

Avaliação da Mucosite Oral e seus Fatores de Risco em Pacientes com Câncer de Cabeça e PESCOÇO em Tratamento Radioterápico

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2025v71n3.5267>

Evaluation of Oral Mucositis and its Risk Factors in Patients with Head and Neck Cancer Undergoing Radiotherapy Treatment
Evaluación de la Mucositis oral y sus Factores de Riesgo en Pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello Sometidos a Tratamiento de Radioterapia

Laila Thainara André de Souza¹; Juliana Chagas Pereira Costa²; Cristiane Ferreira Alfenas³; Ana Carolina Ribeiro de Oliveira⁴; Adriele de Freitas Neiva Lessa⁵

RESUMO

Introdução: A mucosite oral é uma condição dolorosa e debilitante, frequentemente observada como efeito adverso agudo do tratamento antineoplásico. Fatores de risco relacionados ao paciente, como idade e gênero, variáveis do tratamento, dose e área irradiada, podem influenciar a gravidade da mucosite, impactando negativamente a qualidade de vida dos pacientes oncológicos e a evolução do tratamento.

Objetivo: Analisar a prevalência da mucosite oral e identificar os principais fatores de risco associados à sua ocorrência e gravidade em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. **Método:** Estudo observacional transversal de natureza retrospectiva, baseado na análise de 209 prontuários de pacientes atendidos no Hospital do Câncer de Muriaé entre 2018-2022. **Resultados:** Os resultados mostraram associação significativa entre sexo feminino e ocorrência de mucosite ($p=0,020$), bem como tumores localizados na língua e boca ($p=0,022$). O uso de sonda nasoenteral também esteve associado ao agravamento da mucosite ($p<0,001$), com aumento da utilização conforme o grau da lesão. Pacientes com xerostomia apresentaram maior predisposição ao desenvolvimento da condição ($p=0,019$). Além disso, a mucosite foi mais prevalente e severa em pacientes submetidos à radioterapia com finalidade curativa em comparação à paliativa ($p=0,001$ e $p=0,013$, respectivamente). **Conclusão:** Os fatores como sexo, localização tumoral, xerostomia, uso de sonda e tipo de radioterapia influenciam diretamente a ocorrência e gravidade da mucosite oral. Tais achados reforçam a importância de estratégias de prevenção individualizadas para um manejo mais eficaz dessa condição.

Palavras-chave: Neoplasias Bucais; Radioterapia; Estomatite; Fatores de Risco.

ABSTRACT

Introduction: Oral mucositis is a painful and debilitating condition, often observed as an acute adverse effect of antineoplastic treatment. Patient-related risk factors, as age and gender, as well as treatment variables, as dose and irradiated area, can influence the severity of mucositis, negatively impacting the quality of life of cancer patients and the progress of the treatment. **Objective:** To analyze the prevalence of oral mucositis and identify the main risk factors associated with its occurrence and severity in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. **Method:** Cross-sectional observational retrospective study, based on the analysis of 209 medical records of patients treated at the "Hospital do Câncer de Muriaé" between 2018 and 2022. **Results:** The results showed a significant association between female gender and the occurrence of mucositis ($p=0.020$), as well as tumors located in the tongue and mouth ($p=0.022$). The use of nasogastric tubes was also associated with worsening of mucositis ($p<0.001$), and increased use according to the severity of the lesion. Patients with xerostomia were more likely to develop the condition ($p=0.019$). Furthermore, mucositis was more prevalent and severe in patients undergoing radiotherapy for curative purposes, compared to palliative ($p=0.001$ and $p=0.013$, respectively). **Conclusion:** Factors as gender, tumor location, xerostomia, use of tubes and type of radiotherapy directly influence the occurrence and severity of oral mucositis. These findings reinforce the importance of individualized prevention strategies for more effective management of this condition.

Key words: Mouth Neoplasms; Radiotherapy; Stomatitis; Risk Factors.

RESUMEN

Introducción: La mucositis oral es una enfermedad dolorosa y debilitante, que a menudo se observa como un efecto adverso agudo del tratamiento antineoplásico. Los factores de riesgo relacionados con el paciente, como la edad y género, así como las variables del tratamiento, como la dosis y el área irradiada, pueden influir en la gravedad de la mucositis, impactando negativamente en la calidad de vida de los pacientes con cáncer y en el progreso del tratamiento. **Objetivo:** Analizar la prevalencia de la mucositis oral e identificar los principales factores de riesgo asociados a su aparición y severidad en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia.

Método: Estudio observacional transversal de naturaleza retrospectiva, basado en el análisis de 209 historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital del Cáncer de Muriaé entre 2018 y 2022. **Resultados:** Los resultados mostraron una asociación significativa entre el sexo femenino y la aparición de mucositis ($p=0,020$), así como tumores localizados en la lengua y boca ($p=0,022$). El uso de sonda nasoenteral también se asoció a un empeoramiento de la mucositis ($p<0,001$), con el aumento del uso de acuerdo con el grado de lesión. Los pacientes con xerostomía presentaron mayor predisposición a desarrollar la enfermedad ($p=0,019$). Además, la mucositis fue más prevalente y grave en los pacientes sometidos a radioterapia con fines curativos, en comparación con los paliativos ($p=0,001$ y $p=0,013$, respectivamente). **Conclusión:** Factores como sexo, localización del tumor, xerostomía, uso de sonda y tipo de radioterapia influyen directamente en la aparición y gravedad de la mucositis oral. Estos hallazgos reforzaron la importancia de las estrategias de prevención individualizadas para un manejo más efectivo de esta condición.

