

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

DEISI ROMITTI MAGLIA

EDUARDA PATUZZI

INCIDÊNCIA DE MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO  
TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACORDO COM A FASE  
DE TRATAMENTO E A IDADE

Porto Alegre

2017

DEISI ROMITTI MAGLIA

EDUARDA PATUZZI

INCIDÊNCIA DE MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO  
TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACORDO COM A FASE  
DE TRATAMENTO E A IDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Marco Antonio Trevizani Martins

Co-orientadora: Dra. Marina Curra

Porto Alegre

2017

### CIP – Catalogação na Publicação

Maglia, Deisi Romitti

Incidência de mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento da leucemia linfocítica aguda de acordo com a fase de tratamento e a idade. / Deisi Romitti Maglia, Eduarda Patuzzi. – 2017.

39 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

Orientador: Marco Antonio Trevizani Martins

1. Mucosite. 2. Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras. 3. Fatores de Risco. 4. Tratamento Farmacológico. 5. Saúde Bucal. I. Maglia, Deisi Romitti. II. Patuzzi, Eduarda. III. Martins, Marco Antonio Trevizani. IV. Título.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao nosso querido orientador, Prof<sup>o</sup> Dr. Marco Antonio Trevizani Martins, por todo o ensinamento transmitido, por toda a paciência e apoio durante a fase final da nossa graduação. Tu és um exemplo de profissional a ser seguido, pela tua generosidade, bom humor e respeito com teus colegas e pacientes.

À nossa dedicada co-orientadora, Dra. Marina Curra, por toda a sua disponibilidade e apoio, sempre partilhando conosco seus saberes e experiências. Pela gentileza de dividir a realização desta pesquisa, dando forma e engrandecendo nosso trabalho, e por todo o incentivo e dedicação durante este período. Muito obrigada por ter sido a nossa maior motivadora!

Aos nossos queridos pais, familiares e amigos, por terem sido nossa base de incentivo e motivação para que pudéssemos ser capazes de encarar esta longa jornada acadêmica. Por toda a forma de amor, carinho, suporte, cuidado e amparo que, mesmo de longe, nos tornaram mais fortes para que enfrentássemos os tempos mais difíceis. Amamos vocês!

Aos demais colegas, funcionários e professores da FO-UFRGS, que contribuíram para nossa formação como cirurgiãs-dentistas, pela parceria e auxílio em todos os momentos da nossa graduação, sendo sempre o nosso suporte técnico e emocional.

À todos vocês, o nosso muito obrigada!

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Escalas utilizadas para avaliação de mucosite bucal de acordo com a sua severidade.....	15
--	----

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Aspecto clínico da mucosite bucal de acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde.....	16
---	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

OMS	Organização Mundial da Saúde
QTX	Quimioterapia
RTX	Radioterapia
TCPH	Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LLA	Leucemia Linfocítica Aguda
MB	Mucosite Bucal
FBM	Fotobiomodulação

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS</b> .....	<b>7</b>
1.1	NEOPLASIAS MALIGNAS .....	7
1.2	NEOPLASIA INFANTIL .....	7
1.3	LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA) .....	9
1.4	TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO .....	10
1.5	MUCOSITE BUCAL (MB) .....	12
<b>1.5.1</b>	<b>Fatores de risco para MB</b> .....	<b>12</b>
<b>1.5.2</b>	<b>Idade do paciente</b> .....	<b>13</b>
<b>1.5.3</b>	<b>Manifestações clínicas da MB</b> .....	<b>13</b>
<b>1.5.4</b>	<b>Diagnóstico e classificação da MB</b> .....	<b>14</b>
<b>1.5.5</b>	<b>Tratamento para MB</b> .....	<b>16</b>
<b>2</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	<b>19</b>
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>36</b>

## 1 ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVAS

### 1.1 NEOPLASIAS MALIGNAS

As neoplasias malignas estão entre as principais causas de morte em todo o mundo. O câncer é uma enfermidade multicausal crônica que invade tecidos e órgãos, podendo se metastizar devido ao seu crescimento desordenado e agressivo (GARÓFOLO et al., 2004). A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que, no mundo, houve uma expansão do número de mortes por câncer: cerca de 22% do início dos anos 2000 até o ano de 2015. O número de óbitos no Brasil por conta de câncer aumentou 31% desde 2000 e é a segunda causa de mortes no país, estando atrás apenas das doenças cardiovasculares (INCA, 2017).

Existem diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento das neoplasias malignas. Os fatores de risco externos se caracterizam por hábitos sociais, econômicos e culturais. Já os fatores de risco internos, levam em consideração características geneticamente pré-determinadas (VASCONCELOS; COSTA; BARBOSA, 2008).

O câncer é uma doença com alto potencial de cura, quando diagnosticado precocemente, e a sua prevenção tem tomado uma dimensão importante no campo da ciência. Isso ocorre devido ao avanço tecnológico e do cuidado em saúde, sendo o acesso ao diagnóstico precoce decisivo para o restabelecimento da saúde. A soma desses fatores têm aumentado a sobrevivência de crianças e adolescentes com câncer, entretanto 25% deles ainda não conseguem obter a cura (GARÓFOLO et al., 2004; REMEDI et al., 2009). As principais formas de tratamento são: a cirurgia, a quimioterapia (QTX), a radioterapia (RTX), associações entre estas e/ou o transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) (MOUCHREK Jr; TROVÃO, 2010; MENDONÇA et al., 2005).

### 1.2 NEOPLASIA INFANTIL

O câncer infantil representa cerca de 3% do total de novos casos na população brasileira (MELO Jr, 2015) e varia de acordo com a etnia, idade e sexo do paciente. As neoplasias infantis costumam afetar com maior frequência as células do sistema sanguíneo e de tecidos de sustentação e se caracterizam por apresentar crescimento rápido e invasivo com menores períodos de latência. Apesar disso, respondem melhor aos tratamentos (CURVO; PIGNATTI; PIGNATTI, 2013).

Dividindo os pacientes pediátricos por faixa etária, é notado que crianças de 0 a 4 anos são mais propensas a desenvolver leucemia, crianças de 10 a 14 anos, os linfomas e osteossarcomas (PEDROSA; LINS, 2002; BAUER et al., 2015; BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002). No entanto, de um modo geral, a neoplasia maligna mais incidente na população infantil é a leucemia, que corresponde de 25 a 35% dos casos (LEITE et al., 2007).

A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos (leucócitos), originada na medula óssea, onde as células do sangue são produzidas. Embora apresente etiologia desconhecida, estudos têm demonstrado a relação do desenvolvimento desta doença a fatores internos (genéticos e hereditários), ou a fatores externos (ambiental e bacteriológico). A principal característica das leucemias é o acúmulo de células jovens anormais na medula óssea que substituem as células sanguíneas normais (KROETZ; CZLUSNIAK, 2003; DIAS; SILVA; OLIVEIRA, 2016; LEITE et al., 2007). Podem ser classificadas como agudas e crônicas, 95% e 5% dos casos, respectivamente, de acordo com o nível de maturação da população neoplásica (SILVA; POVALUK, 2000). Além disso, podem receber uma denominação de acordo com o tipo de leucócitos em que atingem e são chamadas de linfóides ou mielóides (DIAS; SILVA; OLIVEIRA, 2016).

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é caracterizada por uma hiperplasia mielóide com alta taxa de proliferação de células em processo de diferenciação na medula óssea e no sangue periférico (SILVA; POVALUK, 2000). A LMC apresenta uma fase crônica de, aproximadamente, três a cinco anos, podendo evoluir para um quadro agudo e morte do paciente (TABAK, 2000).

Já a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é caracterizada pelo aumento do número de células mieloblásticas, na medula óssea e em sítios extramedulares, que se acumulam e suprimem a atividade hematopoética normal (BITTENCOURT et al., 2003; LEE, 1999). Sua maior incidência se dá na adolescência e não tem associação com sexo ou raça (LEE, 1999).

