

## **AVALIAÇÃO DO GRAU DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOPEDIÁTRICOS SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA**

### **EVALUATION OF THE DEGREE OF ORAL MUCOSITIS IN ONCOPEDIATRIC PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY**

Fernanda Suely Barros Dantas <sup>1</sup>  
Bruna de Carvalho da Costa Pereira <sup>1</sup>  
Amanda Thalya Soares da Silva <sup>1</sup>  
Katarina Haluli Janô da Veiga Pessoa <sup>1</sup>  
Jair Carneiro Leão <sup>1</sup>  
Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho <sup>1</sup>

#### **RESUMO**

A mucosite oral (MO) é uma complicação comum em adolescentes e crianças submetidos ao tratamento quimioterápico, causando desconforto e afetando a qualidade de vida. O objetivo deste trabalho foi avaliar o grau de MO neste grupo de pacientes e a relação da presença de fatores associados com o aumento da gravidade dessa condição. Trata-se de um estudo epidemiológico transversal utilizando fonte de dados secundários de uma pesquisa realizada com 30 pacientes de idades entre zero e dezenove anos, utilizando estatística descritiva e a correlação bivariada de Kendall. O grau 1 de MO foi o mais prevalente na amostra, uma correlação negativa fraca ( $p < 0,05$ ) entre o grau de MO e o nível de escolaridade dos pais foi observada, bem como entre o grau de mucosite e o fármaco quimioterápico utilizado. Além disso, constatamos uma correlação negativa moderada ( $p < 0,01$ ) entre o grau de mucosite e o diagnóstico do tumor. Esses resultados contribuem para um melhor entendimento dos fatores associados ao agravamento dessa inflamação, destacando a importância de intervenções precoces e estratégias de suporte durante o tratamento quimioterápico em adolescentes e crianças, visando reduzir os impactos negativos da MO em sua qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Estomatite; Antineoplásicos; Odontopediatria; Neoplasias.

#### **ABSTRACT**

Oral mucositis (OM) is a common complication in adolescents and children undergoing chemotherapy, causing discomfort and impacting their quality of life. The objective of this study was to assess the degree of oral mucositis in this group of patients and the relationship with the presence of factors associated with the increased severity of this condition. This is a cross-sectional epidemiological study using secondary data sources from a research conducted with 30 patients aged between zero and nineteen years, employing descriptive statistics and Kendall's bivariate correlation. Grade 1 OM was the most prevalent in the sample, and a weak negative correlation ( $p < 0.05$ ) between the degree of OM and the parents' level of education was observed, as well as between the degree of mucositis and the chemotherapy drug used. Furthermore, we found a moderate negative correlation ( $p < 0.01$ ) between the degree of mucositis and the tumor diagnosis. These results contribute to a better understanding of the factors associated with the worsening of this inflammation, highlighting the importance of early interventions and support strategies during chemotherapy treatment in adolescents and children, aiming to reduce the negative impacts of OM on their quality of life.

**Keywords:** Stomatitis; Antineoplastic Agents; Pediatric Dentistry; Neoplasms

## 1- INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte infanto juvenil, sendo as leucemias, os tumores do sistema nervoso central e os linfomas, as neoplasias malignas mais frequentemente encontradas <sup>1</sup>. Além de uma doença rara nesta faixa etária, também é agressiva, portanto se torna muito importante para o prognóstico do paciente fazer o diagnóstico o quanto antes, pois ao ser realizado de forma precoce, permite uma maior chance de sucesso no tratamento <sup>2</sup>.

A escolha do tratamento varia de acordo com o tipo de câncer e com o estágio da doença. Ele pode ser feito através da quimioterapia (QT), radioterapia, cirurgias ou o conjunto de ambos <sup>2</sup>. Apesar de bastante eficiente, o intervalo entre uma dose tóxica e a dose necessária para o tratamento é bastante estreito, podendo destruir não só as células malignas, mas também causar danos às células saudáveis <sup>3</sup>. A QT, tende a causar efeitos colaterais mais exacerbados em jovens, em virtude da maior atividade mitótica que ocorre no corpo destes pacientes durante essa fase da vida, dentre as implicações estão: vômitos, fadiga, toxicidade hepática e renal, alopecia, xerostomia e a mucosite oral (MO) <sup>2,4</sup>.

