

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

MILENKA GABRIELA QUENTA HUAYHUA

**Avaliação dos fatores preditivos que podem influenciar na
dor por mucosite oral em pacientes oncológicos**

BAURU
2023

MILENKA GABRIELA QUENTA HUAYHUA

Avaliação dos fatores preditivos que podem influenciar na dor por mucosite oral em pacientes oncológicos

Dissertação constituída por artigo apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de ciências odontológicas aplicadas, na área de concentração Estomatologia.

Orientador: Profa. Dra. Cassia Maria Fischer Rubira

BAURU
2023

Quenta-Huayhua, Milenka Gabriela

Avaliação dos fatores preditivos que podem influenciar na dor por mucosite oral em pacientes oncológicos / Milenka Gabriela Quenta Huayhua. -- Bauru, 2023.

34 p. : il. ; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Cassia Maria Fischer Rubira

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:



Data: 03/05/2023

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 50621115.4.0000.5417
Data:24/11/2015



Universidade de São Paulo
Faculdade de Odontologia de Bauru
Assistência Técnica Acadêmica
Serviço de Pós-Graduação

FOLHA DE APROVAÇÃO


Dissertação apresentada e defendida por
MILENKA GABRIELA QUENTA HUAYHUA
e aprovada pela Comissão Julgadora
em 21 de junho de 2023.

Prof.^a Dr.^a **MARIELA PERALTA MAMANI**
FACOP

Prof. Dr. **OTÁVIO PAGIN**
HRAC

Prof. Dr. **HEITOR MARQUES HONÓRIO**
FOB-USP

Prof.^a Dr.^a **CASSIA MARIA FISCHER RUBIRA**
Presidente da Banca
FOB - USP


Prof. Dr. Marco Antonio Hungaro Duarte
Presidente da Comissão de Pós-Graduação
FOB-USP



USP
FACULDADE
DE
ODONTOLOGIA
DE
BAURU



Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 | Bauru-SP | CEP 17012-901



www.posgraduacao.fob.usp.br



[posgraduacaofobusp](https://www.facebook.com/posgraduacaofobusp)



[fobuspoficial](https://www.youtube.com/fobuspoficial)



14 3235-8223



posgrad@fob.usp.br



[@posgradfobusp](https://www.instagram.com/posgradfobusp)



[@FobPos](https://twitter.com/FobPos)

ERRATA

FOLHA DE APROVAÇÃO

DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista principalmente a Deus e aos meus pais Emilio e Gregoria, por serem minha inspiração e força, por todo o apoio e confiança depositados em mim especialmente nestes últimos anos que estou morando fora do meu país para estudar e agora concluir com sucesso o Mestrado em Estomatologia e Radiologia em terras estrangeiras.

Morar no Brasil tem sido uma experiência incrível, aprendi muito, conheci muitas pessoas que acrescentaram muito na minha vida profissional e pessoal. Amo e admiro a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo. Porém a saudade de casa é grande e muitas vezes o coração aperta, mas Deus sempre esteve aí proporcionando forças para continuar e não desistir diante as dificuldades que se apresentaram nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por que tudo absolutamente tudo o que conquistei até agora na minha vida, foi graças a Ele, e sem ele nada teria acontecido, obrigada Pai pelo teu imenso amor, obrigada por que você sempre me deu forças, recursos financeiros e ousadia para lutar pelos meus sonhos.

Aos meus pais minha eterna gratidão, obrigada pelo sacrifício de tantos anos em prol da minha formação pessoal e crescimento profissional fora do país. Obrigada por te me ensinado tanto, obrigada por sempre ter acreditado em mim.

A minha irmã obrigada pelo apoio nesta fase da minha vida. Eu sou tão grata a você por ter cuidado dos nossos pais e por ter cuidado também dos nossos cachorros, Novita e do Bengi durante a minha ausência. Obrigada pelas palavras motivadoras, pela compreensão e pela companhia mesmo estando a milhes de quilômetros de distância. Eu creio que você vai chegar muito longe.

Aos meus amigos (as) mais que especiais, Curmi, Luciana, Maricela, Alejandra, Zulmita, Juan Carlos, Nair, Rodrigo, Ever, William, Bruna, Israel, Andres, Sol, Victor Sara Paula, Sara Susan, Alejandra, Mickaela, Vanessa, Adriana. Agradeço a amizade que nos mantém unidos até hoje.

A minha querida Orientadora Professora Dra. Cassia Maria Fischer Rubira, pelo apoio, compreensão, e por sempre estar disponível para qualquer tipo de questionamento sempre que necessário, se tornando importante para a conclusão desta etapa de minha vida. Vejo em você uma mulher lutadora, inteligente, compreensiva, sou muito grata a você por ter me acolhido tão bem, por ter me ajudado em tudo para que eu consiga cumprir meu sonho, obrigada pelo carinho e confiança depositados em mim.

A Profa. Izabel Regina Fischer Rubira Bullen, pela confiança, pela acessibilidade e disponibilidade marcas da sua personalidade com seu bom humor adorável, fazia que a sala de aula se tornasse um ambiente ótimo para o aprendizado.

Ao Professor Paulo Sergio da Silva Santos pela sabedoria repassada, por mostrar que apenas com muito esforço podemos alcançar nossos objetivos, obrigada por ter me desafiado a melhorar como profissional.

A Profa. Kellen Cristine Tjioe pela confiança, pelo carinho e por ter me acolhido com tanto cuidado durante as clinicas e aulas, obrigada pelas palavras de animo que você sempre me dava e por ter sido um apoio muito importante para mim.

Aos professores (as) do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP onde tive o privilégio de ter feito a minha especialização em Radiologia e Imagiologia, Bruna, Otavio, Izabel e Carlos. Obrigada pelo privilégio em ter aprendido um pouco com cada um de vocês, minha eterna gratidão e admiração.

Aos funcionários (as) do Hospital de Reabilitação de Anomalias Craniofaciais da USP, João, Jose, Flavio, Marcos, Patrícia e Ângela. Vocês são muito importantes e eu tenho um carinho especial por cada um. Obrigada por esses anos que passamos juntos, pela dedicação e disponibilidade.