Palabras clave: Neoplasias de la Boca; Radioterapia; Estomatitis; Factores de Riesgo.

¹⁻³Centro Universitário FAMINAS, Faculdade de Odontologia. Muriaé (MG), Brasil. E-mails: lailasouza_rec@hotmail.com; julianacp13@hotmail.com; cristiane.alfenas@professor.faminas.edu.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6216-9678>; <https://orcid.org/0009-0006-2514-1872>; <https://orcid.org/0009-0000-0540-0781>

⁴⁻⁵Hospital do Câncer de Muriaé, Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da Fundação Cristiano Varella (FCV). Muriaé (MG), Brasil. E-mails: ana.coliveira@fcv.org.br; adriele.neiva@fcv.org.br; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-8262-8667>; <https://orcid.org/0000-0003-4784-2881>

Endereço para correspondência: Adriele de Freitas Neiva Lessa. Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento da FCV. Avenida Cristiano Ferreira Varella, 555 – Bairro Universitário. Muriaé (MG), Brasil. CEP 36888-233. E-mail: adriele.neiva@fcv.org.br



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é amplamente reconhecido por sua agressividade e capacidade invasiva, representando um desafio significativo para o diagnóstico e tratamento. Dentro desse grupo, o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP) se destaca como a forma mais comum, originando-se nas células epiteliais da região afetada¹.

O tratamento para o CCP pode englobar mais de uma modalidade terapêutica, sendo elas cirurgia, radioterapia e quimioterapia²⁻⁴. A escolha da abordagem depende de fatores relacionados ao tumor (características histológicas e moleculares do tumor), bem como relacionados ao paciente (tabagismo, idade, condição clínica, comorbidades e gênero)^{3,5}. A radioterapia tem contribuído para o aumento da sobrevida dos pacientes, no entanto, ela e a quimioterapia não são seletivas para as células neoplásicas e os seus efeitos citotóxicos também afetam células saudáveis, podendo resultar em complicações, como mucosite oral (MO), xerostomia, candidíase, alteração do paladar, disfagia, cárie de radiação, trismo e osteorradiacionecrose⁶.

A MO representa uma complicação aguda frequente e significativa em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, cuja prevalência pode variar de 40% a 90%. Caracterizada pela inflamação e ulceração da mucosa oral, a MO pode causar dor intensa, dificuldade de alimentação e aumento do risco de infecções bacterianas e fúngicas⁷⁻⁹.

Sua fisiopatologia é multifatorial e envolve uma interação complexa entre os agentes quimioterápicos ou a radiação ionizante e os tecidos da mucosa oral. A agressão direta aos queratinócitos e células basais da mucosa resulta em danos ao epitélio, levando à ativação de vias inflamatórias e liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o fator de crescimento epidérmico (EGF), que contribuem para a progressão da lesão na mucosa⁹.

A MO é classificada de acordo com sua gravidade em graus que variam de leve (grau 1) a grave (grau 4), sendo os principais sintomas incluídos nessa classificação a dor, eritema, ulceração e dificuldade de alimentação. Quando a radioterapia é realizada concomitante à quimioterapia, a incidência de MO grau 3 e 4 é maior¹⁰. Ademais, essa complicação pode levar a complicações graves, como a suspensão temporária ou a redução da dose da terapia antineoplásica, à necessidade de intervenção médica e hospitalização, o que aumenta o custo do tratamento e prolonga o tempo de recuperação. Em situações extremas, a alimentação enteral ou parenteral pode ser necessária para evitar a desnutrição e a desidratação¹¹.

Estudos indicam uma série de fatores de risco para o desenvolvimento da MO, incluindo características

individuais dos pacientes, como idade, gênero, presença de xerostomia, fatores genéticos, função renal, tabagismo, consumo de álcool e comorbidades, além de variáveis relacionadas ao tratamento, como a área irradiada, dose, tipo de agente terapêutico e quimioterapia concomitante^{12,13}.

A identificação de fatores de risco específicos e o desenvolvimento de intervenções preventivas são fundamentais para reduzir a frequência e a gravidade da MO, contribuindo para melhores desfechos clínicos. No entanto, os estudos sobre fatores de risco associados à MO induzida por radioterapia em pacientes com CCP ainda são limitados e apresentam resultados inconsistentes¹⁴.

O objetivo deste estudo foi avaliar a MO e seus fatores de risco em pacientes com CCP em tratamento radioterápico. Compreender esses fatores é essencial para desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas eficazes, melhorando os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

MÉTODO

Este estudo adotou um delineamento observacional transversal de natureza retrospectiva, conduzido de acordo com as diretrizes do *checklist STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)*¹⁵, que está disponível como Material Suplementar.

Foram utilizados dados extraídos dos sistemas MVSOUl¹⁶ e MVPEP¹⁷, referentes ao período de 1 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022. Nesses anos, foram atendidos no Hospital do Câncer de Muriaé um total de 421 indivíduos diagnosticados com CCECP. Com base nesse total populacional, foi realizado o cálculo amostral utilizando a fórmula de Cochran, adequada para populações finitas. Considerou-se um nível de confiança de 95%, uma margem de erro de 5% e uma proporção esperada (p) de 0,5, visando obter o tamanho de amostra mais conservador possível. A substituição dos valores na fórmula resultou em um tamanho amostral mínimo de 201 pacientes. Foram incluídos e analisados 209 prontuários, número superior ao mínimo necessário, garantindo maior robustez aos dados obtidos.