Considerada a principal alteração oral clínica, proveniente do tratamento oncológico, a MO é definida como uma inflamação no tecido da mucosa bucal <sup>3</sup>. Ela pode aparecer cerca de 3 a 10 dias após a administração da QT, pode ser vista clinicamente como: áreas eritematosas, com inflamação, úlcera e até necrose tecidual <sup>3,5</sup>. A mucosa não queratinizada do palato mole, mucosa jugal, lateral da língua e lábios são os locais mais propícios ao surgimento da MO <sup>6,7</sup>. Os agentes citotóxicos que são utilizados no tratamento, as doses dos antineoplásicos e a higiene oral deficiente do paciente, também podem influenciar no seu desenvolvimento <sup>6</sup>.

Durante o diagnóstico a MO é dividida nos seguintes quadros: leve, moderado e grave <sup>4</sup>. Inicialmente, o paciente pode apresentar apenas um ressecamento bucal, podendo evoluir para áreas com eritema, ulceração, dor e dificuldade de deglutição <sup>6</sup>. O estado grave costuma ser bastante doloroso e traz maior risco de infecção oral e sistêmica para o paciente, com uma possível progressão de comprometimento do trato gastrointestinal, quadros de desnutrição, podendo acarretar na interrupção do tratamento oncológico <sup>8</sup>.

A mucosite pode ser avaliada de acordo com os graus de severidade através de escalas, sendo uma das mais utilizadas a Escala de Toxicidade Oral para avaliação de mucosite oral da World Health Organization (1979)<sup>9</sup>, na qual é avaliada, através de cinco graus, a sintomatologia do paciente, a presença de eritema e de ulcerações e os efeitos na deglutição. Deve-se ter um acompanhamento frequente de sua condição clínica para evitar que o quadro evolua, assim como manter uma higiene oral adequada, pois é imprescindível para a saúde bucal de qualquer paciente, seja oncológico ou não, para evitar possíveis infecções e o agravamento do caso <sup>5,10</sup>.

Apesar de existirem várias opções terapêuticas para o tratamento da MO, ainda não existe um protocolo específico. Dentre as que são comumente utilizadas, estão: a fotobiomodulação, o uso de analgésicos, anti-inflamatórios, agentes naturais e a crioterapia <sup>11</sup>. As diversas alternativas de tratamento visam diminuir a inflamação, a dor, a duração, o seu desenvolvimento e prevenir seu aparecimento, evitando que o quadro se agrave para não gerar mais complicações para o paciente pediátrico, como alteração do humor, a dificuldade na fala, em se alimentar e afetar seu tratamento oncológico <sup>12</sup>. Portanto, a MO como ocorrência isolada ou quando associada a outros efeitos colaterais e condições de saúde bucal inadequadas, pode exercer um impacto significativo na diminuição da qualidade de vida dos pacientes <sup>4,5</sup>.

Considerando os efeitos da MO na qualidade de vida dos jovens pacientes com câncer e a limitada compreensão dos fatores associados à sua ocorrência, devido a carência de informações que promovam um entendimento mais abrangente sobre o tema na literatura científica atual, ressalta-se a importância de pesquisas que abordem essa relação. Nesse contexto, o principal objetivo deste estudo é avaliar o grau de mucosite oral em crianças e adolescentes que fazem o uso de quimioterapia.

## **2 - MÉTODOS**

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo transversal, com abordagem quantitativa. O presente estudo utilizou a base de dados da pesquisa intitulada: Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncopediátricos com mucosite oral quimioinduzida, realizada no período de junho de 2022 a janeiro de 2023 e foi registrada no Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Alcides Carneiro da Universidade Federal de Campina Grande sob o protocolo CAAE nº 55561322.0.0000.5182.

Foram selecionados 30 pacientes do banco de dados, os quais possuíam faixa etária entre 0 e 19 anos, independente do sexo, com diagnóstico de neoplasia maligna, que fazem QT como tratamento e não possuíam inflamação na mucosa oral anteriormente ao tratamento quimioterápico.

