente ao início do tratamento antineoplásico, e semanalmente durante a quimioterapia. Na 3ª semana após o início do tratamento, o paciente apresentou mucosite oral, caracterizada pela presença de ressecamento e eritema localizados nos lábios superior e inferior, além do paciente relatar dor na região da orofaringe.

As lâminas submetidas à coloração de Papanicolaou (*baseline* e período imediatamente anterior ao desenvolvimento da mucosite oral) foram analisadas sob microscopia de luz (Leica DM 500, Leica Microsystems Vertrieb GmbH, Wetzlar, DE) por dois examinadores previamente treinados. Sob aumento de 400x, 50 células epiteliais foram fotomicrografadas (ICC 50HD, Leica Microsystems Vertrieb GmbH, Wetzlar, DE) e analisadas com o auxílio do programa ImageJ® (Image Processing and Analysis in Java, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD, USA). Para cada uma das 50 células, foram determinadas a área do núcleo (AN), a área do citoplasma (AC) e a proporção entre as áreas de núcleo e citoplasma (AN/AC) [13,14]. Os valores obtidos com a avaliação das 50 células foram somados e, em seguida, estabelecidos os valores médios para cada um dos parâmetros. Os resultados obtidos na análise citomorfométrica são apresentados na Tabela 1.

CASO 2

Paciente do sexo masculino, leucoderma, 17 anos de idade, foi encaminhado ao setor de pediatria do Hospital Napoleão Laureano para avaliação de uma lesão de aspecto tumoral na região da virilha do lado direito, estendendo-se para a perna. Exames hematológicos revelaram discreta leucocitose (10.100 leucócitos/mm³ de sangue) e quantidade de plaquetas dentro dos padrões de referência (380.000/mm³ de sangue). O paciente foi diagnosticado com linfoma não-Hodgkin e, dessa forma,

submetido a tratamento antineoplásico por meio de cirurgia associada à quimioterapia. Ao exame intraoral, foi constatada mucosa com aspecto de normalidade e condições de higiene oral insatisfatórias, necessitando de tratamento de lesões cáries em diversos dentes. Células esfoliadas da mucosa jugal foram coletadas, transferidas para lâminas de vidro, fixadas em álcool 70% e submetidas à coloração de Papanicolaou. As citologias esfoliativas foram realizadas no *baseline* e semanalmente durante a quimioterapia. Na 2ª semana após o início do tratamento quimioterápico, o paciente apresentou mucosite oral, caracterizada pela presença de áreas eritematosas na mucosa jugal, com distribuição bilateral, além de ressecamento no lábio superior.

As lâminas submetidas à coloração de Papanicolaou (*baseline* e período imediatamente anterior ao desenvolvimento da mucosite oral) foram analisadas sob microscopia de luz (Leica DM 500, Leica Microsystems Vertrieb GmbH, Wetzlar, DE) por dois examinadores previamente treinados. Os resultados obtidos na análise citomorfométrica são apresentados na Tabela 1.

CASO 3

Paciente do sexo masculino, feoderma, 4 anos de idade, foi encaminhado ao setor de pediatria do Hospital Napoleão Laureano para tratamento da leucemia linfoblástica aguda. Exames hematológicos demonstraram quantidade de leucócitos dentro dos padrões de referência para a idade do paciente (11.300/mm³ de sangue). Por sua vez, a análise dos trombócitos revelou importante plaquetopenia (98.000 plaquetas/mm³ de sangue). Ao exame intraoral, foi constatada mucosa com aspecto de normalidade e boas condições de higiene oral. Células esfoliadas da mucosa jugal foram coletadas previamente à instituição do regime quimioterápico e semanalmente durante a quimioterapia, sendo transferidas para lâminas de vidro, fixadas em álcool 70% e, posteriormente, submetidas à coloração de Papanicolaou. Na 3ª semana de tratamento, constatou-se a presença de mucosite oral, caracterizada por pequena ulceração na região do assoalho bucal do lado direito e regiões eritematosas na mucosa jugal, com distribuição bilateral. Além da mucosite oral, o paciente queixou-se de dor na região da orofaringe.

As lâminas submetidas à coloração de Papanicolau (*baseline* e período imediatamente anterior ao desenvolvimento da mucosite oral) foram analisadas sob

microscopia de luz (Leica DM 500, Leica Microsystems Vertrieb GmbH, Wetzlar, DE) por dois examinadores previamente treinados. Os resultados obtidos com as análises citomorfométricas são apresentados na Tabela 1.