A seleção dos 209 prontuários foi realizada por amostragem consecutiva, incluindo todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão no período avaliado, o que reduz o risco de viés de seleção. Foram incluídos pacientes de ambos os性os, com idade mínima de 18 anos, diagnosticados histopatologicamente com CCECP, e que receberam tratamento antineoplásico com radioterapia, quimioterapia e/ou cirurgia. Foram excluídos prontuários com informações incompletas.

Foram coletadas de prontuários eletrônicos no sistema MVPEP e MVSOUl características epidemiológicas, sociodemográficas (sexo, idade, cor, escolaridade e estado



civil), hábitos de vida (tabagismo, etilismo) e informações clínicas como comorbidades, localização, estadiamento do tumor, tipo de tratamento. Além disso, foram coletados dados sobre a condição bucal: MO (grau e frequência), localização da lesão, uso de sonda nasogástrica por mucosite e por outros motivos, e xerostomia.

A análise descritiva das variáveis categóricas foi realizada por meio das frequências absolutas e relativas (%), e as variáveis numéricas foram expressas como medianas. Para avaliar a associação entre variáveis categóricas, utilizou-se o teste qui-quadrado ou, quando necessário, o teste exato de Fisher. As diferenças entre os grupos quanto à frequência e grau de mucosite foram analisadas pelo teste Mann-Whitney¹⁸. As análises estatísticas foram realizadas no software R, versão 4.3.1¹⁹ (R Core Team, 2023), considerando-se $p<0,05$ como estatisticamente significativo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FAMINAS sob parecer n.º 6.913.227 (CAAE: 79778124.0.0000.5105). A pesquisa foi conduzida conforme a Resolução n.º 466/12 do Conselho Nacional de Saúde²⁰. A dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi solicitada, pois trata-se de uma análise retrospectiva, garantindo a anonimização dos dados dos pacientes e a proteção de suas informações sensíveis. Todas as informações foram coletadas e analisadas em conformidade com os princípios éticos e legais vigentes.

RESULTADOS

A amostra foi composta majoritariamente por homens (85,65%) e a faixa etária predominante foi de 60 a 70 anos (37,87%). Quanto à raça/cor, a maioria dos participantes se identificou como parda (55,50%). Em relação ao estado civil, 52,63% eram casados. Em termos de escolaridade, a maior parte dos participantes possuía ensino fundamental incompleto (64,82%) ou era analfabeta (14,07%). Em relação aos hábitos nocivos, 47,37% eram ex-consumidores de bebidas alcoólicas e 63,16% afirmaram ser atuais fumantes. A maioria possuía arco dentado (81,35%). Em relação ao uso de próteses, 28,20% dos pacientes faziam uso de algum tipo, sendo 19,14% com prótese total e 7,18% com prótese parcial removível. As principais comorbidades descritas nos prontuários foram hipertensão arterial (33,50%), diabetes mellitus tipo II (10,29%) e gastrite (11,48%) (Tabela 1).

A localização mais comum do CCP foi na base da língua (28,71%). Outras áreas frequentes incluíram o assoalho da boca e o palato, ambos com 11,48%. Menos frequentes foram a gengiva (1,91%) e o lábio (0,96%). Quanto ao estadiamento, a maioria dos casos estava no estádio 4 (78,37%), seguida pelos estádios 3 (12,50%), 2 (8,17%) e 1 (0,96%) (Tabela 2).

Tabela 1. Perfil sociodemográfico, oral, clínico e hábitos nocivos dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Hospital do Câncer de Muriaé (2018-2022)

Variável	n (%)
Sexo	
Feminino	30 (14,35%)
Masculino	179 (85,65%)
Faixa etária	
<50	37 (13,00%)
>70	32 (20,19%)
50 – 59	66 (28,94%)
60 – 70	74 (37,87%)
Raça/cor	
Parda	116 (55,50%)
Branca	60 (28,71%)
Preta	33 (15,79%)
Estado civil	
Casado	110 (52,63%)
Solteiro	69 (33,01%)
Separado judicialmente	19 (9,09%)
Viúvo	10 (4,78%)
União consensual	1 (0,48%)
Escolaridade	
Fundamental incompleto	129 (64,82%)
Analfabeto	28 (14,07%)
Fundamental completo	19 (9,55%)
Nível médio	13 (6,53%)
Nível superior completo	9 (4,52%)
Nível superior incompleto	1 (0,50%)
Etilista	
Ex-consumidor	99 (47,37%)
Sim	92 (44,02%)
Nunca	18 (8,61%)
Tabagista	
Sim	132 (63,16%)
Ex-fumante	57 (27,27%)
Nunca	20 (9,57%)
Tipo de arco	
Dentado	170 (81,35%)
Desdentado	39 (18,65%)
Uso de prótese	
Não	150 (71,80%)
Sim	59 (28,20%)
Prótese total	
Não	169 (80,86%)
Sim	40 (19,14%)
Prótese parcial removível	
Não	194 (92,82%)
Sim	15 (7,18%)
Implante	
Não	207 (99,04%)
Sim	2 (0,96%)
Hipertensão	
Não	135 (66,50%)
Sim	68 (33,50%)
Diabetes	
Não	183 (89,71%)
Sim	21 (10,29%)
Gastrite	
Não	185 (88,52%)
Sim	24 (11,48%)

Nota: Escolaridade: “Sem informação” n=10, Hipertensão: “Sem informação” n=6, Diabetes: “Sem informação” n=5.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

A maioria dos pacientes (57,89%) recebeu tratamento combinado de radioterapia e quimioterapia, enquanto 15,79% fizeram radioterapia isolada. Quanto à radioterapia, 64,82% receberam tratamento curativo e 35,18% paliativo. A cisplatina foi o medicamento mais utilizado (62,20%). A quimioterapia foi suspensa em 33% dos casos, dos quais 3,35% foram em razão da MO (Tabela 2).