A minhas Professoras da graduação Dra.Janteh Ramos e Dra.Marcia Cruz, que sempre me incentivaram a melhorar e me animaram a sair fora do país para fazer curso de pós graduação.

A todos os amigos que Deus me deu como um presente e como uma família no Brasil durante todo este tempo Vanessa, Jonathan, Gladis, Moacir, Carol, William, Luciana, Hiuram, Liliam, Naira, Jessica Fernanda, Queren, Abigail, Thais, Jessica Mayara, Herbert, Jefferson, Camila, Diego, Tia Jussara, Eli, Sueli, Daniel, Cidinha, Rafael, Viviam, Jessica, Otavio, Moises, Mariana, Rafaela, Kiko, Lidia, Mariana, Barbara, Helena, Herika, Poliana, Mariciel, Fabiola, Raphael, Janeth, Ivanna e Eymi que sempre me deram palavras de ânimo para continuar nesta caminhada.

Aos meus amigos (as) do Departamento de Estomatologia e Radiologia da FOB/USP Veronica, Mailon, Bernardo, Aristeia, Ed, Ludimila, Raquel, Aneliza, Patrícia, Brena, Reyna, Mariel, Mariela, Angel, Vivian, Letícia, Aloízio e Mattheus. Obrigada pelo convívio, aprendizado e experiências vivenciadas. Vocês foram e são muito importantes durante a minha jornada acadêmica, sempre irei guardá-los em meu coração!

Aos funcionários (as) do Departamento de Cirurgia, Estomatologia e Radiologia, Alexandre, Roberto, Marco, Fernanda e Andréia. Vocês são muito importantes e eu tenho um carinho especial por cada um. Obrigada pela dedicação e disponibilidade. Agradeço imensamente pela convivência.

Aos funcionários (as) do Centro de Pesquisa Clínica (CPC), Anderson, Sueli, Poliana, Luciana e Marcelo. Minha primeira família FOB/USP. Eu agradeço de coração todos os dias intensos de 2017 que passamos juntos. Fui tão bem acolhida por vocês, que decidi ficar, e quero deixar aqui registrado minha gratidão a vocês. Obrigada!

Levanto os meus olhos para os montes e pergunto: De onde me vem o socorro? O meu socorro vem do Senhor, que fez os céus e a terra. Ele não permitirá que você tropece; o seu protetor se manterá alerta, sim, o protetor de Israel não dormirá, ele está sempre alerta! O Senhor é o seu protetor; como sombra que o protege, ele está à sua direita. De dia o sol não o ferirá, nem a lua, de noite. O Senhor o protegerá de todo o mal, protegerá a sua vida. O Senhor protegerá a sua saída e a sua chegada, desde agora e para sempre.

Salmos 121:1:8

RESUMO

Introdução: A mucosa oral pode ser afetada quando ocorre um desequilíbrio na renovação celular como na mucosite oral. A mucosite oral (MO) é uma das complicações agudas mais comuns da terapia oncológica. A dor é um dos efeitos da mucosite oral, relatada como o sintoma mais angustiante durante e após o tratamento antineoplásico.

Objetivo: Identificar os fatores preditivos que influenciam especificamente na dor relacionada a mucosite oral em uma grande amostra representativa composta por sessões de pacientes com câncer atendidos num centro de pesquisa clínica no Brasil.

Métodos: Foi selecionada uma amostragem por conveniência durante o período de 2013 a 2016 onde “1644 sessões” de pacientes com diferentes tipos de câncer que receberam atendimento no centro de pesquisa clínica (CPC) foram incluídas nesta pesquisa como unidade amostral. A avaliação da dor foi realizada em cada sessão de laserterapia fazendo uso da escala visual analógica (EVA). As informações foram obtidas dos prontuários e os dados foram, então, organizados em planilha do Microsoft Office Excel (2019) e analisados através dos testes de Regressão Linear Múltipla executado pelo programa *The Jamovi Project 2020* (Version 1.2)

Resultados: Foi observado que de maneira geral impactaram na dor por mucosite oral: idade ($p=001$); gênero ($p=001$); tipo de câncer ($p=001$) e o grau de mucosite ($p=001$) também estava associado a dor.

Conclusão: Os fatores idade, sexo, tipo de câncer e grau de mucosite sugerem explicar o 40.9 % da experiência dolorosa por mucosite oral que relataram sentir os pacientes com câncer deste estudo. Assim é importante conhecer e levar em consideração todos os aspectos multifatoriais associados à dor específica por mucosite oral neste grupo de indivíduos, para melhorar os protocolos de atendimento e oferecer uma abordagem multidimensional.

Palavras chaves: Mucosite oral; dor; escala visual analógica; câncer

ABSTRACT

Assessment of predictive factors that may influence pain due to oral mucositis in cancer patients

Introduction: The oral mucositis is an easily affected area due to the frequent renewal of cells. Oral mucositis (OM) is one of the most common painful complications of cancer therapy. Pain is one of the effects of oral mucositis, reported as the most distressing symptom during and after antineoplastic treatment.

Objective: To identify predictive factors that specifically influence pain related to oral mucositis in a large representative sample composed of sessions of cancer patients treated at a clinical research center in Brazil.

Methods: A convenience sampling was selected during the period from 2013 to 2016 where “1644 sessions” of patients with different types of cancer who received care at the CPC were included in this research as a sampling unit. Pain assessment was performed in each laser therapy session using the visual analogue scale (VAS). The information was obtained from the medical records and the data were then organized in a Microsoft Office Excel spreadsheet (2019) and analyzed through the Multiple Linear Regression tests performed by The Jamovi Project 2020 (Version 1.2) program.

Results: It was observed that, in general, there was an impact on pain due to oral mucositis: age ($p=001$); gender ($p=001$); type of cancer ($p=001$) and grade of mucositis ($p=001$) were also associated with pain.

Conclusion: Age, gender, type of cancer and degree of mucositis suggest that 40.9% of the painful experience due to oral mucositis was reported by patients with cancer in this study. Therefore, it is important to know and take into account all the multifactorial aspects associated with specific pain due to oral mucositis in this group of individuals, in order to improve care protocols and offer a multidimensional approach.