A Leucemia Linfocítica Crônica (LMC) é caracterizada pelo desenvolvimento lento das células leucêmicas e o seu diagnóstico é feito através de exames de sangue de rotina. O agravamento da doença se dá quando o número de células doentes aumentam e podem surgir inchaço nos linfonodos ou infecções. Assim como o desenvolvimento da doença, os sintomas também surgem de maneira gradual (DIAS; SILVA; OLIVEIRA, 2016). Na Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), mais frequentemente observada em criança, ocorre um crescimento das células leucêmicas de maneira rápida e a doença se agrava num curto intervalo de tempo (DIAS; SILVA; OLIVEIRA, 2016; KROETZ; CZLUSNIAK, 2003).

### 1.3 LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA (LLA)

A LLA é a neoplasia maligna mais comum em pacientes pediátricos, atingindo cerca de um terço das crianças com câncer (ELMAN; SILVA, 2007; PEDROSA; LINS, 2002). Dados da Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE, 2017) mostram que os principais efeitos são o crescimento e o acúmulo incontrolável dos linfoblastos, podendo ocasionar a infiltração de células leucêmicas em outros tecidos (LEITE et al., 2007). Estas células sanguíneas não são mais capazes de manter sua função e, como consequência, ocorre um bloqueio na produção normal de células da medula óssea.

Entre os sintomas da doença estão: palidez, fadiga, palpitação, sonolência e anemia devido à diminuição na produção de glóbulos vermelhos; hematomas que não estão relacionados a traumas, pequenos pontos vermelhos sob a pele (petéquias) ou tendência à sangramentos resultantes de pequenos ferimentos (problemas na coagulação), causado pela diminuição na produção de plaquetas (trombocitopenia). A diminuição na produção de glóbulos brancos, responsáveis pela defesa do organismo, pode aumentar o risco de infecções que podem levar o paciente a óbito. Além disso, as células neoplásicas podem ficar acumuladas no sistema linfático, aumentando o tamanho dos linfonodos, e também podem causar dores de cabeça e vômitos por ficarem alojadas no líquido céfalo-raquiano (INCA, 2017; ABRALE, 2017; LEITE et al., 2007).

Alterações bucais, apesar de serem menos frequentes em crianças, podem ser decorrentes da leucemia, como a presença de gengivite, hiperplasia gengival, hemorragia, petéquias, erosões e ulcerações. Cinquenta por cento (50%) dos pacientes podem ter alterações radiográficas dos ossos. Através da radiografia panorâmica alterações no desenvolvimento das criptas dentárias, destruição da lâmina dura e pouca definição do osso alveolar, bem como o deslocamento de dentes podem ser encontrados. Geralmente, os primeiros achados radiológicos são nas áreas de molares e na parte apical do osso alveolar. Sendo assim, de acordo com as evidências clínicas de leucemia, o exame radiográfico é importante no diagnóstico do paciente, principalmente nos casos de reincidência (KROETZ; CZLUSNIAK, 2003).

Segundo Hamerschlak (2008), logo após o diagnóstico ser confirmado, os pacientes precisam ser tratados imediatamente com QTX. O objetivo do tratamento inicial é restaurar a produção normal de glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas. Para a decisão dos medicamentos que serão utilizados é levado em consideração parâmetros como: a idade do paciente, o número de glóbulos brancos e o tipo de linfócitos leucêmicos (ABRALE, 2017).

Um fator relevante para o prognóstico em crianças com LLA é a idade do paciente. Segundo Leite et al. (2007), pacientes que possuem idade superior a 9 anos apresentam um prognóstico mais sombrio. De acordo com os resultados do estudo que utilizou o protocolo GBTLI-93 (Protocolo do Grupo Brasileiro para Tratamento da Leucemia Linfóide na Infância), os 853 pacientes analisados foram distribuídos da seguinte maneira: 2% dos pacientes eram menores de 1 ano, 75% entre 1 e 10 anos e 23% entre 10 e 18 anos; e o estudo concluiu que 42% apresentavam idade maior ou igual a 10 anos, contribuindo para o elevado percentual de pacientes classificados como de alto risco (LEITE et al., 2007). Esse dados também podem ser confirmados pelo Instituto Oncoguia o qual afirma que crianças menores de 1 ano de idade e maiores de 10 anos são consideradas de alto risco, já crianças entre 1 e 9 anos apresentam melhores taxas de cura.

#### 1.4 TRATAMENTO ANTINEOPLÁSICO

A RTX e QTX convencional, são os dois tipos de tratamento que agem nas fases do ciclo celular, impedindo a sua divisão desordenada. Contudo, estes tratamentos não afetam somente células neoplásicas, mas também células normais que apresentam maior atividade mitótica ou que estejam no mesmo campo de radiação (em casos de RTX). Sendo assim, os efeitos colaterais poderão se manifestar de diversas maneiras, inclusive na cavidade bucal (ALBUQUERQUE; MORAIS; SOBRAL, 2007; HESPANHOL, 2007; VOLPATO et al., 2007).

A RTX, feita através de uma radiação ionizante, é um meio eficaz de impedir o contínuo desenvolvimento das neoplasias malignas. Pode ser usada em combinação com a QTX. Os efeitos colaterais da RTX dependem da dose do tratamento, do volume e do local irradiados, assim como da idade e das condições clínicas do paciente. Reações agudas ocorrem durante o tratamento e em geral são reversíveis. Complicações tardias são comumente irreversíveis e variam em intensidade. O tratamento é direcionado a uma determinada área do organismo e é indolor durante a sua aplicação (COSTA; LIMA, 2002).

A QTX é mandatória no tratamento do câncer infantil e podem haver variações na sua forma de aplicação de acordo com cada tipo de protocolo. São utilizados compostos químicos dos quais a citotoxicidade não é limitada às células neoplásicas, agindo também em tecidos normais (PAIVA et al., 2004). As fases do tratamento quimioterápico, comumente descritas, são: indução da remissão, intensificação-consolidação, reindução e manutenção da remissão

(HAMERSCHLAK, 2008; PEDROSA; LINS, 2002). A primeira etapa do tratamento é chamada de indução de remissão e tem como objetivo restaurar a função normal da medula, reduzindo, de maneira rápida, a carga inicial de células leucêmicas e fazendo com que os sinais e sintomas desapareçam. Para isso, é utilizado um esquema de quatro a seis drogas simultaneamente que mostram resultados positivos de 97% a 98% dos casos (DIAS; SILVA; OLIVEIRA, 2016; SOARES, 2016). Nesta fase, aparece uma maior quantidade de efeitos secundários do tratamento, incluindo as manifestações bucais: mucosite bucal (MB), xerostomia e gengivorragia. A resposta à terapia é dada entre quatro a seis semanas, o que traduz o prognóstico da doença (KROETZ; CZLUSNIAK, 2003).

O tratamento por intensificação-consolidação é a segunda etapa onde são utilizadas as mesmas drogas usadas na primeira fase, porém em doses mais altas, ou novos agentes quimioterápicos podem ser introduzidos. O foco principal da segunda etapa é a redução de número de células leucêmicas residuais que ainda persistem após o tratamento de indução (DIAS, 2016; PEDROSA; LINS, 2002). Após esta sequência de tratamento, os pacientes passam a usar medicamentos quimioterápicos em baixas doses, geralmente via oral, como manutenção da remissão por 2 a 3 anos, caracterizando a terceira etapa do tratamento. Esta etapa visa destruir células leucêmicas residuais para que a recorrência da doença seja evitada. (HAMERSCHLAK, 2008; SOARES, 2016).

Segundo Hespanhol (2007) e Almeida et al. (2004), como atingem células de todo organismo, na QTX as células não neoplásicas mais afetadas são as dos folículos pilosos, as da medula óssea, as que revestem o trato digestivo (inclusive a boca) e das áreas de crescimento dos ossos e das gônadas, além das células do sistema imunológico. Devido a isso, os efeitos colaterais mais comuns são as quedas de cabelo e outros pelos do corpo, náuseas e suscetibilidade à infecções. Com o final do tratamento, as reações adversas são reversíveis e desaparecem gradativamente. Um fator importante para o êxito da QTX é alcançar um índice terapêutico favorável, onde o benefício e a toxicidade dos fármacos estejam em equilíbrio (ALMEIDA et al., 2004; KROETZ; CZLUSNIAK, 2003).

É importante saber como cada quimioterápico age para prever os efeitos adversos e planejar exatamente quando cada medicamento deve ser administrado, identificando a ordem e a frequência de aplicação (American Cancer Society, 2015). Além disso, é considerado nestes protocolos, a disseminação da neoplasia, o volume tumoral, a origem/tipo do tumor e suas características laboratoriais (CURRA, 2016; ALMEIDA et al., 2004).