Em relação aos eventos adversos, metade dos pacientes (50,24%) apresentou xerostomia, seguida por disfagia em 22,2%, sialorreia em 13,90%, odinodisfagia em 9,57%, radiodermite em 6,48% e náusea em 6,17% (Tabela 2).

A MO foi diagnosticada em 65,37% dos pacientes e classificada, de acordo com a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS), como MO grau 3 em 36,56%. Quanto à localização, os lábios foram a região mais afetada, com 6,70% dos pacientes, seguidos pela língua (5,74%) e mucosa jugal (4,78%). O uso de sonda nasoenteral em função da MO foi observado em 10,29% da amostra. A média do total de frações de radioterapia até o aparecimento da MO foi de 21,20, com uma dose média de radiação de 59,36 Gy associada a casos de grau 3 e 4. O tempo médio para o início da MO após a radioterapia foi de 40,97 dias (Tabela 3).

Foi observada uma associação significativa entre o sexo feminino e a incidência de MO ($p=0,020$), embora não tenha sido observada associação entre o sexo e o grau de MO ($p=0,267$). Não houve correlação significativa entre a idade e o grau de MO ($p=0,111$). Também não foram encontradas associações entre o uso de tabaco e a ocorrência de MO ($p=0,702$), nem entre o uso de tabaco e o grau de MO ($p=0,093$). Da mesma forma, não se observou associação entre o consumo de álcool e o grau ($p=0,362$) ou a ocorrência de MO ($p=0,702$) (Tabela 4 e Tabela 5). Também não houve associação significativa entre a presença de comorbidades e a ocorrência ou o grau de MO ($p=0,074$ e $p=0,520$, respectivamente) (Tabela 4 e Tabela 5).

Foi observada uma associação significativa entre a ocorrência de MO e o uso de sonda ($p=0,001$), assim como entre o grau de MO e o uso de sonda ($p<0,001$). Houve uma associação significativa entre xerostomia e a ocorrência de MO ($p=0,019$), mas não foi observada associação entre xerostomia e o grau de MO ($p=0,991$) (Tabela 4 e Tabela 5).

Existe uma associação significativa entre o local do tumor e a ocorrência de MO ($p=0,022$). Também foi observada uma associação significativa entre a ocorrência de MO e o tipo de radioterapia ($p=0,001$), com maior prevalência de MO em pacientes tratados com radioterapia curativa. Além disso, o grau de MO também foi mais elevado em pacientes que receberam radioterapia curativa ($p=0,013$) (Tabela 4 e Tabela 5).

Tabela 2. Dados da doença, do tratamento e dos eventos adversos observados durante o tratamento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Hospital do Câncer de Muriaé (2018-2022)

Variável	n (%)
Modalidade de tratamento	
Radioterapia isolada	33 (15,79%)
Radioterapia e quimioterapia	121 (57,89%)
Radioterapia e cirurgia	21 (10,05%)
Radioterapia, quimioterapia e cirurgia	34 (16,27%)
Tipo de radioterapia	
Radioterapia curativa	129 (64,82%)
Radioterapia paliativa	70 (35,18%)
Radioterapia suspensa	
Não	183 (93,37%)
Sim	13 (6,63%)
Radioterapia suspensa por mucosite	
Não	7 (53,85%)
Sim	6 (46,15%)
Cisplatina	
Sim	130 (62,20%)
Não	79 (37,80%)
Carboplatina	
Não	185 (88,52%)
Sim	24 (11,48%)
Paclitaxel	
Não	183 (87,56%)
Sim	26 (12,44%)
Fluorouracila	
Não	193 (92,34%)
Sim	16 (7,66%)
Quimioterapia suspensa por mucosite	
Não	202 (96,65%)
Sim	7 (3,35%)
Local do tumor	
Base da língua	60 (28,71%)
Outras partes e partes não especificadas Da língua	29 (13,88%)
Amígdala	25 (11,96%)
Assoalho da boca	24 (11,48%)
Palato	24 (11,48%)
Outras partes e partes não especificadas Da boca	21 (10,05%)
Orofaringe	19 (9,09%)
Gengiva	4 (1,91%)
Lábio	2 (0,96%)
Estadiamento	
4	163 (78,37%)
3	26 (12,50%)
2	17 (8,17%)
1	2 (0,96%)
Xerostomia	
Presente	103 (50,24%)
Ausente	102 (49,76%)
Outros efeitos adversos	
Disfagia	144 (22,20%)
Sialorreia	90 (13,90%)
Odinodisfagia	62 (9,57%)
Radiodermite	42 (6,48%)
Náusea	40 (6,17%)
Outros (n=58)	270 (41,70%)

Nota: Xerostomia: "Sem informação" n=4; Radioterapia suspensa: "Sem informação" n=13, "Não se aplica" n=5; Quimioterapia suspensa: "Sem informação" n=9; Local do tumor: "Sem informação" n=1; Estadiamento: "Sem informação" n=1.