Fizeram parte dos critérios de exclusão, os indivíduos que foram isolados por questões do seu estado de saúde, impossibilitados de participar dos procedimentos necessários para a coleta dos dados e todos os que não aceitaram participar da pesquisa. Por fim, a amostra foi organizada em planilhas através do Excel.

As variáveis utilizadas foram os dados socioeconômicos como: a idade, que foi dividida em três intervalos (0 a 5 anos, 6 a 11 anos e 12 a 19 anos); sexo: masculino e feminino; etnia: branca, preta, parda, amarela e indígena. O grau de escolaridade dos responsáveis: ensino fundamental incompleto e completo, ensino médio incompleto e completo, ensino superior incompleto e completo; renda familiar dividida em menos de 1 salário mínimo, entre 1 a 3 salários e mais de 4 salários; uso do laser de baixa potência: sim ou não.

Os graus de MO foram analisados de acordo com a World Health Organization (1979)<sup>9</sup>: grau 0, grau 1, grau 2, grau 3 e grau 4. O diagnóstico do tumor: tumores hematológicos ou sólidos e os fármacos utilizados, cujo critério foi o tipo de fármaco quimioterápico ministrado para o tratamento de cada paciente.

Os dados foram analisados no Programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versão 20 IBM, considerando um nível de confiança de 95%. Durante a análise, foram empregadas técnicas de estatísticas descritivas e contagem de ocorrências para descrever as características da amostra. A correlação bivariada de Kendall's foi realizada para observar se havia probabilidade do efeito observado entre as variáveis, serem derivadas do acaso, e observar a força e o direcionamento das correlações.

3- RESULTADOS

Foram consultados os dados de 31 pacientes no banco de dados e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, a amostra final foi composta por 30 pacientes. Destes, onze (36,7%) são do sexo feminino e dezenove (63,3%) são do sexo masculino. No que se refere a etnia, a condição afetou igualmente brancos e pardos (46,7%). Em relação à faixa etária, a média de idade dos pacientes foi de 5,8 anos e 63,3% têm entre 0 a 5 anos. Quanto à estrutura familiar foi possível observar uma maior prevalência de pais com ensino médio completo (40%) e renda familiar entre 1 e 3 salários-mínimos (56,7%). Além disso, a maioria dos pacientes estavam fazendo uso do laser de baixa potência.

Com relação ao grau de MO dos pacientes do estudo, a maioria dos pacientes que participaram da amostra possuem grau 1 na Escala de Toxicidade Oral para avaliação de mucosite oral de acordo com a World Health Organization (1979)<sup>9</sup>, podendo apresentar, eritema, irritação e dor e apenas um (3,3%) era paciente grau 4, apresentando impossibilidade de alimentação via oral (Tabela 1).

Tabela 1. Grau de mucosite oral da amostra.

GRAU DE MUCOSITE ORAL

	Frequência	Percentual
Grau 0 - Sem alterações	4	13,3
Grau 1- Eritema, irritação e dor	12	40,0
Grau 2- Eritema, úlceras (dieta sólida)	10	33,3
Grau 3- Úlceras (dieta líquida)	3	10,0
Grau 4 – Impossibilidade de alimentação	1	3,3
Total	30	100,0

Fonte: Autores, 2023.

Neste estudo apenas 40% dos responsáveis dos pacientes possuíam o ensino médio completo, através da correlação bivariada de Kendall's foi possível observar uma correlação negativa fraca (com nível de significância de  $p<0,05$ ) entre as variáveis grau de MO e o grau de escolaridade dos pais ( $\tau = -,308^*$ ), portanto, quanto maior o grau de MO dos pacientes, menor o grau de escolaridade dos responsáveis .

Quanto ao diagnóstico do tumor, sete (23,3%) pacientes possuíam tumores sólidos e vinte e três (76,7%) possuíam tumores hematológicos. Também foi observada uma correlação negativa moderada (com nível de significância de  $p<0,01$ ) entre as variáveis grau de MO e o diagnóstico do tumor ( $\tau = -,453^{**}$ ), ou seja, os tumores hematológicos estão relacionados com os maiores graus de MO (Tabela 2).

**Tabela 2.** Associação entre o grau de mucosite oral e o diagnóstico do tumor.

GRAU DE MUCOSITE ORAL	TUMORES HEMATOLÓGICOS	TUMORES SÓLIDOS	Total geral	Valor de P
0	2	2	4	<0,01
1	7	5	12	
2	10		10	
3	3		3	
4	1		1	
Total geral	23	7	30	

Fonte: Autores, 2023.