CASO 4

Paciente do sexo masculino, feoderma, 11 anos de idade, foi encaminhado ao setor de pediatria do Hospital Napoleão Laureano com diagnóstico de Sarcoma de Ewing. Exames hematológicos revelaram quantidades de leucócitos ($11.500/\text{mm}^3$ de sangue) e plaquetas ($290.000/\text{mm}^3$ de sangue) dentro dos padrões de referência para a idade do paciente. Ao exame intraoral, foi constatada mucosa com aspecto de normalidade e condições de higiene oral satisfatórias. A citologia esfoliativa foi realizada antes de iniciar o tratamento antineoplásico e, semanalmente, após o início da quimioterapia. As células coletadas foram transferidas para lâminas de vidro, fixadas em álcool 70% e, posteriormente, submetidas à coloração de Papanicolaou. A primeira manifestação clínica da mucosite oral foi identificada na 5ª semana após o início do tratamento antineoplásico, caracterizada por ressecamento nos lábios, regiões eritematosas com início de ulcerações na mucosa labial superior e inferior, além de eritema no ápice da língua.

As lâminas submetidas à coloração de Papanicolau (*baseline* e período imediatamente anterior ao desenvolvimento da mucosite oral) foram analisadas, por dois examinadores previamente treinados, sob microscopia de luz (Leica DM 500, Leica Microsystems Vertrieb GmbH, Wetzlar, DE). Os resultados obtidos com as análises citomorfométricas são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de área do núcleo (AN), área do citoplasma (AC) e proporção entre as áreas de núcleo e citoplasma (AN/AC) dos casos analisados.

Caso	<i>Baseline</i>			<i>Anterior à mucosite oral</i>		
	AN	AC	AN/AC	AN	AC	AN/AC
1	$123,43\mu\text{m}^2$	$3.346,36\mu\text{m}^2$	0,04	$72,17\mu\text{m}^2$	$2.946,18\mu\text{m}^2$	0,02
2	$78,72\mu\text{m}^2$	$3.461,99\mu\text{m}^2$	0,02	$85,42\mu\text{m}^2$	$2.344,23\mu\text{m}^2$	0,04
3	$68,22\mu\text{m}^2$	$3.519,24\mu\text{m}^2$	0,02	$62,47\mu\text{m}^2$	$3.030,71\mu\text{m}^2$	0,02
4	$146,01\mu\text{m}^2$	$2.957,86\mu\text{m}^2$	0,05	$76,68\mu\text{m}^2$	$2.539,41\mu\text{m}^2$	0,03

DISCUSSÃO

Diversas pesquisas direcionadas à compreensão da patogênese da mucosite oral têm revelado que essa complicação decorrente da quimioterapia antineoplásica advém de diferentes eventos biológicos envolvendo tecidos da mucosa [15]. A citologia esfoliativa tem sido amplamente utilizada para o diagnóstico de lesões malignas, bem como na prevenção de diversas manifestações orais [16]. A utilização desse método para a visualização de alterações celulares na mucosa oral é eficaz pois é um procedimento minimamente invasivo, indolor e de baixo custo, podendo ser repetido diversas vezes para fins de pesquisa, diagnóstico ou acompanhamento. Isso estimula uma melhor aceitação e colaboração dos pacientes, com melhor efeito psicológico para os mesmos. Essa técnica é indicada no diagnóstico de diversas lesões da cavidade oral, bem como no controle de regiões submetidas à tratamento antineoplásico [11,17].

No contexto do câncer infantil, estudos têm reportado um acometimento mais frequente de indivíduos do sexo masculino, especialmente por neoplasias de origem hematológica [8]. Em consonância com essa observação, Kung et al. [18] constataram, em uma amostra de 69 pacientes pediátricos e adolescentes de Hong Kong, maior prevalência de tumores de bases hematológicas, em comparação aos tumores sólidos. No presente estudo, todos os pacientes eram do sexo masculino e foram acometidos, com maior frequência, por neoplasias de origem hematológica. Tais achados corroboram o perfil clínico comumente descrito para os pacientes com câncer infantil.

Os dados obtidos com as avaliações citomorfométricas revelaram, em todos os casos, uma importante diminuição da AC no período que antecedeu o desenvolvimento da mucosite oral, quando comparado ao *baseline*. De forma similar, em 3 dos 4 casos analisados, foi constatada diminuição da AN no período que antecedeu o desenvolvimento da mucosite oral, quando comparado ao *baseline*. Por outro lado, a análise da proporção AN/AC revelou resultados heterogêneos entre os períodos avaliados, ora com aumento, ora com diminuição, ora sem qualquer alteração. Tais achados sugerem a análise de alterações citológicas nas células

epiteliais da mucosa oral, especialmente a AC, como potencial preditora do desenvolvimento de mucosite oral.