Tabela 3. Características clínicas da MO dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Hospital do Câncer de Muriaé (2018-2022)

Variável	n (%)
MO	
Presente	134 (65,37%)
Ausente	71 (34,63%)
Escore mais alto de MO	
Grau 1	17 (18,28%)
Grau 2	29 (31,18%)
Grau 3	34 (36,56%)
Grau 4	13 (13,98%)
MO em lábio	
Não	195 (93,30%)
Sim	14 (6,70%)
MO em língua	
Não	197 (94,26%)
Sim	12 (5,74%)
MO em mucosa jugal	
Não	199 (95,22%)
Sim	10 (4,78%)
MO em assoalho buccal	
Não	205 (98,09%)
Sim	4 (1,91%)
MO em gengiva	
Não	207 (99,04%)
Sim	2 (0,96%)
MO em palato	
Não	203 (97,13%)
Sim	6 (2,87%)
MO em orofaringe	
Não	205 (98,09%)
Sim	4 (1,91%)
MO em fundo de vestíbulo	
Não	208 (99,52%)
Sim	1 (0,48%)
Uso de sonda nasoenteral por mucosite	
Não	183 (89,71%)
Sim	21 (10,29%)
Frações de RT até o aparecimento da mucosite oral	
0 – 10	19 (17,60%)
11 – 15	28 (25,90%)
16 – 29	40 (37,00%)
≥30	21 (19,40%)
Dose de radiação associada à MO grau 3 e 4	
<32 Gy	4 (9,10%)
32 – < 60 Gy	13 (29,50%)
60 – 72 Gy	25 (56,80%)
>72 Gy	2 (4,50)
Tempo médio para início da MO após a RT	
≤14 dias	2 (2,80%)
15 – 30 dias	18 (25,00%)
31 – 60 dias	32 (44,44%)
>60 dias	20 (27,80%)

Legendas: MO = Mucosite oral; RT = Radioterapia.

Nota: MO: "Sem informação" n=4; Escore mais alto de MO: "Sem informação" n=48, "Não se aplica" n=68; Uso de sonda nasoenteral: "Sem informação" n=6; Uso de sonda nasoenteral por mucosite: "Sem informação" n=5.

Tabela 4. Relação entre a mucosite oral e seus fatores de risco em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento no Hospital do Câncer de Muriaé

Variável	Mucosite oral		p
	Presente	Ausente	
Sexo			
Masculino	109 (61,9%)	67 (38,10%)	0,020*
Feminino	25 (86,2%)	4 (13,8%)	
Faixa etária			
Jovens	11 (57,90%)	8 (42,10%)	0,472
Não jovens	123 (66,10%)	63 (33,90%)	
Tabagismo			
Sim	84 (65,10%)	45 (34,90%)	
Ex-fumante	36 (63,2%)	21 (36,80%)	0,702
Nunca	14 (73,7%)	5 (26,3%)	
Etilismo			
Ex-consumentor	63 (63,60%)	36 (36,40%)	
Sim	58 (64,40%)	32 (35,60%)	0,702
Nunca	13 (81,30%)	3 (18,80%)	
Local do tumor			
Orofaringe	9 (50,0%)	9 (50,0%)	
Língua	64 (71,1%)	26 (28,9%)	0,022*
Palato	10 (43,5%)	13 (56,5%)	
Boca	15 (71,5%)	6 (28,5%)	
Assoalho	19 (82,6%)	4 (17,4%)	
Glândula parótida	0 (0,00%)	1 (100,0%)	
Amígdala	15 (62,5%)	9 (37,5%)	
Gengiva	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
Lábio	1 (100,0%)	0 (0,00%)	
Estadiamento			
3	20 (80,0%)	5 (20,0%)	
4	102 (63,4%)	59 (36,6%)	0,377
2	11 (64,7%)	6 (35,3%)	
1	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
Tratamento			
RT	15 (50,0%)	15 (50,0%)	
QT RT	83 (69,75%)	36 (30,25%)	
CIR RT	18 (81,82%)	4 (18,18%)	0,068
CIR RT QT	18 (62,07%)	11 (37,93%)	
Dose de radiação			
<60 Gy	36 (52,2%)	33 (47,8%)	0,001*
≥60 Gy	97 (75,8%)	31 (24,2%)	
Xerostomia			
Ausente	58 (56,9%)	44 (43,1%)	
Presente	75 (73,5%)	27 (26,5%)	0,019*
Motivo do uso de sonda de alimentação			
Mucosite	21 (100,00%)	0 (0,00%)	<0,001*
Outros fatores	51 (54,80%)	42 (45,20%)	
Não sondado	61 (70,90%)	25 (29,10%)	
Comorbidades (hipertensão, diabetes, gastrite)			
Não	69 (60,5%)	45 (39,5%)	
Sim	64 (73,6%)	23 (26,4%)	0,074

Legendas: * = Estatisticamente significativo; RT = Radioterapia; QT = Quimioterapia; CIR = Cirurgia.