Nenhum paciente que fazia uso da associação de vincristina e carboplatina apresentou mucosite. Todos os outros quimioterápicos estavam associados a presença dessa inflamação, sendo que o fármaco que esteve associado a uma maior ocorrência de MO grau 3 foi o

imatinibe. Apenas 3,3% da amostra apresentou grau 4 de mucosite e o fármaco utilizado foi o metotrexato (Tabela 3).

**Tabela 3.** Associação entre o grau de mucosite oral e o fármaco quimioterápico utilizado.

**GRAU DE MUCOSITE ORAL**

**FÁRMACO QUIMIOTERÁPICO    0   1   2   3   4   Total geral   Valor de P**

Citarabina	4	1			5	
Imatinib				1	1	
Irinotecan e Temozolomida	1				1	
Metotrexato	1	2	6		1	10
Metotrexato e Citarabina	2	3	2		7	<0,05
Qarziba	1	1			2	
Temozolomida	2				2	
Vincristina e Carboplatina	1				1	
Vincristina e Daunorrubicina	1				1	
Total geral	4	12	10	3	1	30

Fonte: Autores, 2023.

**4- DISCUSSÃO**

Dos 30 pacientes em tratamento oncológico pediátrico que foram considerados na amostra, 63,3% são do sexo masculino. Esse resultado se alinha com achados anteriores na literatura pesquisada, que também indicaram que o sexo masculino tende a ser mais prevalente entre os pacientes pediátricos submetidos a tratamento quimioterápico <sup>13, 14</sup>. No entanto, é

relevante observar que essa constatação não obteve significância estatística quando analisada em relação ao grau de MO apresentado nesses pacientes. Além disso, o grau 1 de MO foi o mais prevalente na amostra, sendo apresentado em 40% dos pacientes.

Através da correlação bivariada de Kendall's foi possível verificar que quanto maior o grau de MO dos pacientes, menor era o grau de escolaridade dos responsáveis. Isso pode ser compreendido ao se considerar a conexão entre a educação e seu impacto na saúde bucal. Nesse contexto, é observado que pessoas com níveis educacionais mais baixos tendem a ter uma frequência maior de problemas bucais, tal situação pode aumentar a probabilidade de ocorrência de MO em pacientes cujos responsáveis possuam um nível de instrução mais limitado <sup>15</sup>.

No presente estudo, a maioria dos responsáveis eram alfabetizados. Esse ponto também foi salientado por Araújo *et al.* (2023)<sup>16</sup>, cujo trabalho revelou que a maioria dos participantes responsáveis detinha habilidades de leitura e escrita. Isso sugere que possuíam uma aptidão ampliada para adquirir conhecimento e, conseqüentemente, uma maior facilidade para cuidar da saúde bucal dos pacientes ao longo do tratamento.

O estudo de Velten (2017) <sup>17</sup>, aponta que os níveis socioeconômicos e níveis de escolaridade dos cuidadores desempenham um papel significativo no tratamento prolongado de pacientes pediátricos em tratamento oncológico. O acompanhamento do grau da MO ao longo do tempo e a implementação de um programa educacional direcionado a pacientes pediátricos e seus cuidadores podem ser elementos cruciais para minimizar a gravidade da mucosite, conforme apontado também por Yavuz (2015) <sup>18</sup>. Isso reforça a importância da conscientização e educação para melhorar o cuidado bucal e, por consequência, a qualidade de vida de pacientes pediátricos em tratamento oncológico.

Em relação ao diagnóstico do tumor, foi encontrado um maior número de tumores hematológicos nos pacientes, esse dado está de acordo com outros estudos encontrados na literatura <sup>1,6</sup>. Observou-se na amostra uma associação entre esse tipo de tumor e a ocorrência de graus de MO mais graves, sendo visto também como um elemento que aumenta a probabilidade de desenvolver a mesma e isso é justificado por sua ação como um supressor do sistema imunológico e a presença de altas concentrações de citocinas pró e anti-



inflamatórias, a literatura relata que a frequência da terapia quimioterápica também deve ser levada em consideração nessa relação <sup>19, 20</sup>.