Até o momento, informações sobre as alterações citológicas da mucosa oral decorrentes do tratamento antineoplásico são mais numerosas no contexto da radioterapia do que no da quimioterapia. Em estudo com pacientes diagnosticados com carcinomas gastrointestinais e pancreáticos, Turkeli et al. [19] não constataram diferenças significativas no volume nuclear, no volume citoplasmático e na proporção núcleo/citoplasma de células epiteliais da mucosa oral entre o *baseline* e após tratamento com 5-fluoruracila. Por sua vez, Manaktala et al. [20] avaliaram 24 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia fracionada e observaram um aumento progressivo na AN das células epiteliais da mucosa oral, bem como uma diminuição da proporção núcleo/citoplasma, com o aumento da dose da radiação.

CONCLUSÃO

Pacientes oncopediátricos sob tratamento quimioterápico demonstraram alterações nas células epiteliais da mucosa oral, com destaque para a diminuição da AC. Tais achados enaltecem a importância da realização de cortes com amostras maiores para avaliar o potencial dessas alterações citológicas como preditoras do desenvolvimento de mucosite oral e, assim, permitir a realização de intervenções precoces que minimizem ou, eventualmente, impeçam o seu desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (2018). Recuperado em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home> Acesso em: 16/10/2018.
3. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer*. 2007;110(4): 703-13. doi: 10.1002/cncr.22849.
4. Berger Velten D, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto MH. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to

- chemotherapy. *BMC Oral Health*. 2016;16(1): 107. doi: 10.1186/s12903-016-0300-2.
5. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciênc Saúde Col*. 2010;15(Supl 1): 1085-1094. doi: 10.1590/S1413-81232010000700016.
 6. Ye Y, Carlsson G, Agholme MB, Karlsson-Sjöberg J, Yucel-Lindberg T, Pütsep K, et al. Pretherapeutic plasma pro- and anti-inflammatory mediators are related to high risk of oral mucositis in pediatric patients with acute leukemia: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2013;8(5):e64918. doi: 10.1371/journal.pone.0064918.
 7. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2016;8(2): 201-209. doi: 10.4317/jced.52917.
 8. Cheng KK, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson DR, Yuen HL, Epstein JB. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol*. 2011;47(3): 153-162. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.11.019.
 9. Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: a systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol*. 2013;49(2): 102-107. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.08.008.
 10. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzندهdar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(3): e27403. doi: 10.1002/pbc.27403.
 11. Lucena EES, Miranda AM, Araújo FAC, Galvão CAB, Medeiros AMC. Collection method and the quality of the smears from oral mucosa. *Rev Cir Traumatol Bucco-Maxilo-Fac*. 2011;11(2): 55-62.
 12. Jagad VM, Shenoy N, Ramapuram J, Lewis A, Srikant N, Sarin A. Oral cytology for HIV: a new diagnostic tool? *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2015;14(4): 324-327. doi: 10.1177/2325957414535256.
 13. Palakurthy P, Kulkarni PG, Nandan RK, Rao TM, Reddy DSP, Muddana K. Cytological changes in normal oral mucosa of individuals with tobacco habits: A cytomorphometric study. *J Contemp Dent Pract*. 2017;18(8): 722-727.
 14. Wandeur T, de Moura SA, de Medeiros AM, Machado MÂ, Alanis LR, Grégio AM, et al. Exfoliative cytology of the oral mucosa in burning mouth syndrome: a

- cytomorphological and cytomorphometric analysis. *Gerodontology*. 2011;28(1): 44-48. doi: 10.1111/j.1741-2358.2009.00319.x
15. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs*. 2011;22(7): 607-612. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283462086.
 16. Massaro P, Corbella F, Liberto RD, Paolini A, Pasi F, Tinelli C, et al. Late oral mucosa alterations after radiotherapy for head and neck cancer assessed by exfoliative cytology. *Anticancer Res*. 2014;34: 837-844.
 17. Verma R, Singh A, Badni M, Chandra A, Gupta S, Verma R. Evaluation of exfoliative cytology in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions: a cytomorphometric analysis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2015;12(1): 83-88.
 18. Kung AYH, Zhang S, Zheng LW, Wong GHM. Oral health status of Chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: a pilot study. *Open Dent J*. 2015;9: 21-30. doi: 10.2174/1874210601509010021
 19. Turkeli M, Aldemir MN, Bingol F, Dogan C, Kara A. A morphometric study of the protective effect of cryotherapy on oral mucositis in cancer patients treated with 5-fluorouracil. *Biotech Histochem*. 2016;91(7): 465-471. doi: 10.1080/10520295.2016.1220020
 20. Manaktala N, Boaz K, Natarajan S, Lewis A, Nandita KP, Juneja M, et al. Anticipating oral mucositis in oral cancer patients undergoing fractionated radiotherapy: a cytological correlation. *Res J Pharm Biol Chem Sci*. 2015;6(3): 294-301.

ANEXOS