A prevenção de doenças bucais, como MB, em crianças e adolescentes sob tratamento oncológico é importante, visto que uma condição bucal desfavorável agrava a condição clínica e, uma vez que estas lesões podem ser ulceradas, o risco de infecções oportunistas é aumentado. A higiene bucal deve ser incentivada durante todo o tratamento, visando a redução dessas manifestações (PICO; GARAVITO; NACCACHE, 1998; SANTOS; ANBINDER; CAVALCANTE, 2003; CURRA, 2016).

### 1.5 MUCOSITE BUCAL (MB)

A MB é alteração bucal consequente de uma reação tóxica inflamatória dos tratamentos de RTX cabeça/pescoço, e/ou QTX e TCPH, podendo aparecer de 3 a 7 dias após o início do tratamento ao qual os pacientes são submetidos para atingir a cura do câncer, durando, normalmente, até 3 semanas. Estes tratamentos afetam a mucosa do trato gastrointestinal e é acompanhada de intensa sintomatologia dolorosa (ARAÚJO et al., 2015; KROETZ; CZLUSNIAK, 2003; CHENG; CHANG; YUENC, 2004). Os fármacos específicos mais frequentemente associados à MB durante o tratamento quimioterápico são: Metotrexato, Cisplatina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vinblastina, Vincristina e 5-fluoracil, onde produzem toxicidade direta nas células da mucosa bucal (CURRA, 2016; SANTOS et al., 2009).

Independente da causa da MB, é necessário fazer modificações no tratamento sistêmico e se o paciente apresentar lesões de grau 3 e 4, a terapia oncológica poderá ser interrompida, tendo um impacto direto na sobrevida do paciente, visto que a aparição dessas alterações orais acarreta numa menor qualidade de vida, aumenta o risco para infecções sistêmicas e secundárias, principalmente em pacientes neutropênicos (HERRSTEDT, 2000; ARAÚJO et al., 2015; HESPANHOL, 2007). Este fato também poderá elevar os custos do tratamento devido a necessidade de prolongar o tempo de internação (SANTOS et al., 2009). A prevenção e o tratamento destas lesões devem ser efetivos e prioritários durante todo o período de cuidado e suporte ao paciente oncológico (CURRA, 2016).

#### 1.5.1 Fatores de risco para MB

Segundo Pico, Garavito e Naccache (1998), pacientes com neoplasias hematológicas apresentam um maior risco para MB do que pacientes com tumores sólidos, em razão da estomatotoxicidade das drogas indicadas à esse grupo. Hespanhol et al. (2010), relatou que os

fatores que influenciam na severidade das complicações orais são: o tipo e o grau da malignidade do tumor, a dose das drogas utilizadas e a duração da QTX. Também leva-se em consideração características do paciente como idade, neutropenia, má nutrição, condição da cavidade oral antes e durante a terapia e o desequilíbrio causado por má higiene oral, fatores genéticos, uso de álcool, tabaco e comprometimento da função salivar (MELO Jr, 2015; PELS 2012; SANTOS, 2009). Além disso, pelo fato da QTX ser tóxica e afetar a mucosa bucal, inclusive pela secreção de alguma droga através da saliva, é fundamental ter conhecimento dos efeitos tóxicos dos agentes utilizados, já que estes poderão estar expostos ao ambiente bucal de maneira tóxica (PAIVA et al., 2004). Segundo Sasada, Munerato e Gregianin (2013), pacientes jovens são mais acometidos por sequelas orais que pacientes com mais idade quando utilizam o mesmo protocolo de tratamento quimioterápico.

### **1.5.2 Idade do paciente**

A idade do paciente é considerada fator de risco para a MB, podendo aumentar sua incidência devido à alta atividade mitótica das células da mucosa oral dos pacientes mais jovens, o que também favorece a recuperação deste grupo em menor período de tempo (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013; HESPANHOL et al., 2010; MELO Jr, 2015). Segundo estudo realizado por Hespanhol et al. (2010), a MB é a lesão mais prevalente em crianças do sexo masculino entre 0 e 10 anos de idade, e a sua incidência varia entre 30 e 100% dos casos em crianças com câncer (PINTO et al., 2013). Segundo dados de Paiva et al. (2004), 40% dos pacientes desenvolvem alterações bucais quando submetidos à QTX, sendo que em crianças menores de 12 anos este índice aumenta em 90%. Além disso, leucemias e linfomas podem estar associados a uma maior frequência de complicações bucais devido ao seu tratamento.

### **1.5.3 Manifestações clínicas da MB**

A MB pode desencadear dor e desconforto, disfagia (dificuldade de alimentação - alimentos sólidos e líquidos), odinofagia (dor ou queimação durante a deglutição), disartria (prejuízo e difícil controle dos músculos da fala), podendo evoluir para um quadro de desidratação e má nutrição, onde a nutrição parenteral via sonda nasogástrica se faz necessária. Dependendo da sua gravidade, pode ser preciso o uso de analgésicos intravenosos; além disso, as ulcerações são consideradas portas de entrada com alto risco de infecções

oportunistas, locais ou mesmo sistêmicas, podendo ocasionar febre e morte nos 100 primeiros dias de tratamento (SANDOVAL et al., 2003, MELO Jr, 2015; LALLA; SONIS; PETERSON, 2008).

Na mucosa oral, a primeira manifestação clínica é aparição de uma coloração esbranquiçada devido à falta de descamação suficiente da ceratina. Em seguida, esta camada é perdida e substituída por uma mucosa atrófica, eritematosa, edemaciada e friável. Após isso, ocorre o desenvolvimento de áreas de ulceração, que podem ser múltiplas e extensas, com uma membrana superficial fibrinopurulenta amarelada e removível (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013; SANTOS et al., 2009). Alterações nas glândulas também podem ser observadas. A redução do fluxo salivar (hipossalivação), alteração do pH e da composição da saliva podem acentuar as lesões, pois a diminuição da lubrificação da mucosa acarreta mudanças na microflora bucal, alterando o padrão antimicrobiano da saliva e favorecendo o surgimento de infecções oportunistas (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013).

#### **1.5.4 Diagnóstico e classificação da MB**

O diagnóstico da MB é feito a partir das características clínicas apresentadas pelo paciente. Quando ocorre infecção secundária por cândida, bactérias ou herpes vírus simples, são necessários exames complementares para estudo das amostras das lesões e diagnóstico diferencial. Exames como hemograma podem se fazer necessário para observar se o paciente apresenta quadros de desidratação, neutropenia ou trombocitopenia associados (MELO Jr, 2015). Segundo Hespanholet al. (2010), o diagnóstico deve ser corretamente realizado, pois a severidade da MB é considerada como toxicidade dose limitante, ou seja, a dose da QTX deve ser ajustada para que a desidratação e a desnutrição do paciente sejam evitadas.