Com base na análise da amostra, foi observado que o uso da carboplatina, daunorrubicina associados a vincristina, não acarretou em qualquer incidência de MO nos pacientes avaliados. Esse achado contrasta com a tendência geral que foi estabelecida em estudos anteriores. Por exemplo, um estudo conduzido por Curra *et al.* (2018) <sup>21</sup> evidenciou que a administração de 5-FU e outros derivados da platina (como cisplatina, carboplatina e oxaliplatina) intensificou tanto a frequência quanto a gravidade da mucosite entre um ciclo quimioterápico e outro <sup>22</sup>.

A vincristina é um alcalóide derivado da planta rosa pervinca, reconhecido por suas propriedades antimitóticas <sup>15</sup>. Este composto é categorizado como um agente quimioterápico de origem natural e tem sido correlacionado com a ocorrência de dor oral que se manifesta juntamente com ulcerações na cavidade oral <sup>20</sup>. Contudo, é notável que, na amostra em análise, o seu uso não resultou em ocorrência de MO, demonstrando uma variação no perfil de toxicidade desse agente em relação a essa condição específica.

A literatura também revela que drogas como metotrexato, fluoruracil, doxorubicina, dactinomicina e bleomicina foram associadas a uma maior incidência de MO nos pacientes, e o uso de combinações como floxuridina, mitomicina, vincristina e vinorelbina foi relatado por potencializar a ocorrência de inflamação na mucosa oral <sup>7</sup>. A falta de ocorrência de mucosite nos pacientes que receberam a combinação de vincristina e carboplatina, vincristina e daunorrubicina pode sugerir um perfil de toxicidade diferente para essa específica combinação de medicamentos em relação à MO.

No entanto, é essencial considerar que esses resultados podem ser influenciados por uma série de fatores individuais, incluindo características dos pacientes, dosagens administradas, duração do tratamento e outros elementos do contexto clínico. A utilização da laserterapia de forma preventiva ou como tratamento das lesões, por exemplo, pode reduzir a gravidade e o tempo necessário para o processo de cicatrização <sup>8</sup>.

A maioria dos pacientes da amostra utilizavam a laserterapia, isso pode ter influenciado nos achados da pesquisa, já que doze dos trinta pacientes apresentaram grau 1 de MO, porém não foram encontrados resultados relevantes estatisticamente quando esses dados foram

relacionados. Portanto, para um entendimento mais completo dos padrões de incidência dessa inflamação em diferentes regimes de tratamento quimioterápico, são necessários estudos adicionais, com uma amostragem maior e uma investigação mais aprofundada.

Em contrapartida, todos os demais tipos de fármacos estiveram associados à ocorrência de MO, com destaque para o imatinib. O paciente que foi submetido ao tratamento com esse fármaco exibiu um nível significativamente elevado desta inflamação. O imatinib pertence à classe miscelânea e atua como um inibidor seletivo da enzima tirosino quinase, os estudos apontam que pacientes diagnosticados com tumores sólidos enfrentam um risco ampliado de desenvolver a MO grave ao receberem terapias quimioterápicas das classes miscelânea e antimetabólitos <sup>14,23</sup>.

Somente uma pequena proporção de 3,3% dos participantes da amostra apresentou MO de grau 4, sendo que o metotrexato, uma droga antineoplásica, classificado como um antimetabólito, foi o medicamento utilizado como tratamento quimioterápico. É notável que os efeitos do metotrexato no corpo são motivo de grande preocupação, uma vez que essa substância é reconhecida como uma das mais estomatotóxicas <sup>14</sup>. Dentre as manifestações adversas, a mucosite, que engloba estados eritematosos, erosivos e ulcerativos, é a reação mais frequentemente associada ao uso do metotrexato, resultado da suscetibilidade das células epiteliais presentes na cavidade bucal e no trato intestinal, trazendo prejuízos que podem levar ao interrompimento do tratamento quimioterápico <sup>14, 24</sup>.