Keywords: Oral mucositis; pain; analogic visual scale; cancer

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da amostra do estudo.....	22
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Preditores que impactaram na dor por mucosite oral.....	22
Tabela 2 -	R ² ajustado.....	23
Tabela 3 -	Fatores que influenciam na dor por mucosite	24

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
MO	Mucosite oral
EVA	Escala Visual Analógica
FOB	Faculdade de Odontologia de Bauru
USP	Universidade de São Paulo
CPC	Centro de pesquisa clinica
OMS	Organização mundial de saúde
WA	Washington
EUA	Estados unidos da america
FBM	Fotobiomodulação
TLBI	Terapia a laser de baixa intensidade
LASER	Light amplification by stimulated emission of radiation

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	ARTIGOS	16
2.1	ARTIGO 1	16
3	DICUSSÃO AMPLIADA E FUNDAMENTADA	25
	REFERÊNCIAS	30
	APÊNDICE	
	ANEXO	

2.1 ARTIGO 1

Título: Avaliação dos fatores preditivos que podem influenciar na dor por mucosite oral em pacientes oncológicos

Autores: Milenka Gabriela Quenta Huayhua, Lauro Michelin Neto, Heitor Marques Honório, Cassia Maria Fischer Rubira

Introdução:

A Associação Internacional para o estudo da Dor conhecido em inglês como International Association for the study of pain (IASP) na última definição revisada e atualizada define dor como “uma experiência sensitiva e emocional desagradável, associada, ou semelhante àquela associada, a uma lesão tecidual real ou potencial(1). Atualmente para entender melhor a dor os aspectos multifatoriais de cada paciente também devem ser levados em consideração.

A mucosa oral é uma área facilmente afetada devido à sua frequente renovação das células(2). Portanto, a mucosite oral (MO) é uma das complicações dolorosas mais comuns da terapia oncológica, quase todos os pacientes que recebem esses tratamentos a desenvolvem(3). A dor é causada por danos nos tecidos produzidos pelo câncer e por substâncias tóxicas ou traumáticas relacionadas ao tratamento antineoplásico(4). A dor da mucosite pode ser nociceptiva, neuropática ou uma combinação de ambas. A dor nociceptiva resulta decorrente da ativação de nociceptores induzida através de estímulos dolorosos nos tecidos danificados na cavidade oral. A dor neuropática é um tipo de dor crônica que resulta a partir de uma lesão parcial ou abrangente nas estruturas neurais (5, 6).

A dor é um dos efeitos mais comuns da mucosite oral (7), relatada como o sintoma mais angustiante durante e após o tratamento antineoplásico. No caso dos pacientes que receberam tratamento de Radioterapia, existe um aumento na intensidade da dor na terceira semana, apresentando um pico na quinta semana e persistindo após a terapia (5, 8).

A dor interfere nas atividades diárias e sociais afetando o humor dos pacientes em aproximadamente 50-60%. (6, 9, 10, 11), podendo afetar negativamente a fala, a mastigação, a abertura bucal, a higiene, a deglutição e conseqüentemente afetam a qualidade de vida dos pacientes provocando desidratação, desnutrição, infecções intercorrentes (7), necessitando de nutrição enteral ou parenteral(12, 13, 11, 14).

Nos casos mais graves, ocorre a modificação do tratamento oncológico como redução das doses ou da frequência da dose, infecções secundárias inclusive a interrupção do mesmo, além de aumentar os níveis de estresse do paciente, principalmente o pediátrico (15) , comprometendo assim, o plano de tratamento com aumento no tempo nas hospitalizações e custos adicionais (16), impactando negativamente na sobrevida dos pacientes e elevando os índices de morbidade e mortalidade. Tudo isso reduz significativamente a qualidade de vida dos pacientes (16, 17).

Tal fenômeno somado a todas as disfunções mencionadas representam um problema considerável de saúde pública, clinicamente e financeiramente significativo (18). A evidência de dor por mucosite oral pode-se manifestar de diferentes formas, no grau I a dor pode estar presente sem lesões, no grau II a dor existente não impede a alimentação ou deglutição, já em casos de mucosite grau III e IV existe uma dor mais intensa (6). A duração da dor associada à mucosite pode persistir por bastante tempo sendo inclusive mais severa do que a dor relatada no diagnóstico (19).

Um 85% dos pacientes com câncer bucal relatam a dor como problema mais comum, após o diagnóstico e durante todo o tratamento (20). Enfrentar a dor da mucosite é um dos grandes dilemas que os pacientes vivenciam muitas vezes eles não sabem lidar com esses sintomas, então suportam a dor e o desconforto silenciosamente esperando se resolvam. Diante desse contexto é muito importante que os profissionais de saúde proporcionem informações aos pacientes sobre as necessidades de cuidados que vão precisar nessa fase de tratamento especialmente com aqueles que por algum motivo deixaram o hospital e se encontram impedidos de receber respostas imediatas (21).

Atualmente a fotobiomodulação (FBM) é considerada uma ferramenta importante para tratar e prevenir os efeitos da mucosite oral (22) e toxicidades relacionadas ao câncer (23). Se refere a uma modalidade de tratamento que usa diferentes fontes de luz, como a terapia a laser de baixa intensidade (TLBI), para melhorar o reparo do tecido e reduzir a dor e a inflamação (24). O termo laser é um acrônimo formado das iniciais de light amplification by stimulated emission of radiation, amplificação da luz por emissão estimulada de radiação, um processo pelo qual a energia elétrica é convertida em energia luminosa através da excitação de átomos de um determinado material, geralmente, um sólido, ou um gás (25).

Conforme relatado numa revisão sistemática apesar da escassa literatura disponível, parece ser que a fotobiomodulação ou laserterapia deve ser considerada eficaz na redução da dor, porém, o pequeno número de estudos que cumpriu os critérios de inclusão foi a principal limitação neste estudo além da falta de padronização dos protocolos disponíveis na literatura, o que torna difícil estabelecer comparações entre estudos clínicos (26).