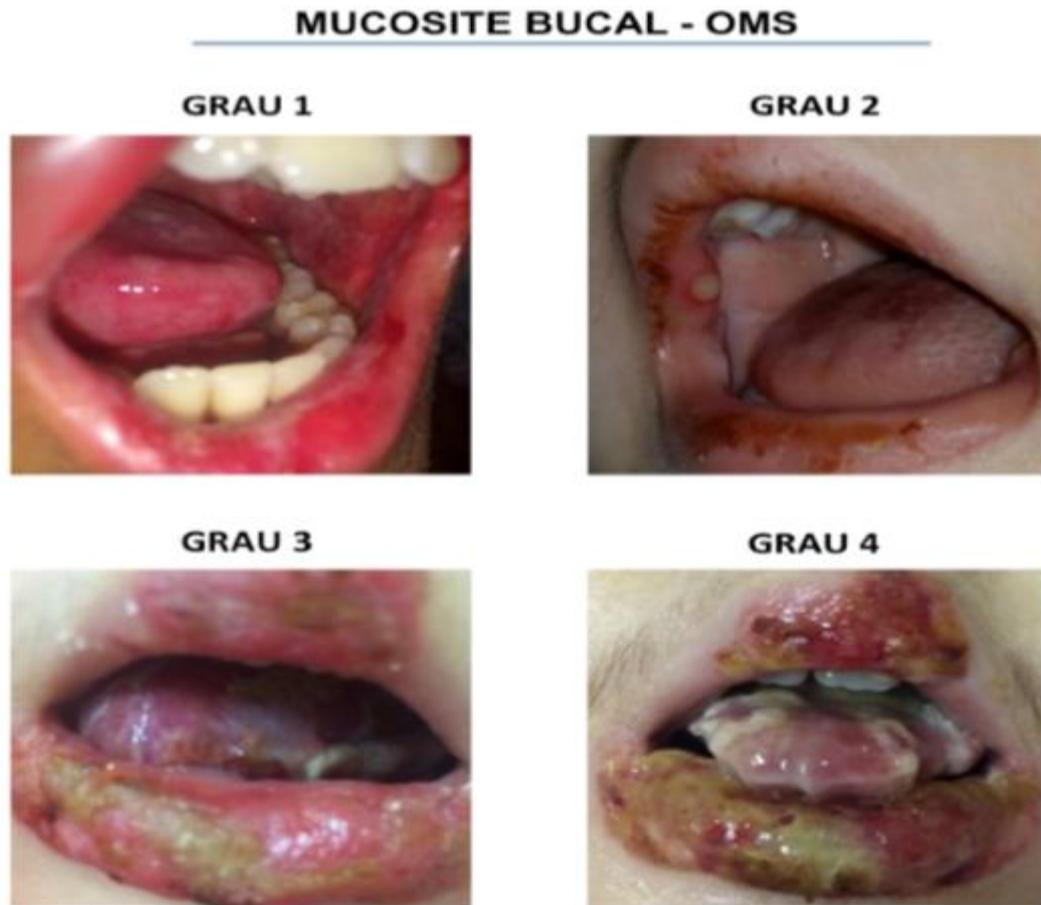
Para graduar a gravidade da MB existem vários tipos de classificação (Tabela 1), as quais avaliam a sua incidência e auxiliam na escolha do tratamento adequado para cada caso (SANTOS, 2009). O sistema mais utilizado para avaliar e classificar essas alterações bucais é o da OMS (Figura 1). Esta escala é considerada de fácil aplicabilidade, onde o grau varia de 0 a 4 e envolve aspectos clínicos bucais além do estado nutricional do paciente (CURRA, 2016).

Tabela 1 - Escalas utilizadas para avaliação da severidade da MB de acordo com as escalas da OMS (Organização Mundial da Saúde), National Cancer Institute (NCI) e Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)

<b>Grau mucosite</b>	<b>OMS</b>	<b>NCI</b>	<b>RTOG</b>
<b>0</b>	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
<b>1</b>	Inflamação e eritema	Úlceras indolores, eritema, dor leve na ausência de lesões	Irritação, pode sentir dor ligeira, não necessitando de analgésico
<b>2</b>	Eritema e ulceração	Eritema doloroso, edema ou úlceras, alimentação possível	Mucosite irregular, pode produzir secreção de serosa e sangue; dor moderada exigindo analgesia
<b>3</b>	Ulceração – paciente não consegue ingerir sólidos	Eritema doloroso, edema, ou úlceras que requerem hidratação	Úlcera confluentes, mucosite fibrinosa, dor intensa que exige narcótico
<b>4</b>	Ulceração – não é possível se alimentar pela boca	Ulceração grave ou com necessidade de suporte nutricional parenteral ou enteral ou intubação profilática	Ulceração, hemorragia e necrose
<b>5</b>	-	Morte relacionada à toxicidade	-

Fonte: CURRA, 2016.

Figura 1 - Aspecto clínico da MB de acordo com a classificação da OMS



Fonte: CURRA, 2016

### 1.5.5 Tratamento para MB

A conduta para o tratamento da MB vai estar baseada na gravidade das lesões, não tendo a ver com o tipo de tratamento antineoplásico causador da MB (SANTOS et al., 2009). Geralmente, os tratamentos para MB são apenas paliativos, objetivando diminuir os sintomas e mantendo o controle de quadros infecciosos e/ou hemorrágicos (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013). Dessa forma, os mais comuns são: anestésicos tópicos, drogas anti-inflamatórias, antimicrobianos tópicos e sistêmicos, bochechos com corticóides e colutórios não alcoólicos, crioterapia, fitoterápicos como a camomila e fotobiomodulação (FBM) (CURRA, 2016; SASADA, 2013). Além disso, Santos et al. (2009) salienta que, para minimizar a gravidade da MB é importante, como forma de tratamento preventivo, realizar a manutenção da saúde bucal através de uma adequada higiene oral e da redução de focos infecciosos. Entretanto, quando os graus de MB 3 e 4 são atingidos, o tratamento não é apenas

paliativo e requer interrupção da terapia anticâncer por mais de uma semana. Uma dieta suave e líquida é adotada durante a manifestação da enfermidade por ser mais facilmente tolerada que uma dieta normal (TRUCCI; VEECK; MOROSOLLI, 2009).

Agentes fitoterápicos, como a camomila, estão conquistando melhor aceitação por estarem relacionados à melhora da cicatrização sem oferecer toxicidade, nem interação com outras medicações. A camomila possui ação antiinflamatória, antimicrobiana e propriedades cicatriciais, auxiliando no tratamento das lesões bucais apresentadas pelos pacientes (CURRA, 2016).

Outro método muito utilizado, considerado de fácil aplicação, baixo custo e com alta eficácia, é a crioterapia bucal, que se resume na aplicação de gelo à mucosa durante o tratamento quimioterápico, auxiliando inclusive no alívio da dor (LOPES et al., 2016; CURRA, 2016). Seu modo de ação consiste na diminuição da exposição da mucosa aos quimioterápicos citotóxicos através da vasoconstrição temporária e menor aporte sanguíneo local (CURRA, 2016). Além da sua utilização como modo de prevenção, a crioterapia também pode ser utilizada na fase inflamatória da MB antes do surgimento de lesões mais graves, como a presença de ulcerações (LOPES et al., 2016).

O uso de Digluconato de Clorexidina 0,12% em forma de bochecho ainda é controverso, apesar de ser amplamente utilizado no controle da MB. Ele possui atividade antimicrobiana, no entanto apresenta, além de álcool na sua composição, efeitos colaterais como alteração de paladar, pigmentação dentária e aumento de depósitos calcificados supragengivais quando utilizados por tempo prolongado (LOPES et al., 2016; TRUCCI; VEECK; MOROSOLLI, 2009). Segundo Lopes et al. (2016), o uso da clorexidina não apresenta eficácia na prevenção da MB, porém reduz a gravidade das lesões através da sua ação antimicrobiana, podendo inclusive evitar interrupções da terapia e propicia maior conforto aos pacientes.

Outro importante método que está sendo cada vez mais utilizado na prevenção e no tratamento da MB é a FBM, que reduz a dor e a inflamação, promove a cicatrização da mucosa, reduzindo assim a severidade da MB causada pelos agentes antineoplásicos (SASADA; MUNERATO; GREGIANIN, 2013). A FBM é considerada um tratamento auxiliar, sem efeitos colaterais, não invasivo, que age na aceleração dos processos de cicatrização diminuindo a severidade da MB, aumentando a analgesia e modulação celular (ABRAMOFF, 2008; CURRA, 2016).

As células absorvem a luz do laser de baixa potência, desencadeando uma série de reações bioquímicas que propiciam a resposta biológica celular (CURRA, 2016). A FBM é capaz de aumentar o metabolismo celular, pois a sua aplicação resulta na produção de energia, propiciando o aumento do potencial regenerativo dos tecidos, neovascularização e formação de tecido cicatricial. Além disso, melhora a drenagem linfática, alivia a dor, aumenta a proliferação de células epiteliais, e aumenta a atividade dos fibroblastos que aceleram a síntese de colágeno (ABRAMOFF, 2008; CURRA, 2016). De acordo com Abramoff (2008), o uso da FBM foi bem tolerado pelos pacientes, mesmo por aqueles que apresentavam lesões severas de MB, o que demonstra que esta terapia pode ser tolerada também por crianças. Segundo Curra (2015), foram analisados protocolos preventivos e terapêuticos utilizando a laserterapia, confirmando que esta prática é eficaz no tratamento e na prevenção da MB. Além disso, ela diminui a severidade das lesões e acelera sua cura (ABRAMOFF, 2008).