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Tabela 5. Fatores de risco associados ao grau da mucosite oral nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço atendidos no Hospital do Câncer de Muriaé (2018-2022)

Variável	Grau da mucosite oral				<i>p</i>
	1	2	3	4	
Sexo					
Masculino	16 (21,10%)	29 (38,20%)	22 (28,90%)	9 (11,80%)	0,267
Feminino	1 (5,90%)	5 (29,40%)	7 (41,20%)	4 (23,50%)	
Faixa etária					
Jovens	3 (33,30%)	0 (0,00%)	5 (55,60%)	1 (11,10%)	
Não jovens	14 (16,70%)	34 (40,50%)	24 (28,60%)	12 (14,30%)	0,111
Tabagismo					
Sim	7 (13,00%)	22 (40,70%)	19 (35,20%)	6 (11,10%)	
Ex-fumante	10 (34,50%)	9 (31,00%)	6 (20,70%)	4 (13,80%)	0,093
Nunca	0 (0,00%)	3 (30,00%)	4 (40,00%)	3 (30,00%)	
Etilismo					
Ex-consumidor	11 (25,00%)	15 (34,10%)	12 (27,30%)	6 (13,60%)	0,362
Sim	6 (15,00%)	15 (37,50%)	15 (37,50%)	4 (10,00%)	
Nunca	0 (0,00%)	4 (44,40%)	2 (22,20%)	3 (33,3%)	
Local do tumor					
Orofaringe	3 (75,0%)	0 (0,00%)	1 (25,0%)	0 (0,00%)	
Língua	4 (9,1%)	18 (40,9%)	13 (29,5%)	9 (20,5%)	
Palato	1 (16,7%)	3 (50,0%)	2 (33,3%)	0 (0,00%)	
Boca	3 (27,3%)	2 (18,2%)	4 (36,3%)	2 (18,2%)	
Assoalho	1 (7,7%)	6 (46,2%)	5 (38,5%)	1 (7,7%)	0,467
Glândula parótida	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
Amígdala	5 (37,5%)	4 (28,6%)	4 (28,6%)	1 (7,1%)	
Gengiva	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Lábio	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Estadiamento					
3	2 (16,7%)	4 (33,3%)	5 (41,7%)	1 (8,3%)	
4	14 (18,4%)	27 (35,5%)	24 (31,6%)	11 (14,5%)	0,868
2	1 (20,0%)	3 (60,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	
1	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Tratamento					
RT	0 (0,0%)	5 (62,5%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	
QT RT	12 (20,69%)	19 (32,76%)	19 (32,76%)	8 (13,79%)	
CIR RT	3 (23,43%)	6 (42,86%)	4 (28,57%)	1 (7,14%)	
CIR RT QT	2 (15,38%)	4 (30,77%)	4 (30,77%)	3 (23,08%)	
Modalidade da RT					
Paliativa (<60 Gy)	0 (0,0%)	10 (43,5%)	7 (30,4%)	6 (26,1%)	0,013*
Curativa (≥60 Gy)	17 (24,6%)	24 (34,8%)	21 (30,4%)	7 (10,1%)	
Xerostomia					
Ausente	14	13	7	5	0,991
Presente	20	16	10	7	
Motivo do uso de sonda de alimentação					
Mucosite	0 (0,00%)	8 (44,44%)	1 (5,56%)	9 (50,00%)	<i>p</i> <0,001*
Outros fatores	6 (20,00%)	14 (46,67%)	10 (33,33%)	0 (0,00%)	
Não sondado	11 (24,44%)	12 (26,67%)	18 (40,00%)	4 (8,89%)	
Comorbidades (hipertensão, diabetes, gastrite)					
Não	21 (42,8%)	15 (30,6%)	7 (14,3%)	6 (12,3%)	0,520
Sim	13 (29,5%)	14 (31,8%)	10 (22,8%)	7 (15,9%)	

Legendas: * = Significância estatística *p*<0,05; RT = Radioterapia; QT = Quimioterapia; CIR = Cirurgia.



DISCUSSÃO

A MO acometeu 65,37% dos pacientes do estudo, com gravidade variando de Grau 1 a 4. Esse resultado corrobora a literatura, que relata a MO como o efeito adverso mais frequente em pacientes com CCP, podendo chegar de 80% a 90% desses pacientes, especialmente quando a quimioterapia é administrada concomitantemente com a radioterapia^{21,22}.

Na amostra estudada, os locais mais comuns de manifestações de MO foram lábios (6,70%) e língua (5,74%). A MO induzida por quimioterapia geralmente ocorre nas superfícies não queratinizadas, como as laterais e a região ventral da língua, a mucosa bucal e o palato mole²³. Por outro lado, a MO induzida por radioterapia se restringe às áreas dentro do campo de irradiação, com maior impacto sobre tecidos não queratinizados^{24,25}. Logo, a combinação de radioterapia com quimioterapia concomitante aumenta significativamente o risco de MO graus 3 e 4, sendo aproximadamente quatro vezes mais frequente²⁶, corroborando os achados que identificaram esse regime terapêutico como o mais associado à MO.

A MO é uma complicação comum da radioterapia, caracterizada pela inflamação e ulceração da mucosa oral, que afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Com o aumento da gravidade da MO, a dor intensa e a disfagia podem dificultar a ingestão alimentar, tornando necessário o suporte nutricional por meio de sondas enterais²¹. Neste estudo, observou-se uma associação significativa entre a presença de MO e o uso de sonda ($p=0,001$), além de uma correlação entre o grau da lesão e essa necessidade ($p<0,001$). Esses achados estão em consonância com um estudo prospectivo²⁷, que também identificou uma relação entre a gravidade da MO e a maior taxa de colocação de sondas de alimentação, com a frequência de colocação de sondas aumentando conforme a gravidade da lesão.