A dor é um dos sintomas mais comuns entre os pacientes oncológicos. De maneira geral foi demonstrado que a dor afeta de 37 a 64% dos pacientes com câncer (27). Alguns estudos que avaliaram sobre a dor geral associada ao câncer revelaram alguns dados interessantes. Pacientes com câncer de cabeça e pescoço, pulmão e mama sofreram mais frequentemente de dor do que pacientes com câncer de próstata (28). Outro estudo mostrou uma maior sensibilidade à dor na população feminina, e outros descobriram que pacientes com câncer mais idosos relatam menos dor do que pacientes mais jovens (29).

Diante desse contexto vários estudos mostraram que a dor geral em pacientes com câncer permanece subestimada e subtratada (30). Outros inclusive afirmam que existe uma atenção insuficiente do assunto (31).

A dor decorrente por câncer em pacientes oncológicos foi avaliada em vários estudos, no entanto nenhum estudo realizado investigou mais a fundo sobre os possíveis fatores preditivos que influenciam na dor por mucosite oral diretamente na

sua aparição e sobre a contribuição importante que essas informações podem trazer ao atendimento desta população. É assim que a avaliação da dor por mucosite oral em uma amostra heterogênea de sessões de pacientes com diferentes tipos de câncer utilizando como instrumento a escala visual analógica (EVA) permitirá achar respostas a estas interrogantes.

O objetivo deste estudo foi identificar a presença de possíveis fatores preditivos de dor por mucosite oral e revisar os principais aspectos da dor em uma grande amostra representativa composta por sessões de pacientes com câncer atendidos num centro de pesquisa clínica no Brasil, com o propósito de identificar os indivíduos com maior risco de dor para criar intervenções direcionadas.

Metodologia:

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da FOB-USP, sob protocolo CAAE nº: 50621115.4.0000.541. Trata-se de um estudo epidemiológico de tipo descritivo, retrospectivo dos pacientes oncológicos que recebiam quimioterapia e radioterapia, e que foram tratados com laserterapia, no período de agosto de 2013 a 2016. As informações serão coletadas a partir dos dados localizados nos prontuários dos pacientes do Centro de Pesquisa Clínica (CPC) da Faculdade de Odontologia de Bauru, Bauru, São Paulo.

O estudo inclui informações demográficas e de tratamento do prontuário dos pacientes como a idade, gênero, tipo do câncer, tipo de tratamento antineoplásico, grau de mucosite, tipo de laserterapia que recebeu (profilática ou terapêutica) e os dados coletados da Escala Visual Analógica (EVA) para a avaliação da dor por mucosite em cada sessão.

A EVA compreendida como uma linha horizontal de 10 cm com as extremidades indicando “ausência de dor” e “a pior dor possível”, utilizando-se uma régua e medindo-se a distância entre a marcação do indivíduo, que está sendo avaliado, e o extremo inferior, numa escala em centímetros.

O grau de mucosite segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) que vai 0 a 4, onde Grau 0 – sem mucosite; Grau 1 – dor com eritema; Grau 2 – presença de

eritema, úlceras e impossibilidade comer sólidos; Grau 3 – presença de úlceras e dieta apenas líquida; Grau 4 – os itens descritos de 1 ao 3 e mais impossibilidade de alimentação.

Os Critérios de inclusão foram incluir os dados dos prontuários de pacientes oncológicos regularmente atendidos no CPC nesse período de tempo e que receberam tratamento de laserterapia, que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido e que tinham registros completos da escala visual analógica (EVA) no prontuário e do grau de mucosite. Como critério de exclusão foram prontuários de pacientes com registros incompletos foram excluídos.

Foi selecionada uma amostra de conveniência durante o período de 2013 a 2016 onde todas as “sessões” dos pacientes com diferentes tipos de câncer que receberam atendimento de laserterapia no CPC.

A avaliação da dor foi realizada inicialmente a cada sessão de laserterapia fazendo uso da escala visual analógica (EVA) no intervalo de 24 horas. O grau de mucosite é verificado previamente a cada sessão e na sequência submetido a laserterapia.

A laserterapia é aplicada quando o paciente apresenta mucosite clinicamente. Em cada sessão, o protocolo do laser de baixa potência foi realizado após a verificação da EVA. Os protocolos de tratamento para laserterapia utilizam-se as seguintes especificações: mucosites grau 2, 3 e 4 a dose é terapêutica no local da úlcera aplicando 2J/cm², 550 nm, 100 mW, 20J de energia total, diâmetro de 0,44 mm; mucosite grau 1 aplica-se a dose profilática de 1J/cm², 10J de energia total e diâmetro de 0,44 mm.

Análise estatística

Os dados foram tabulados e organizados em planilha eletrônica no Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Para saber a estimativa das variáveis independentes, de quais possíveis fatores influenciaram na dor por mucosite oral nos indivíduos com câncer que recebiam tratamento com

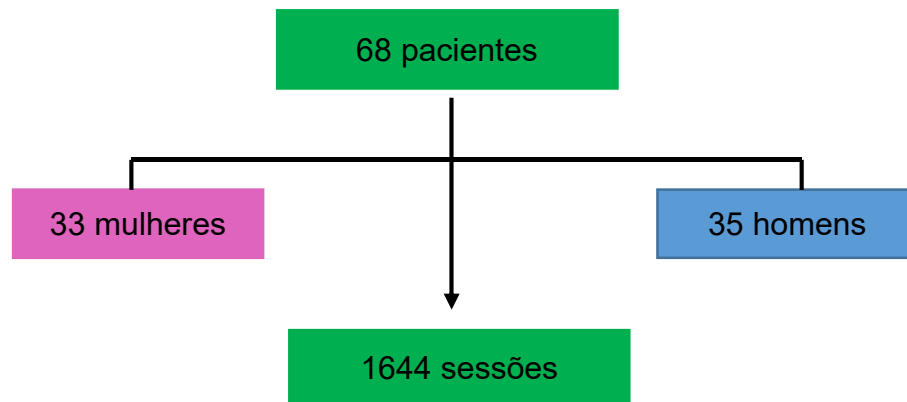
laserterapia, foi realizado o teste de Regressão Linear Múltipla no software The Jamovi Project 2020 (Version 1.2).