Em suma, de acordo com a literatura apresentada, crianças são comumente afetadas por MB decorrente da QTX, durante tratamento da LLA. Sendo assim, o cirurgião-dentista é responsável por prevenir e tratar este tipo de lesão, colaborando para melhor qualidade de vida dos pacientes e evitando que a terapia seja interrompida por este motivo.

## 2 ARTIGO CIENTÍFICO

### INCIDÊNCIA DE MUCOSITE BUCAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE ACORDO COM A FASE DE TRATAMENTO E A IDADE

DEISI ROMITTI MAGLIA<sup>1</sup>, EDUARDA PATUZZI<sup>1</sup>, MARCO ANTONIO TREVIZANI MARTINS<sup>1,2</sup>, MANOELA DOMINGUES MARTINS<sup>1</sup>, LAURO JOSÉ GREGIANIN<sup>3</sup>, AMANDA DE FARIAS GABRIEL<sup>1</sup>, MARINA CURRA<sup>3,4</sup>

1. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
2. Departamento de Estomatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
3. Departamento de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
4. Faculdade de Odontologia da Universidade de Caxias do Sul

#### **Corresponding Author:**

*Marina Curra*

*Faculdade de Odontologia - UCS - Departamento de Ciências da Vida - Caxias do Sul, Brasil.*

e-mail: marinacurra@gmail.com

**Este trabalho de conclusão de curso está escrito em forma de artigo e seguiu as normas da revista *Clinical&BiomedicalResearch*. Qualis Capes- B3- Odontologia.**

## **Resumo**

**Objetivo:** investigar a incidência e severidade de mucosite bucal (MB) em pacientes pediátricos em tratamento para Leucemia Linfocítica Aguda, a sua relação com diferentes faixas etárias e fases do tratamento quimioterápico.

**Metodologia:** foram incluídos 29 pacientes de 0-18 anos, em tratamento quimioterápico. Foram avaliados um ciclo de quimioterapia de cada fase, por paciente, totalizando 74 ciclos. A MB foi avaliada diariamente em cada ciclo, correspondendo o dia de infusão do quimioterápico (D+1) até quinze dias de tratamento (D+15). Análises envolveram: idade dos pacientes, fases do tratamento quimioterápico (indução, consolidação, intensificação e interfase) e graus de MB.

**Resultados:** Pacientes  $\leq 5$  anos: nos 38 ciclos avaliados foram identificados graus 1, 2 e 3 de MB. Pacientes  $> 5$  anos: avaliou-se 36 ciclos que apresentaram MB graus 1,2,3 e 4. O aumento da idade foi proporcional ao aumento da média de MB na fase de tratamento interfase ( $p=0,034$ ). Pacientes  $\leq 5$ anos não apresentaram maior média e maior grau de MB que pacientes  $> 5$ anos ( $p>0,05$ ). Quando comparamos a média de MB durante os ciclos, entre as fases de tratamento, a fase de consolidação apresentou maior média que a interfase ( $p=0,000$ ). A comparação entre as fases 1, 2 e 3, com o maior grau de MB mostrou que a fase de consolidação teve maior grau que a fase de indução ( $p=0,003$ ).

**Conclusão:** a idade não está relacionada com a MB nos pacientes oncológicos pediátricos. A utilização de drogas estomatotóxicas em altas doses, na fase de consolidação estão relacionadas a maior média e grau das lesões.

**Palavras-chaves:** Mucosite. Pediatria. Leucemia – Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras. Fatores de Risco. Tratamento Farmacológico. Saúde Bucal.

## **Abstract**

**Objective:** to investigate the incidence and severity of oral mucositis (OM) in pediatric patients with undergoing treatment for Acute Lymphocytic Leukemia in different age groups and its relationship with the chemotherapeutic protocols used.

**Methodology:** were included 29 patients from 0 to 18 years old with ongoing Chemotherapeutic treatment. It was evaluated a chemotherapy cycle os each phase per patient, totalizing 74 cycles. The OM was daily evaluated in each cycle, corresponding to the Day of infusion (D+1) up to fifteen days of treatment (D+15). Analyzes involved: age of patients, chemotherapy treatment divided by phases (induction, consolidation, intensification and interface) and OM degrees.

**Results:** Patients  $\leq 5$  years old: from 38 cycles, in 33 cycles, they identified OM degrees 1,2 and 3. Patients  $> 5$  years old: 36 cycles were evaluated, they identified OM degrees 1, 2, 3 and 4; The increase in age was proportional to the increase in OM average in the interphase treatment phase ( $p = 0.034$ ). Patients  $\leq 5$  years did not present higher average and higher OM degree than patients  $> 5$  years ( $p > 0.05$ ). When comparing the OM average during the cycles, between the treatment phases, the consolidation phase presented a higher average than the interphase ( $p = 0.000$ ). The comparison between phases 1, 2 and 3 with the highest OM degree showed that the consolidation phase had a higher degree than the induction phase ( $p = 0.003$ ).

**Conclusion:** the age is not related with OM in oncological pediatric patients. The usage of high doses of stomatotoxic drugs in the consolidation phases is related to a higher average and degrees of the the lesions.

**Keywords:** Mucositis. Pediatrics. Leukemia - Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma. Risk factors. Pharmacological Treatment. Oral health.

## **Introdução**

A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é caracterizada como a neoplasia mais frequente da infância.<sup>1</sup> A quimioterapia (QTX) é mandatória no tratamento do câncer infantil e utiliza diferentes compostos químicos cuja toxicidade não é limitada às células neoplásicas<sup>2</sup> e dessa forma observa-se uma estreita janela entre a curva de dose/resposta e de dose/toxicidade.<sup>3</sup> Devido a esta baixa ou nula seletividade, efeitos adversos são comuns a este tipo de tratamento.<sup>3,4</sup>

Dentre os efeitos adversos mais frequentes decorrente da QTX, está a mucosite bucal (MB). Esta se caracteriza por ser uma reação inflamatória que clinicamente caracteriza-se por lesões eritematosas e/ou ulcerativas que podem causar desconforto e/ou dor em diferentes graus.<sup>5,6</sup> Devido a isso, a MB pode restringir a alimentação, ser porta de entrada para infecções oportunistas, tornar necessário o uso de narcóticos, aumentar o tempo de internação hospitalar, interromper ou atrasar a dose de QTX.<sup>7,8,9</sup>

A incidência de MB tem sido associada a diferentes fatores de risco que interferem na sua progressão. Dentre eles está o protocolo de QTX ao qual o paciente será submetido (dose, frequência de administração e combinação de diferentes fármacos num mesmo protocolo); características imunológicas (mielossupressão), toxicidade hepática e renal, aumento dos níveis de albumina e má higiene bucal.<sup>3,6,10,11</sup>

Hespanhol et al.<sup>12</sup>, tem reportado que a idade do paciente pode estar associada com a progressão da MB, onde relata que pacientes mais novos, de 0-10 anos (27% dos pacientes), são mais acometidos por essas lesões do que pacientes com idade mais avançada, entre 11- 20 anos (18% dos pacientes). A alta atividade mitótica celular de pacientes mais jovens justifica a elevada incidência de MB quando utilizam o mesmo protocolo de tratamento quimioterápico.<sup>5</sup>

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é avaliar a incidência e a severidade de MB em pacientes pediátricos em tratamento para LLA em diferentes faixas etárias e a sua relação com as fases do tratamento quimioterápico.

## **Metodologia**

Este é um estudo prospectivo de coorte que recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)(protocolo 14-0581). Todos os responsáveis pelos pacientes assinaram um termo de consentimento e crianças com possibilidade cognitiva para tal assentiram o mesmo termo antes de iniciarem as avaliações clínicas.

### ***Pacientes***

Foram avaliados neste estudo pacientes internados no Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA, entre maio de 2015 e março de 2017.

Critérios de inclusão: pacientes com idade entre 0 e 18 anos, diagnosticados com LLA, submetidos a tratamento envolvendo apenas QTX, sendo casos novos e não recidivas da doença.

Todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa receberam adequação bucal prévia no início do tratamento. Foram coletados dados sobre a idade do paciente, sobre o tratamento quimioterápico ao qual seria submetido e sobre o grau de MB do paciente durante o tratamento.