Os dados também revelaram que as mulheres tendem a apresentar MO com mais frequência do que os homens, sugerindo possíveis diferenças na susceptibilidade ou na resposta ao tratamento entre os sexos. Um estudo retrospectivo²⁸ corrobora essa observação, sugerindo que hormônios sexuais femininos, como estrogênio e progesterona, podem impactar negativamente a imunidade oral, contribuindo para a etiopatogenia da MO.

Outro fator relevante é a xerostomia, uma complicação frequente da radioterapia em pacientes com CCP, que pode contribuir indiretamente para o desenvolvimento e agravamento da MO. A redução do fluxo salivar compromete a função protetora da saliva na cavidade oral, tornando a mucosa mais suscetível a lesões e inflamações,

o que pode intensificar a gravidade da MO²⁹. Além disso, a hipossalivação altera o equilíbrio da microbiota oral, favorecendo o crescimento de patógenos oportunistas, como fungos, o que pode levar a infecções secundárias e aumentar o risco de recorrência da MO durante o tratamento³⁰. Essas alterações no microbioma oral estão associadas ao desenvolvimento de MO grave. Esse achado é consistente com a literatura, que demonstra que a xerostomia pode estar associada a alterações na microbiota oral e à proliferação de microrganismos patogênicos, exacerbando o quadro inflamatório³¹. Em consonância, os achados de outro estudo³² indicam que a hipossalivação resulta em um aumento de cocos acidogênicos no biofilme supragengival e em uma elevação dos níveis salivares de cocos cariogênicos, especialmente *Streptococcus* do grupo *mutans*, favorecendo o desenvolvimento da MO.

Por fim, os resultados demonstram uma associação significativa entre a radioterapia curativa (≥ 60 Gy) e a ocorrência de MO, bem como a progressão para graus graves da condição ($p=0,013$). Esse achado pode ser atribuído ao efeito cumulativo da radioterapia, uma vez que a gravidade da MO é influenciada por fatores como a dose total administrada, a técnica empregada e a presença de terapia sistêmica concomitante²¹. A radioterapia curativa, por envolver um tempo de tratamento mais prolongado e doses totais superiores à da paliativa, tende a causar maiores danos à mucosa oral. Evidências sugerem que a dose de radiação recebida é um dos principais preditores de MO, com doses cumulativas superiores a 50 Gy associadas a um risco elevado de formas severas da condição³³. O estudo de Mazzola et al.³⁴ indicou que uma dose média de 50 Gy e uma dose máxima de 65 Gy na mucosa oral estão fortemente relacionadas à MO de grau 2 ou superior. Esses achados reforçam a necessidade de estratégias eficazes para minimizar os efeitos adversos da radioterapia, especialmente em regimes curativos de alta dose.

CONCLUSÃO

A MO é uma complicação significativa do tratamento oncológico, com sua ocorrência e gravidade influenciadas por fatores demográficos, anatômicos e terapêuticos. A maior predisposição observada em mulheres e em pacientes com tumores na língua e na boca sugere possíveis variações biológicas e anatômicas que aumentam o risco de MO. A associação entre MO grave e o uso de sonda nasoenteral indica que a forma grave da doença prejudica a ingestão alimentar, tornando necessário o suporte nutricional. Além disso, a xerostomia foi identificada como fator de risco, reforçando a importância de medidas para manutenção da saliva durante o tratamento. Pacientes



submetidos à radioterapia curativa apresentaram maior prevalência e gravidade de MO, destacando a influência da dose na evolução da condição. Esses achados ressaltam a necessidade de abordagens personalizadas para prevenir e tratar a MO em pacientes com CCP submetidos ao tratamento antineoplásico.

Entretanto, uma limitação deste estudo retrospectivo, que utilizou dados dos prontuários médicos, é a dependência da qualidade e da precisão das informações registradas nos registros clínicos. Como os prontuários são preenchidos de acordo com os critérios e a prática clínica de cada profissional, pode haver variação na documentação de dados importantes, como sintomas, tratamentos e complicações. Além disso, a natureza retrospectiva do estudo impede o controle rigoroso de variáveis que poderiam ser mais bem observadas em um estudo prospectivo, o que pode resultar em viés de seleção ou perda de dados relevantes.

AGRADECIMENTOS

À Fundação Cristiano Varella pela oportunidade concedida para a realização desta pesquisa em suas dependências, bem como pelo apoio institucional fundamental ao desenvolvimento deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES

Laila Thainara André de Souza contribuiu na concepção e no planejamento do estudo; na obtenção, na análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica. Juliana Chagas Pereira Costa contribuiu na concepção e no planejamento do estudo. Cristiane Ferreira Alfenas contribuiu na revisão crítica. Ana Carolina Ribeiro de Oliveira contribuiu na análise e interpretação dos dados. Adriele de Freitas Neiva Lessa contribuiu na concepção e no planejamento do estudo; na redação e revisão crítica. Todas as autoras aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Nada a declarar.