Para verificar existência de associação entre variáveis será usado o Análise de regressão linear múltipla sendo estatisticamente significantes os testes com $p < 0,05$. No modelo inicial pelo menos um preditor é significativo para explicar a dor. Um modelo ideal é aquele que contém apenas preditores que impactam significativamente no desfecho. O Modelo hierárquico Stepwise backward, começou com todos no modelo inicial (idade, gênero, tipo de câncer, tipo de tratamento, mucosite e laserterapia) e foi excluindo um a um até que finalmente fique um modelo final só com os preditores que tem uma influência significativa. O critério utilizado para excluir foi com base no valor do P, aqueles que apresentaram valor de p maior foram excluídos um por um até que sobrem apenas aqueles que impactam de forma significativa.

Na análise de regressão linear múltipla existe outro fator que deve ser avaliado chamado de multicolinearidade, muitas vezes num modelo de regressão os preditores competem um com outro, isso acontece quando muitos preditores acabam avaliando a mesma coisa e se atrapalham mutuamente. No modelo inicial estavam todos os preditores, mas houve multicolinearidade da laserterapia com algum outro preditor, o valor de P era muito alto, então devido a isso foi removido do modelo inicial e da mesma forma o tipo de tratamento foi removido por não ser significativo. Este trabalho chegou na parte final com 4 preditores explicando um desfecho. Esse conjunto de preditores explicam 40,9 da dor que sentiam os pacientes avaliados em todas estas sessões.

Resultados:

A Figura 1 ilustra o número total dos pacientes com câncer e o número de sessões que mostra que foram regularmente atendidos no centro de pesquisa clínica (CPC) nesse período de tempo e que receberam tratamento de laserterapia no período de agosto de 2013 a 2016, e que apresentavam dados da Escala Visual Analógica (EVA) completos.

Figura 1 Fluxograma da amostra do estudo

A tabela 1 deste estudo mostra como ficou a tabela final com os 4 preditores que explicam o desfecho. De maneira geral impactaram na dor: idade, gênero, tipo de câncer e grau de mucosite. O tratamento antineoplásico e a laserterapia não impactaram na dor, provavelmente por que as informações não estavam padronizadas em todos os pacientes da mesma forma.

Tabela 1- Preditores que impactaram na dor por mucosite oral.

Omnibus ANOVA Test

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Idade	160.1	1	160.08	45.5	< .001
Gênero	90.3	1	90.30	25.7	< .001
tipo de câncer	110.7	3	36.91	10.5	< .001
Mucosite	3475.5	4	868.88	247.2	< .001
Residuals	5732.9	1631	3.51		

Note. Type 3 sum of squares

A tabela 2 mostra R^2 ajustado que seria 40,9, o que significa que esse conjunto de preditores idade, gênero, tipo de câncer e mucosite explicam 40,9% da dor dos pacientes dessas sessões todas que foram avaliadas.

O valor do P da análise de regressão indica que pelo menos um preditor explica significativamente o desfecho deste trabalho que é dor.

Tabela 2- R² ajustado

Model Fit Measures

Model	R	R ²	Adjusted R ²	Overall Model Test			
				F	df1	df2	p
1	0.642	0.412	0.409	127	9	1631	< .001

Na tabela 3 em relação aos fatores que podem influenciar na dor na mucosite em pacientes com câncer observamos na primeira coluna que a cada ano que se aumenta na idade a dor por mucosite oral diminui -0,0224, na prática pode ser interpretado que quanto mais idade o paciente tem, ele relata sentir menos dor por mucosite oral quando comparado com os pacientes mais jovens.

Quanto ao sexo, o masculino o homem apresentou uma dor de 0.53 menor do que o sexo feminino. Clinicamente esse dado é importante pois entendemos que as pacientes do sexo feminino relatam mais dor quando comparado com o sexo masculino.

Quanto à comparação ao tipo de câncer, o câncer de cabeça e pescoço em relação a câncer de intestino a dor diminui em 0,24. Em comparação com o câncer de cabeça e pescoço e o câncer de mama, a dor é 0,94 menor. Em comparação do câncer de cabeça e pescoço com os outros tipos de câncer, a dor é 0,34 menor. Esses resultados mostram que a dor por mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço é sempre maior quando comparado com os outros tipos de câncer .

Com relação à mucosite, quando muda do grau 0 a grau 1 a dor aumenta 0,29; quando muda do grau 0 a grau 2 a dor aumenta 2.33; quando muda do grau 0 a grau 3 a dor aumenta 6.16 e finalmente quando muda do grau 0 a grau 4 a dor aumenta 8,36. Esses valores corroboram que pacientes com grau de mucosite 0 ao 2 apresentam níveis de dor mais baixos comparados com os graus 3 e 4, que

claramente mostram níveis de dor elevados que impossibilitam uma boa qualidade de vida para o paciente que está baixo tratamento antineoplásico.

Tabela 3- Fatores que influenciam na dor por mucosite

Model Coefficients – Dor (EVA)

Predictor	Estimate	SE	95% Confidence Interval		t	p
			Lower	Upper		
Intercept ^a	2.0989	0.25720	1.5945	2.6034	8.16	< .001
Idade	-0.0224	0.00332	-0.0289	-0.0159	-6.75	< .001
Genero:						
M – F	-0.5343	0.10542	-0.7411	-0.3276	-5.07	< .001
tipo de cancer:						
INTESTINO – CABEÇA/PESCOÇO	-0.2459	0.11135	-0.4643	-0.0274	-2.21	0.027
MAMA – CABEÇA/PESCOÇO	-0.9466	0.16890	-1.2779	-0.6153	-5.60	< .001
OUTROS – CABEÇA/PESCOÇO	-0.3418	0.16497	-0.6654	-0.0183	-2.07	0.038
Mucosite:						
1 – 0	0.2942	0.14474	0.0104	0.5781	2.03	0.042
2 – 0	2.3369	0.11754	2.1064	2.5675	19.88	< .001
3 – 0	6.1638	0.24988	5.6737	6.6539	24.67	< .001
4 – 0	8.3658	0.94532	6.5116	10.2199	8.85	< .001

^a Represents reference level

Verificações de suposição

Collinearity Statistics

	VIF	Tolerance
Idade	1.07	0.937
Genero	1.14	0.878
tipo de cancer	1.07	0.938
Mucosite	1.01	0.992

Discussão:

A dor oncológica subtratada em geral é prevalente em muitos países. Para entender melhor a dor e oferecer uma abordagem multidisciplinar, assim como tratamentos personalizados para seu controle (32) é essencial uma avaliação moderna da dor, que deve incluir uma infinidade de fatores que influenciam o fenótipo da dor (33).