### ***Idade do paciente***

As análises envolvendo a idade dos pacientes foram realizadas de forma escalar (idades de 0 a 18 anos, com média de 6,37 anos e desvio de  $\pm 4$ ), levando em consideração a idade em que o paciente foi diagnosticado com a doença; e de forma categorizada, da seguinte maneira: pacientes menores e até 5 anos ( $\leq 5$  anos) e pacientes maiores que 5 anos ( $> 5$  anos). A definição da faixa etária é justificada por Santos<sup>13</sup> (média da idade dos pacientes acometidos por MB = 4,9 anos, com desvio padrão de  $\pm 3,17$ ).

### ***Tratamento quimioterápico***

Todos os pacientes deste estudo foram diagnosticados com LLA. O tratamento para esta neoplasia envolve diferentes fases de QTX. As fases avaliadas neste estudo foram: indução (1); consolidação (2);intensificação (3); interfase (4), de acordo com o protocolo de tratamento utilizado pelo HCPA. Foi avaliado um ciclo de QTX de cada fase, por paciente; cada paciente pode ter realizado mais de uma fase, entretanto, alguns pacientes não passaram

por todas as fases de tratamento quimioterápico, devido à: óbito durante o tratamento, início do tratamento realizado em outra Instituição ou a não necessidade de realização de alguma das fases do tratamento.

### ***Avaliação de MB***

A MB foi avaliada diariamente em cada ciclo. Cada ciclo corresponde ao dia de infusão do quimioterápico (D+1) até quinze dias de tratamento (D+15). A classificação de MB utilizada neste estudo foi a descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a qual considera critérios objetivos e subjetivos, envolvendo o estado físico e nutricional do paciente, assim como o aspecto clínico da boca. De acordo com esta classificação a MB varia do grau 0 ao grau 4 conforme descrito a seguir: 0 – ausência de alterações na mucosa; 1 – inflamação e eritema; 2 – eritema e ulceração (o paciente consegue engolir sólidos); 3 – ulceração (o paciente pode apenas ingerir líquidos) e 4 – não é possível se alimentar pela boca. Os pacientes que desenvolveram MB durante o acompanhamento receberam tratamento com fotobiomodulação (FBM), sendo laser de diodo (InGaAlP), spot 0,04cm<sup>2</sup>, 660nm, 100mW de potência, 6,0 J/cm<sup>2</sup> por 2,4 segundos por ponto, totalizando 0,24J por ponto, 3 vezes por semana até melhora da lesão.

### ***Análise estatística***

A análise estatística foi realizada a partir do teste *Generalized Estimating Equations* (GEE), no *software* SPSS. Foram considerados estatisticamente significantes resultados com  $p \leq 0,05$ .

Inicialmente foram analisados 167 ciclos de QTX, porém, devido às dificuldades apresentadas pelo *software* SPSS para convergir os dados durante teste GEE, foi necessário reduzir a amostra para 74 ciclos. Dessa forma, foi selecionado 1 ciclo para cada fase ao qual cada paciente foi submetido. O critério de exclusão foi os ciclos onde os pacientes foram menos acometidos por MB durante os 15 dias de acompanhamento.

Para realizar a análise dos dados, foram correlacionados:

- As fases de tratamento, a idade (anos) dos pacientes e a média de MB apresentada durante cada ciclo;
- As fases de tratamento, a idade (anos) dos pacientes e o maior grau de MB apresentado durante cada ciclo;

- As fases de tratamento, a faixa etária e a média de MB apresentada durante cada ciclo;
- As fases de tratamento, a faixa etária e o maior grau de MB apresentado durante cada ciclo;
- As fases de tratamento, entre si, com a média de MB apresentada durante cada ciclo;
- As fases de tratamento, entre si, com o maior grau de MB apresentado durante cada ciclo;
- As fases de tratamento 1, 2 e 3, entre si, com os maiores graus de MB apresentado pelos pacientes. Nesta etapa, a fase 4 do tratamento não foi incluída no estudo, pois não apresentou casos de MB graus 3 e 4.

## **Resultados**

### ***Pacientes e protocolos quimioterápicos***

Conforme Tabela 1, foram avaliados 29 pacientes de 0 a 17 anos de idade ( $6,37 \pm 4$ ), sendo 15 (51,74%) do gênero feminino e 14 (48,26%) do gênero masculino. Dos 74 ciclos incluídos no estudo, foram acompanhados 25 ciclos durante a fase de indução(1), 24 ciclos durante a fase de consolidação (2), 15 ciclos durante a fase de intensificação (3) e 10 ciclos durante a interfase (4). Na faixa etária de pacientes  $\leq 5$  anos, 15 pacientes (51,72%) foram avaliados e completaram 38 ciclos quimioterápicos; já na faixa etária de pacientes  $>5$  anos, 14 pacientes (48,27%) foram avaliados e completaram 36 ciclos quimioterápicos.

Tabela 1: Distribuição conforme gênero, idade, faixa etária e fases de tratamento dos pacientes internados na área oncológica pediátrica do HCPA.

<b>Caracterização da amostra</b>	<b>n=29</b>	<b>%</b>
<b>Gênero</b>		
Feminino	15	51,72
Masculino	14	48,26
<b>Idade (anos)</b>		
0	2	6,90
1	1	3,44
2	4	13,80
3	0	0
4	5	17,24
5	3	10,34
6	3	10,34
7	3	10,34
8	0	0
9	1	3,44
10	1	3,44
11	1	3,44
12	1	3,44
13	3	10,34
14	0	0
15	0	0
16	0	0
17	1	3,44
18	0	0
<b>Idade (faixa etária)</b>		
≤ 5 anos	15	51,72
>5 anos	14	48,26
<b>Fases de tratamento*</b>		
	<b>n=74</b>	<b>%</b>
Indução	25	33,78
Consolidação	24	32,43
Intensificação	15	20,27
Interfase	10	13,51

\*Cada paciente pode ter realizado mais de uma fase de tratamento; nem todos os pacientes realizaram todas as fases.

### ***Incidência de MB***

Dos 29 pacientes participantes do estudo, 28 foram acometidos por diferentes graus de MB e apenas 1 não apresentou lesões durante o tratamento. Quando avaliado o maior grau de MB desenvolvido por cada paciente, durante todos os ciclos realizados, 1 paciente não desenvolveu MB (3,44%), 4 desenvolveram MB grau 1(13,7%), 15 desenvolveram MB grau 2 (51,7%), 7 desenvolveram MB grau 3 (24,1%) e 2 pacientes desenvolveram MB grau 4

(6,89%) (Tabela 2). A distribuição do grau de MB nos 74 ciclos analisados, está demonstrada na Tabela 3, de acordo com cada fase de tratamento.

No grupo dos pacientes menores e até 5 anos ( $\leq 5$ anos), dos 38 ciclos avaliados, 5 ciclos apresentaram MB grau 0 (13,1%), 11 ciclos apresentaram MB grau 1 (28,9%) 18 ciclos com MB grau 2 (47,3%), 4 ciclos apresentaram MB grau 3(10,5%) e nenhum apresentou MB grau 4 (0%). No grupo dos pacientes maiores que 5 anos ( $>5$ anos), foram avaliados 36 ciclos, destes 7 ciclos apresentaram MB grau 0(19,4%), 8 ciclos apresentaram MB grau 1(22,2%), 15 ciclos MB grau 2 (41,6%), 4 ciclos com MB grau 3 (11,1%), 2 ciclos com MB grau 4 (5,55%) (Tabela 4).

Tabela 2: Distribuição do maior grau de MB durante todos os ciclos realizados, por paciente.

<b>Maior grau de MB /paciente</b>	<b>n=29</b>	<b>%</b>
G0	1	3,44
G1	4	13,79
G2	15	51,72
G3	7	24,13
G4	2	6,89

Tabela 3: Distribuição do grau de MB de acordo com as fases de tratamento pelo número de ciclos avaliados

	<b>Grau 0</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>	<b>Total de ciclos</b>
<b>Indução</b>	6 (8,10%)	6 (8,10%)	12 (16,21%)	1 (1,35%)	0 (0%)	25 (33,76%)
<b>Consolidação</b>	2 (2,70%)	4 (5,40%)	12 (16,21%)	4 (5,40%)	2 (2,70%)	24 (32,41%)
<b>Intensificação</b>	1 (1,35%)	5 (6,75%)	6 (8,10%)	3 (4,05%)	0 (0%)	15 (20,25%)
<b>Interfase</b>	3 (4,05%)	4 (5,40%)	3(4,05%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (13,50%)
						<b>74 ciclos (100%)</b>

Tabela 4: Distribuição dos graus de MB, por ciclos, de acordo com a faixa etária.