As restrições deste estudo podem ser relacionadas à disponibilidade reduzida de pacientes no ambulatório de oncopediatria do hospital escolhido, a forma como os dados dos pacientes foram distribuídos entre as variáveis sob investigação, a limitação da amostra em termos de tamanho também impediu a realização de associações e análises estatísticas mais complexas. Uma vez que a maioria dos dados foram obtidos por meio de autodeclaração, é importante considerar a natureza subjetiva das respostas, que potencialmente introduz viés nos resultados.

## **5- CONCLUSÃO**

Em síntese, concluímos que a maioria dos pacientes apresentaram grau 1 de MO, podendo apresentar eritema, irritação e dor na cavidade oral, de acordo com a Escala de Toxicidade Oral da Organização Mundial de Saúde. O estudo contribui para o entendimento da variação nos perfis de toxicidade entre diferentes diagnósticos, níveis educacionais dos responsáveis e regimes de tratamentos propostos, porém amostras maiores e análises mais aprofundadas, podem proporcionar uma compreensão mais completa dos fatores que influenciam a ocorrência e gravidade da MO nestes pacientes. Em última análise, a conscientização, educação e adaptação de protocolos de tratamento são elementos cruciais para minimizar os impactos adversos do tratamento quimioterápico. Com essa compreensão, os profissionais de saúde podem trabalhar em conjunto para melhorar a qualidade de vida dos pacientes pediátricos em tratamento oncológico.

## **FINANCIAMENTO**

A pesquisa teve o aporte financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