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Todos os conteúdos subjacentes ao texto do artigo estão contidos no manuscrito.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2018;30(4):381-95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.06.001>
2. Seiwert TY, Burtner B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):956-65. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30066-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30066-3)
3. Kaidar-Person O, Gil Z, Billan S. Precision medicine in head and neck cancer. *Drug Resist Updat.* 2018;40:13-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drup.2018.09.001>
4. Karam SD, Raben D. Radioimmunotherapy for the treatment of head and neck cancer. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):e404-16. doi: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30306-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30306-7)
5. Amit M, Na'ara S, Gil Z. Mechanisms of cancer dissemination along nerves. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):399-408. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.38>
6. Giafferis RBL, Soares Junior LAV, Santos PSS, et al. Estratégias terapêuticas disponíveis para xerostomia e hipossalivação em pacientes irradiados de cabeça e pescoço: manual para profissionais da saúde. *Rev. Uningá.* 2017;54(1):45-58. doi: <https://doi.org/10.46311/2318-0579.54.eUJ6>
7. Eilers J, Million R. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2007;23(3):201-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2007.05.005>
8. Li K, Yang L, Xin P, et al. Impact of dose volume parameters and clinical factors on acute radiation oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent intensity-modulated radiation therapy and chemoradiotherapy. *Oral Oncol.* 2017;72:32-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.06.026>
9. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1027-47. doi: <https://doi.org/10.1177/1534735418794885>
10. Yao Z, Zhang B, Huang J, et al. Radiation-induced acute injury of intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):7693. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87170-6>
11. Bossola M, Antocicco M, Pepe G. Tube feeding in patients with head and neck cancer undergoing



- chemoradiotherapy: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022;46(6):1258-69. doi: <https://doi.org/10.1002/jpen.2360>
12. Li J, Chaunmei Z, Zhang Y. Incidence and risk factors for radiotherapy-induced oral mucositis among patients with nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Asian Nurs Res.* 2023;17(2):70-82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.anr.2023.04.002>
 13. Gabriel AF, Silveira FM, Curra M, et al. Risk factors associated with the development of oral mucositis in pediatric oncology patients: systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2022;28(4):1068-84. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.13863>
 14. Nishii M, Soutome S, Kawakita A, et al. Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas: a retrospective multicenter study of 326 patients. *Support Care Cancer.* 2020;28(3):1069-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04885-z>
 15. University of Bern. STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [Internet]. Mittelstrasse: Institute of Social and Preventive Medicine; 2024©. [acesso 2024 jul 25]. Disponível em: <https://www.strobe-statement.org/>
 16. SOUL MV Hospitalar [Internet]. Pernambuco: SOUL MV; [data desconhecida]. [Acesso 2025 fev 25]. Disponível em: <https://mv.com.br/solucao/soul-mv-hospitalar>
 17. MVPEP [Internet]. Pernambuco: SOUL MV; [data desconhecida]. [Acesso 2025 fev 25]. Disponível em: <https://mv.com.br/produto/pep>
 18. Fay MP, Brittain EH, Shih JH, et al. Causal estimands and confidence intervals associated with Wilcoxon-Mann-Whitney tests in randomized experiments. *Stat Med.* 2018;37(20):2923-37. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.7799>
 19. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. Version 4.3.1 [place unknown]: The R foundation; 2023 jun 6. [Acesso em 2025 jan 6]. Disponível em: <https://www.r-project.org/>
 20. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2013 jun 13 [acesso 2024 nov 12]; Seção 1:59. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html
 21. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and neck cancers, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(7):873-98. doi: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2020.0031>
 22. Pulito C, Cristaudo A, Porta C, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):210. doi: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
 23. Lalla RV, Peterson DE. Oral mucositis. *Dent Clin North Am.* 2005;49(1):167-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2004.07.009>
 24. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, et al. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer.* 2000;89(11):2258-65. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001201\)89:11%3C2258::aid-cncr14%3E3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001201)89:11%3C2258::aid-cncr14%3E3.0.co;2-z)
 25. Nascimento RB, Neri BP, Moutinho MM, et al. Might photobiomodulation therapy interfere with the frequency of severe mucositis and oral candidiasis? A retrospective analysis in patients with head and neck carcinoma. *Support Care Cancer.* 2024;32:508. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-024-08724-8>
 26. Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):235-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.06.2000>
 27. Iovoli AJ, Turecki L, Qiu ML, et al. Severe oral mucositis after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2337265. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.37265>
 28. Gebri E, Kiss A, Tóth F, et al. Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation. *Sci Rep.* 2020;10:15898. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72592-5>
 29. Staruch M, Speth MM, Neyer P, et al. Radiation-associated changes in saliva composition of head and neck cancer patients: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2024;196:110279. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110279>
 30. Reyes-Gibby CC, Wang J, Zhang L, et al. Oral microbiome and onset of oral mucositis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2020;126(23):5124-36. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.33161>
 31. Kiyomi A, Yoshida K, Arai C, et al. Salivary inflammatory mediators as biomarkers for oral mucositis and oral mucosal dryness in cancer patients: a pilot study. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267092. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267092>
 32. Meca LB, Souza FRN, Tanimoto HM, et al. Influence of preventive dental treatment on mutans streptococci counts in patients undergoing head and neck radiotherapy. *J Appl Oral Sci.* 2009;17:5-12. doi: <https://doi.org/10.1590/S1678-77572009000700003>



33. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma: risk factors and clinical consequences. *Cancer.* 2006;106(2):329-36. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.21622>
34. Mazzola R, Ricchetti F, Fersino S, et al. Predictors of mucositis in oropharyngeal and oral cavity cancer in patients treated with volumetric modulated radiation treatment: a dose–volume analysis. *Head Neck.* 2016;38(S1):E815-9. doi: <https://doi.org/10.1002/hed.24106>

Recebido em 7/5/2025

Aprovado em 30/6/2025

Editor-associado: Daniel Cohen Goldemberg. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0089-1910>
Editora-científica: Anke Bergmann. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-1972-8777>