	<b>Total de ciclos = 74</b>	<b>%</b>
<b>Faixa etária</b>		
<b>≤5 anos</b>	<b>38</b>	<b>51,35</b>
<b>Grau de MB</b>		
G0	5	6,75
G1	11	14,86
G2	18	24,32
G3	4	5,40
G4	0	0
<b>Faixa etária</b>	<b>36</b>	<b>48,64</b>
<b>&gt;5 anos</b>		
<b>Grau de MB</b>		
G0	7	9,45
G1	8	10,80
G2	15	20,26
G3	4	5,40
G4	2	2,70

#### *A idade do paciente não está relacionada com o grau de MB*

No presente estudo, quando relacionado a média de MB durante os ciclos acompanhados, com a idade (anos) e as fases de tratamento, não houve diferença significativa nas fases de indução (1), consolidação (2) e intensificação (3). Na interfase (4), o aumento da idade foi proporcional ao aumento da média de MB, com resultado significativo ( $p=0,034$ ) (Tabela 5) (Figura 1).

Comparando as lesões de MB com a faixa etária dos pacientes, também não houve correlação ( $p>0,05$ ), ou seja, pacientes menores ou até 5 anos ( $\leq 5$ anos) não apresentaram maior média e maior grau de MB que os pacientes de maior faixa etária ( $>5$ anos). Nesta última etapa do estudo, a interfase (4) não foi incluída na análise devido à uma limitação do *software* ao convergir os dados, pois havia um baixo número de ciclos realizados nesta fase.

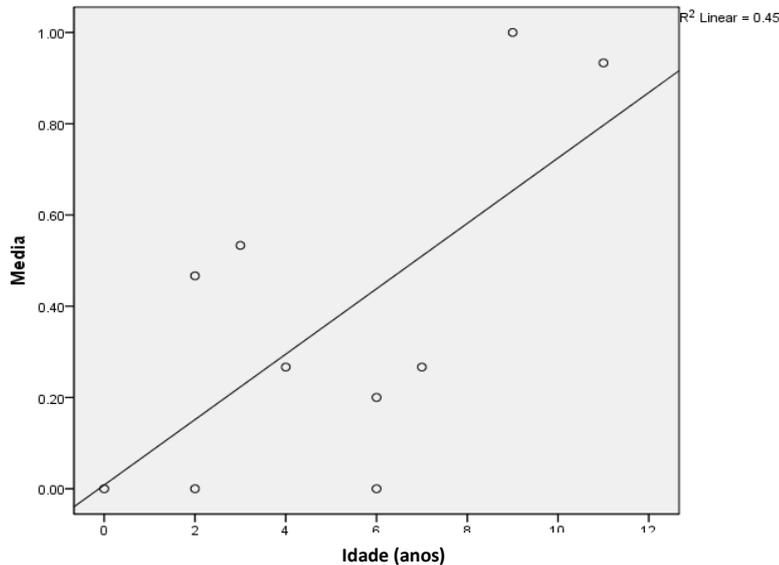
Tabela 5: Relação da média de MB durante os ciclos, com a idade e as fases de tratamento.

	<b>FASE 1</b>	<b>FASE 2</b>	<b>FASE 3</b>	<b>FASE 4</b>
<b>MÉDIA MB</b>				
<b>IDADE</b>	p=0,878	p=0,410	p=0,648	p=0,034*

\*Significância  $p \leq 0,05$ .

Teste GEE.

Figura 1 - Relação da média do grau de MB durante os ciclos, com a idade durante a interfase (4).



#### ***Durante a fase de consolidação há maior desenvolvimento de MB***

Neste estudo, relacionando as quatro fases de tratamento com o maior grau de MB durante os ciclos, observou-se que durante a fase de consolidação (2), os pacientes apresentaram maior grau de MB comparando com as outras fases (Figura 2). Nota-se uma diferença estatisticamente significativa ( $p=0,000$ ) quando comparamos a média de MB durante os ciclos, entre as fases de tratamento consolidação (2) e interfase (4) (Figura 3); nestas mesmas fases, foi observado diferenças no maior grau de MB apresentado pelos pacientes durante os ciclos, porém estatisticamente não comprovada ( $p>0,05$ ) (Figura 4). Quando comparadas as fases 1, 2 e 3 entre si, com o maior grau de MB, houve diferença estatisticamente significativa entre as fases de consolidação (2) e indução (1) ( $p=0,003$ ), de acordo com a Figura 5. Nesta última análise, a fase 4 não foi incluída pois não apresentou graus 3 e 4 de MB, que são considerados os de maior gravidade pela classificação da OMS. O intuito desta análise foi observar, dentre as fases que atingiram graus 3 e 4, qual delas resultou em maiores graus de MB.

Figura 2 – Relação do maior grau de MB apresentado durante os ciclos, por fase de tratamento.

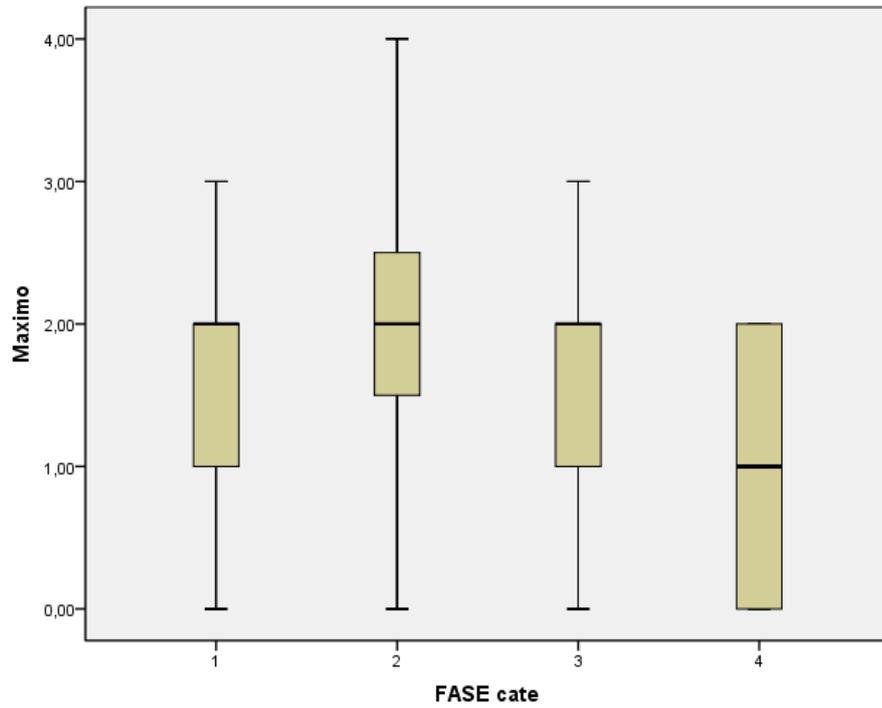


Figura 3: Relação das fases de QTX com a média de MB durante os ciclos.