Não foram achados estudos similares com foco na dor específica por mucosite, no entanto existem na literatura algumas pesquisas que avaliaram a dor em geral no paciente oncológico, além disso, mostraram dados sobre vários fatores que se encontravam envolvidos.

Conforme relatado na literatura numa pesquisa que avaliou a dor oncológica geral, descobriram que pacientes que tinham mais de 65 anos relataram menos dor do que pacientes mais jovens (34). No presente estudo observamos que quanto mais idoso o paciente, menor é seu relato a dor pela mucosite oral, e quanto mais jovem o paciente, mais sensível a mesma dor. A razão pela qual os pacientes mais velhos são menos propensos a relatar dor, não é totalmente compreendido, pode ser que eles classifiquem a dor de forma diferente devido à experiência anterior, que sintam medo que esteja relacionado com algum estágio avançado da doença o que considerem que não terá solução. As alterações fisiopatológicas associadas à idade envolvem estruturas relacionadas ao processamento da dor pois existem evidências demonstrando que as mudanças relacionadas à idade nos sistemas nervosos periférico e central afetam todos os níveis de processamento da dor. A diminuição da percepção somatossensorial pode estar relacionada à perda de noci e mecanorreceptores e à redução do fluxo sanguíneo. A perda de fibras neuronais e a redução da velocidade de condução também estão associadas à sensibilidade reduzida (35).

O manejo da dor em idosos continua sendo um desafio para os médicos. As alterações fisiopatológicas associadas à idade envolvem estruturas relacionadas ao processamento da dor. Mesmo que o processamento da dor pareça ser eficiente em

geral, também em pacientes com demência, múltiplas alterações são responsáveis por uma transmissão alterada e processamento de dor estímulos (36).

Em contraste, os limiares de tolerância à dor não mostraram mudanças substanciais relacionadas à idade. Assim, após muitos anos investigando mudanças relacionadas à idade na percepção da dor, só se tem evidências firmes de que o envelhecimento reduz a sensibilidade à dor para intensidades de dor mais baixas. Portanto, os pacientes idosos são mais propensos a desenvolver dor intensa se os estímulos forem repetidos como no caso da osteoartrite. A sensibilização periférica contribui marginalmente para a experiência de dor em idade avançada (37). O manejo da dor em idosos continua sendo desafiante por várias razões: o processamento é extremamente complexo o deterioro cognitivo dificulta a valoração da dor, é possível que não possam localizar a dor com precisão ou descrever a intensidade e características. As alterações fisiopatológicas associadas à idade envolvem estruturas relacionadas ao processamento da dor. Mesmo que o processamento da dor pareça ser eficiente em geral, também em pacientes com demência, múltiplas alterações são responsáveis por uma transmissão alterada e processamento de dor estímulos. Apesar de uma sensibilidade reduzida para estímulos dolorosos, a idade está associada a uma redução acentuada na eficiência dos sistemas inibitórios. Mesmo assim os dados sobre Idade e dor ainda são um pouco escassos e contraditórios (38).

Com relação ao sexo, alguns estudos realizados em pacientes com câncer observaram que o sexo feminino experimenta uma dor por câncer mais intensa do que os homens (34, 39, 40, 41, 42). Neste estudo, a variação do sexo feminino para o masculino, o homem tem uma dor por mucosite oral de 0.53 menor do que a mulher. Clinicamente esse dado é importante, pois entendemos que as mulheres relatam mais dor quando comparado aos homens. Os achados sobre as diferenças de sexo na dor geral do câncer são inconsistentes (34). Alguns estudos e revisões não relatam diferenças entre os sexos (43). Uma metanálise publicada em 2017, concluiu que não parece haver uma diferença significativa nos escores auto-relatados de dor oncológica entre eles. Aprimoramento de novos exames futuros para estabelecer melhor as diferenças quanto a dor entre os sexos baseado com tipo de câncer primário e estágio é recomendada (44).

A dor tem etiologia multifatorial, caracterizada pela experiência pessoal e impacto emocional, localização, intensidade e percepção da qualidade. Quanto ao sexo, existem fatores que podem ter impacto no desenvolvimento, percepção e tolerância da dor. A Medicina de Gênero é um campo em evolução; no futuro, investigações adicionais podem nos ajudar a entender melhor a origem, as características e as diferenças entre a percepção da dor e a tolerância entre os sexos, levando-nos assim a fornecer uma dor mais específica e personalizada plano terapêutico, também para pacientes com câncer de cabeça e pescoço (39).

Algumas razões pelas quais existem diferenças de gênero podem ser diferenças fisiológicas, como aumento da atividade serotoninérgica, tornando as mulheres mais vulneráveis à dor crônica. Em segundo lugar, mulheres sofrem mais frequentemente de transtornos de humor, como ansiedade, em consequência de câncer e outras comorbidades, que por sua vez estão associados ao aumento da dor (42, 41).

Em relação ao tipo de câncer, observamos que a dor por mucosite oral relatada no grupo de pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço é maior em relação à dor por mucosite oral no grupo de pacientes com câncer de intestino, câncer de mama e outros tipos de câncer. Mesmo que, o foco deste estudo seja a dor causada pela mucosite oral especificamente, observamos que os nossos resultados estão de acordo com vários estudos que avaliaram a dor geral que relatavam sentir os pacientes oncológicos onde observaram que os níveis mais altos de dor também foram encontrados neste grupo (34, 39, 45, 28).