## Referências

1. Pires H de F, Bezerra PMM, Silva VB da, Ribeiro ILA, Serpa EBM, Sousa SA de, *et al.* Occurrence and Severity of Oral Mucositis in Brazilian Pediatric Cancer Patients. *Pesqui Bras Odontopediatria Clín Integr.* 2020;20:e5621. doi: <https://doi.org/10.1590/pboci.2020.085>
2. Longo BC, Popielek IM, Vale NG do, Rangel ALCA, Souza MDB de. Estudo Epidemiológico do Câncer Infantojuvenil no Hospital de Câncer de Cascavel Uopecan entre os Anos 2000 e 2014. *Rev Bras Cancerol.* 2021;67(3):e-201224. doi: <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2021v67n3.1224>
3. Valer JB, Curra M, Gabriel AF, Schmidt TR, Ferreira MBC, Roesler R, Evangelista JMC, Martins MAT, Gregianin L, Martins MD. Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *Int J Paediatr Dent.* 2021;31(2):238-246. doi: [10.1111/ipd.12718](https://doi.org/10.1111/ipd.12718)
4. Curra M, Gabriel AF, Ferreira MBC, Martins MAT, Brunetto AT, Gregianin LJ, Martins MD. Incidence and risk factors for oral mucositis in pediatric patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2021;29(11):6243-6251. doi: [10.1007/s00520-021-06199-5](https://doi.org/10.1007/s00520-021-06199-5)
5. Muniz AB, Holanda MAR de, Abreu KN de, Macedo SB, Bessa ERL, Leite LDP, Vegian MR da C, Cavalcante RR de H, Rodrigues RA. Mucosite oral em crianças com câncer: dificuldades de avaliação e de terapia efetiva. *RSD.* 2021;10(11):e435101120018 doi: [10.33448/rsd-v10i11.20018](https://doi.org/10.33448/rsd-v10i11.20018)
6. Guimarães JR, Carvalho LG, Damascena LC, Sampaio ME, Ribeiro IL, Sousa SA, Valença AM. The incidence of severe oral mucositis and its occurrence sites in pediatric oncologic patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(3):e299-e303. doi: [10.4317/medoral.24185](https://doi.org/10.4317/medoral.24185)
7. Martinez Martins A de C, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Sci. Health Sci.* 2002;240:663-70. doi: <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v24i0.2481>
8. Neves L de J, Boldrini Érica, Tanimoto HM, Trevisani DM, Lopes LF, Macari KSM. Avaliação do Efeito do Laser Preventivo na Mucosite Oral Quimioinduzida em Pacientes Submetidos a Altas Doses de Metotrexato. *Rev Bras Cancerol.* 2021;67(1):e-041128.
9. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization, 1979.
10. Henrique Teófilo de Azevedo Caldas L, Gadelha Ricarte R, Ramos Souza e Souza S, dos Santos Vianna Néri J, Borges de Lima Dantas J. Alterações orais da quimioterapia em pacientes infantojuvenis com leucemia linfóide aguda: uma revisão de literatura. *Rev Bras Saúde Funcional.* 2021;9(2):133-50. doi: [10.25194/rebrasf.v9i2.1447](https://doi.org/10.25194/rebrasf.v9i2.1447)
11. Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(2):25. doi: [10.3390/medicina55020025](https://doi.org/10.3390/medicina55020025)
12. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzendehtdar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(3):e27403. doi: [10.1002/pbc.27403](https://doi.org/10.1002/pbc.27403)
13. Albano Lopes I, Nunes Nogueira D, , Albano Lopes I. Manifestações Oraís Decorrentes da Quimioterapia em Crianças de um Centro de Tratamento Oncológico. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada.* 2012;12(1):113-119. doi: [10.4034/pboci.2012.121.18](https://doi.org/10.4034/pboci.2012.121.18)
14. Ribeiro ILA, Melo ACR, Limão NP, Bonan PRF, Lima Neto EA, Valença AMG. Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients: A Nested Case-Control to a Prospective Cohort. *Braz Dent J.* 2020;31(1):78-88. doi: [10.1590/0103-6440201802881](https://doi.org/10.1590/0103-6440201802881)
15. Macêdo TS. Características clínicas e socioeconômicas demográficas de crianças e adolescentes com recorrência de mucosite oral quimioinduzida. Universidade Federal de Pernambuco; 2020.
16. Araújo NS, Cezário LRA, Gois CMB, Araújo AB, de Araújo DVA, de Albuquerque SAV, Costa M de A, dos Santos NB. Condições bucais e o impacto na qualidade de vida de crianças e adolescentes em tratamento antineoplásico. *Braz J Develop.* 2023;9(2):7014-31. doi: [10.34117/bjdv9n2-059](https://doi.org/10.34117/bjdv9n2-059)
17. Velten DB, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto MH. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health.* 2017;17(1):49. doi: [10.1186/s12903-016-0331-8](https://doi.org/10.1186/s12903-016-0331-8)
18. Yavuz B, Bal Yılmaz H. Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2015;32(1):47-56. doi: [10.1177/1043454214554011](https://doi.org/10.1177/1043454214554011)
19. Lucena NNN, Damascena LCL, Ribeiro ILA, Lima-Filho LMA, Valença AMG. The Contribution of Motor Changes to Oral Mucositis in Pediatric Cancer Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(18):3395. doi: [10.3390/ijerph16183395](https://doi.org/10.3390/ijerph16183395)
20. Damascena LCL, de Lucena NNN, Ribeiro ILA, Pereira TL, Lima-Filho LMA, Valença AMG. Severe Oral Mucositis in Pediatric Cancer Patients: Survival Analysis and Predictive Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(4):1235. doi: [10.3390/ijerph17041235](https://doi.org/10.3390/ijerph17041235)
21. Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PSDS. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (São Paulo).* 2018;16(1):eRW4007. doi: [10.1590/s1679-45082018rw4007](https://doi.org/10.1590/s1679-45082018rw4007)
22. Andrade Baião Barreto R, Borges de Lima Dantas J, Botelho Martins G, Barletta Sanches AC, Carrera M, de Almeida Reis SR, Ribeiro Alves Peixoto Medrado A. Avaliação do Impacto da Higiene Oral Associada ao Uso do Chá de Camomila no Desenvolvimento de Mucosite Oral: Estudo-Piloto. *Rev Bras Cancerol.* 2020;66(1):e-10777. doi: [10.32635/2176-9745.rbc.2020v66n1.777](https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2020v66n1.777)
23. Andrade RJ de, Martins P. Tratamento da leucemia mieloide crônica com inibidores da tirosina quinase. *Revista Thêma et Scientia.* 2018 [citado 9 de agosto de 2023];161-171. Disponível em: <https://themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/974>
24. Jesus LG de, Cicchelli M, Martins GB, Pereira MCC, Lima HS, Medrado ARAP. Repercussões orais de drogas antineoplásicas: uma revisão de literatura. *Rev da Fac de Odontologia, UPF.* 2016;21(1). doi: [10.5335/rfo.v21i1.5052](https://doi.org/10.5335/rfo.v21i1.5052)