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço frequentemente experimentam a dor, inclusive por mais tempo, mesmo após o término do tratamento oncológico (46). A dor pode surgir por vários motivos invasão direta do osso ou fratura, infiltração tumoral ou compressão de nervos, metástases regionais, infecção, ulceração e inflamação (47). O tratamento cirúrgico, quimioterapia, radioterapia são responsáveis pela dor relacionada ao tratamento (46, 48).

A dor sentida após um ano o diagnóstico foi considerada preditiva de má qualidade de vida, incapacidade e diminuição da sobrevida, particularmente na fase avançada da doença (49). A natureza erosiva agressiva e de rica inervação sensorial da grande área de cabeça e pescoço o tornam um dos tumores mais dolorosos (50), com várias implicações para os pacientes em termos de qualidade de vida, nutrição, bem como os resultados do tratamento. Estudos demonstraram que pacientes com câncer de cabeça e pescoço que apresentam alguns fatores de risco como tubo de alimentação, boca seca, depressão, consumo de analgésicos, menor atividade física e má qualidade do sono (51), podem exigir um tratamento mais agressivo para dor (52).

Na literatura faltam estudos que comparem a gravidade da mucosite oral com a avaliação da dor por meio de uma escala visual analógica (EVA) (53).

As características que observamos em nosso estudo é que quando vamos do grau 0 ao grau 1 a dor aumenta 0,29; quando vou do grau 0 ao grau 2 a dor aumenta 2.33; quando vou do grau 0 ao grau 3 a dor aumenta 6.16 e finalmente quando vou do grau 0 ao grau 4 a dor aumenta 8,36. Esses valores corroboram que pacientes com grau de mucosite do 0 ao grau 2 apresentam níveis de dor mais baixos por mucosite comparados com os graus 3 e 4 que claramente mostram níveis de dor elevados que impossibilitam uma boa qualidade de vida para o paciente que está baixo tratamento antineoplásico.

Por fim, algumas limitações deste estudo podem ter confundido a análise dos resultados. Primeiro a possibilidade de viés de seleção; embora tenhamos selecionado só os prontuários preenchidos corretamente, pode ser que aqueles que não foram incluídos no estudo por falta de algum dado influenciaram nos resultados. Além disso, com respeito ao tratamento antineoplásico e a laserterapia não podemos afirmar que não impactaram na dor, a diversidade e quantidade de pacientes que o centro de pesquisa clínica recebe, faz com que cada paciente seja atendido de forma individualizada por diferentes profissionais da área. Existem pacientes que foram atendidos só algumas vezes e outros que ficaram durante meses ou anos em tratamento, são isso tudo dificulta a avaliação da dor por mucosite oral que é uma experiência pessoal quase impossível de ser padronizada numa população tão heterogênea.

Em pesquisas futuras, seria interessante explorar outros tipos de ferramentas para coletar as informações ou inclusive fazer uso de aplicativos no celular que podem obter informações adicionais e que são fáceis de usar para os pacientes no dia a dia em qualquer faixa etária.

Considerando que esses pacientes requerem avaliações rotineiras da sua dor e do seu estado, os resultados deste estudo contribuirão com as equipes de saúde e pesquisadores para ter uma melhor compreensão deste fenômeno complexo oferecendo assim um melhor entendimento, para direcionar novas pesquisas, encaminhar novas abordagens para a prevenção e gerenciamento adequado, além de identificar subgrupos com necessidade de atenção imediata baseada em evidências a fim melhorar a qualidade de vida desses indivíduos.

Conclusões:

Os fatores idade, sexo, tipo de câncer e grau de mucosite sugerem explicar o 40.9 % da experiência dolorosa por mucosite oral que relataram sentir os pacientes com câncer deste estudo. Assim é importante conhecer e levar em consideração todos os aspectos multifatoriais associados à dor específica por mucosite oral neste grupo de indivíduos, para melhorar os protocolos de atendimento e oferecer uma abordagem multidimensional. Mesmo que diferentes aspectos da dor foram abordados, pesquisas futuras são necessárias para entender a real dimensão e conhecer a sua relação com outros tipos de fatores como os psicológicos, sociais e espirituais e assim, melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
2. Fidan Ö, Arslan S. Development and Validation of the Oral Mucositis Risk Assessment Scale in Hematology Patients. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(3):151159.
3. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Muraközy G, Skladowski K, Reinisch S, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2808-14.
4. Aaronson NK, Mattioli V, Minton O, Weis J, Johansen C, Dalton SO, et al. Beyond treatment - Psychosocial and behavioural issues in cancer survivorship research and practice. *EJC Suppl*. 2014;12(1):54-64.
5. Epstein JB, Wilkie DJ, Fischer DJ, Kim YO, Villines D. Neuropathic and nociceptive pain in head and neck cancer patients receiving radiation therapy. *Head Neck Oncol*. 2009;1:26.
6. Epstein JB, Miaskowski C. Oral Pain in the Cancer Patient. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53).
7. Aggarwal R, Bansal D, Naru J, Salaria M, Rana A, Minz RW, et al. HSV-1 as well as HSV-2 is frequent in oral mucosal lesions of children on chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1773-9.
8. Chen SC, Liao CT, Chang JT. Orofacial pain and predictors in oral squamous cell carcinoma patients receiving treatment. *Oral Oncol*. 2011;47(2):131-5.
9. Berger K, Schopohl D, Bollig A, Strobach D, Rieger C, Rublee D, et al. Burden of Oral Mucositis: A Systematic Review and Implications for Future Research. *Oncol Res Treat*. 2018;41(6):399-405.
10. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:147-66.
11. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(4):1027-47.

12. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2201-5.
13. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15(5):491-6.
14. Ganzer H, Touger-Decker R, Byham-Gray L, Murphy BA, Epstein JB. The eating experience after treatment for head and neck cancer: A review of the literature. *Oral Oncol*. 2015;51(7):634-42.
15. Paiva BSR, Barroso EM, Cadamuro SA, Paula LAB, Pirola WE, Serrano C, et al. The Children's International Mucositis Evaluation Scale Is Valid and Reliable for the Assessment of Mucositis Among Brazilian Children With Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2018;56(5):774-80.e2.
16. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98(7):1531-9.
17. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, Alterio D. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7).
18. Epstein JB, Elad S, Eliav E, Jurevic R, Benoliel R. Orofacial pain in cancer: part II--clinical perspectives and management. *J Dent Res*. 2007;86(6):506-18.
19. Murphy BA, Dietrich MS, Wells N, Dwyer K, Ridner SH, Silver HJ, et al. Reliability and validity of the Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey: a tool to assess symptom burden in patients treated with chemoradiation. *Head Neck*. 2010;32(1):26-37.
20. Kolokythas A, Connelly ST, Schmidt BL. Validation of the University of California San Francisco Oral Cancer Pain Questionnaire. *J Pain*. 2007;8(12):950-3.
21. Lin TH, Wang YM, Huang CY. Effects of a mobile oral care app on oral mucositis, pain, nutritional status, and quality of life in patients with head and neck cancer: A quasi-experimental study. *Int J Nurs Pract*. 2022;28(4):e13042.
22. Argenta PA, Ballman KV, Geller MA, Carson LF, Ghebre R, Mullany SA, et al. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, sham-controlled clinical trial. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):159-66.
23. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61.

24. Baxter GD, Liu L, Petrich S, Gisselman AS, Chapple C, Anders JJ, et al. Low level laser therapy (Photobiomodulation therapy) for breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *BMC Cancer*. 2017;17(1):833.
25. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(2):516-33.
26. de Pauli Paglioni M, Alves CGB, Fontes EK, Lopes MA, Ribeiro ACP, Brandão TB, et al. Is photobiomodulation therapy effective in reducing pain caused by toxicities related to head and neck cancer treatment? A systematic review. *Support Care Cancer*. 2019;27(11):4043-54.
27. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009;20(8):1420-33.
28. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1070-90.e9.
29. Lundstedt D, Gustafsson M, Steineck G, Malmström P, Alsadius D, Sundberg A, et al. Risk factors of developing long-lasting breast pain after breast cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):71-8.
30. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol*. 2008;19(12):1985-91.
31. Bianchini C, Maldotti F, Crema L, Malagò M, Ciorba A. Pain in head and neck cancer: prevalence and possible predictive factors. *J buon*. 2014;19(3):592-7.
32. Marinangeli F, Saetta A, Lugini A. Current management of cancer pain in Italy: Expert opinion paper. *Open Med (Wars)*. 2022;17(1):34-45.
33. Mercadante S, Coluzzi F. Factors Influencing Pain Expression in Patients with Cancer: An Expert Opinion. *Pain Ther*. 2021;10(2):765-75.
34. Broemer L, Hinz A, Koch U, Mehnert-Theuerkauf A. Prevalence and Severity of Pain in Cancer Patients in Germany. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021;2:703165.
35. Weyer AD, Zappia KJ, Garrison SR, O'Hara CL, Dodge AK, Stucky CL. Nociceptor Sensitization Depends on Age and Pain Chronicity(1,2,3). *eNeuro*. 2016;3(1).
36. Tinnirello A, Mazzoleni S, Santi C. Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Distinctive Features. *Biomolecules*. 2021;11(8).
37. Lautenbacher S, Peters JH, Heesen M, Scheel J, Kunz M. Age changes in pain perception: A systematic-review and meta-analysis of age effects on pain and tolerance thresholds. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;75:104-13.

38. Farrell M, Gibson S. Age interacts with stimulus frequency in the temporal summation of pain. *Pain Med.* 2007;8(6):514-20.
39. Bianchini C, Corazzi V, Malagò M, Bellini T, Stomeo F, Ciorba A, et al. Pain in head and neck cancer patients: the role of gender. *J buon.* 2019;24(6):2220-6.
40. Shaefer JR, Khawaja SN, Bavia PF. Sex, Gender, and Orofacial Pain. *Dent Clin North Am.* 2018;62(4):665-82.
41. Parás-Bravo P, Paz-Zulueta M, Boixadera-Planas E, Fradejas-Sastre V, Palacios-Ceña D, Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Cancer Patients and Anxiety: A Gender Perspective. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4).
42. Hinz A, Herzberg PY, Lordick F, Weis J, Faller H, Brähler E, et al. Age and gender differences in anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(5):e13129.
43. Miaskowski C. Gender differences in pain, fatigue, and depression in patients with cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004(32):139-43.
44. Ahmed Y, Popovic M, Wan BA, Lam M, Lam H, Ganesh V, et al. Does gender affect self-perceived pain in cancer patients? -A meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2017;6(Suppl 2):S177-s84.
45. Cramer JD, Johnson JT, Nilsen ML. Pain in Head and Neck Cancer Survivors: Prevalence, Predictors, and Quality-of-Life Impact. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(5):853-8.
46. Mercadante S. The Patient with Difficult Cancer Pain. *Cancers (Basel).* 2019;11(4).
47. Delgado-Guay MO, Yennurajalingam S, Bruera E. Delirium with severe symptom expression related to hypercalcemia in a patient with advanced cancer: an interdisciplinary approach to treatment. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36(4):442-9.
48. Buchakjian MR, Davis AB, Sciegienka SJ, Pagedar NA, Sperry SM. Longitudinal Perioperative Pain Assessment in Head and Neck Cancer Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(9):646-53.
49. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer Pain Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(3):371-86.
50. Parsons HA, Delgado-Guay MO, El Osta B, Chacko R, Poulter V, Palmer JL, et al. Alcoholism screening in patients with advanced cancer: impact on symptom burden and opioid use. *J Palliat Med.* 2008;11(7):964-8.
51. Dalal S, Hui D, Nguyen L, Chacko R, Scott C, Roberts L, et al. Achievement of personalized pain goal in cancer patients referred to a supportive care clinic at a comprehensive cancer center. *Cancer.* 2012;118(15):3869-77.

52. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, Bhaskar A, O'Brien T, Mercadante S, et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe-A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain*. 2019;23(4):660-8.
53. Almeida LC, Orcina BDF, Maciel AP, Santos DD, Manzano BR, Santos P. Severe oral mucositis relating to pain and worse oral condition among patients with solid tumors undergoing treatment with FOLFIRI and 5-FU: a retrospective study. *Sao Paulo Med J*. 2022;140(4):588-94.