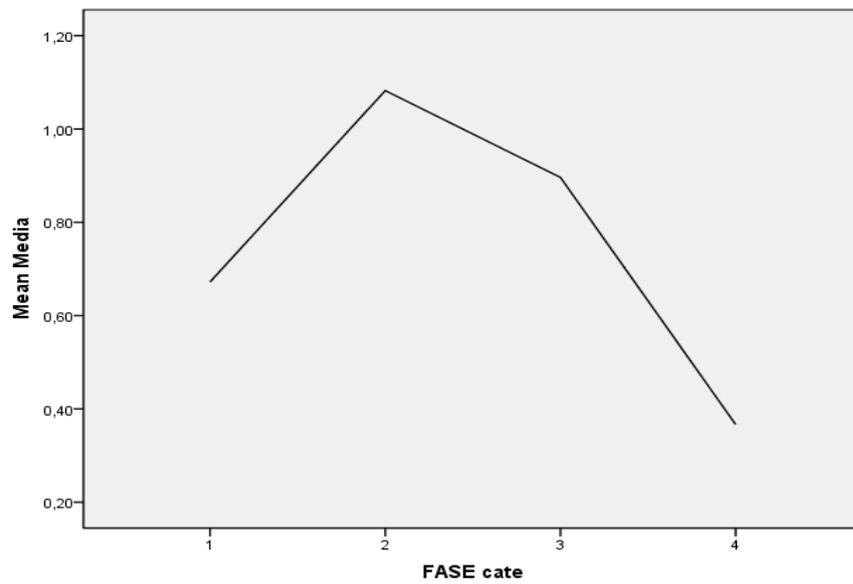


Figura 4: Relação das fases de QTX com o maior grau de MB.

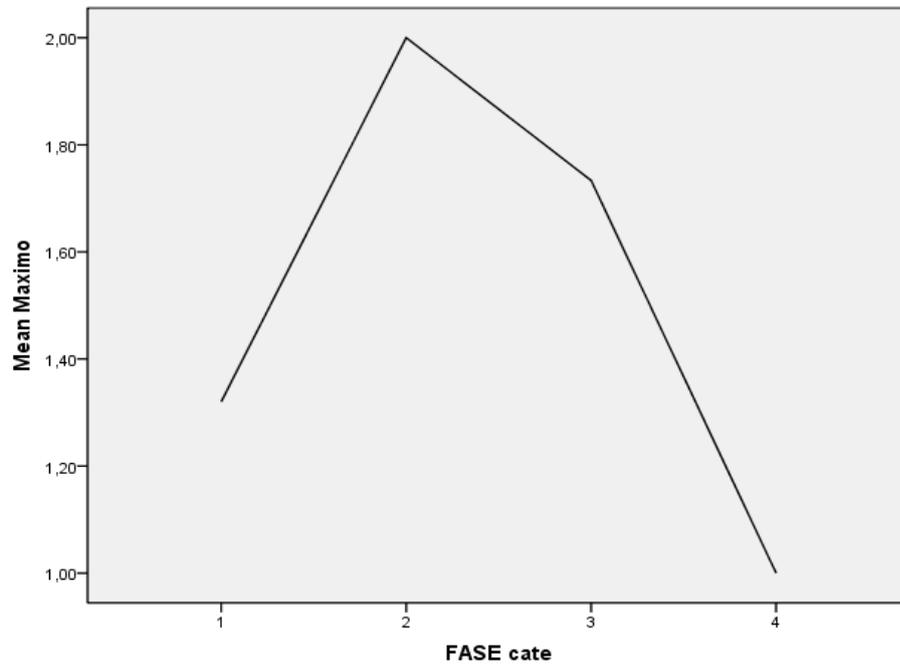
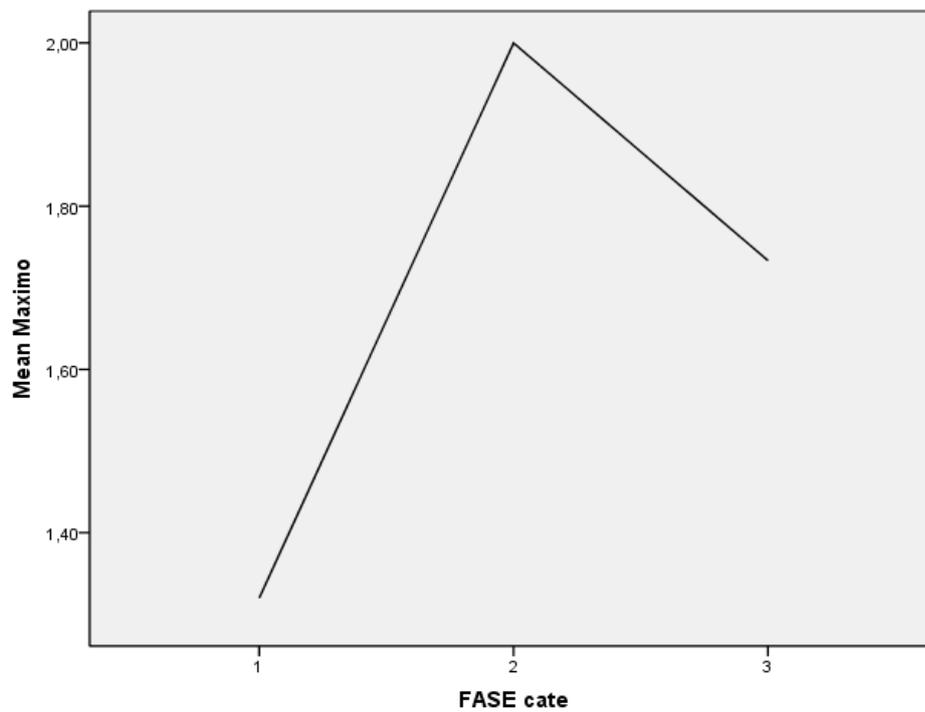


Figura 5: Relação das fases 1, 2 e 3 de QTX com o maior grau de MB, durante os ciclos.



## **Discussão**

Pacientes com neoplasias hematológicas, como a LLA, apresentam um alto risco para desenvolver lesões de MB devido ao seu tratamento.<sup>14</sup> Este tipo de lesão é considerado o de maior incidência e a sua severidade depende de fatores como o tipo e o grau de malignidade do tumor, o tratamento utilizado (doses, toxicidade da droga e tempo de duração) e a resposta do paciente, além da idade, estado nutricional e nível de higiene oral mantido pelo mesmo, antes e durante a terapia.<sup>6,11,13</sup>

Em geral, a literatura defende que a idade é um fator de risco para o desenvolvimento de MB. Hespanhol et al.,<sup>12</sup> verificou que a MB foi a lesão mais prevalente em crianças de 0-10 anos, do sexo masculino e o mesmo relata que crianças menores de 12 anos têm duas vezes mais chances de sofrer efeitos colaterais durante o tratamento quando comparados a população adulta. Para Paiva et al.,<sup>2</sup> os pacientes mais jovens apresentam maior risco de serem acometidos por MB quimioinduzida devido à alta taxa mitótica epitelial; e, devido à essa alta multiplicação celular, este grupo de pacientes apresenta, também, uma cicatrização mais rápida das lesões.<sup>5</sup>

No presente estudo, os resultados são diferentes dos encontrados por autores anteriores, pois comprova que não há diferença significativa entre a idade do paciente e o desenvolvimento de MB, demonstrando que pacientes com faixa etária inferior ( $\leq 5$  anos) não apresentaram maior grau de MB quando comparado aos pacientes de maior faixa etária ( $>5$ anos). Estes resultados corroboram com Fligliolia et al.,<sup>1</sup> que apontou a não relação da idade do paciente com a ocorrência de MB. Em contrapartida, ainda neste estudo, foi relatado que o protocolo de tratamento utilizado é considerado um risco significante para o desenvolvimento de MB.

Para Macedo et al.,<sup>15</sup> o surgimento e a gravidade da MB pode ser influenciada pelos diferentes tipos de protocolo utilizados para tratamento da doença. A literatura nos mostra que a maior incidência de MB, em graus mais severos, ocorre na fase de indução que é quando o paciente é submetido a altas doses de medicação com o objetivo de atingir a remissão completa da doença, em todos os protocolos de tratamento.<sup>15,16,17</sup> Este fato não se confirma no presente estudo, já que o maior grau de MB foi diagnosticado na fase de consolidação.

A fase de consolidação tem a finalidade de reduzir o número de células leucêmicas residuais que ainda persistem após o tratamento de indução.<sup>18,19</sup> Estudos mostram que alguns medicamentos utilizados nesta fase estão relacionados à MB devido sua alta taxa de

estomatotoxicidade. Segundo Colby-Grahanet al.,<sup>20</sup> a forma mais comum do protocolo de consolidação é a utilização de elevadas doses de metotrexato para o tratamento da LLA. Esta informação é complementada com os relatos de Curra,<sup>3</sup> que mostra que durante a consolidação, o paciente recebe também doxorrubicina e ciclofosfamida em altas doses o que colabora para uma maior incidência de MB. Já os protocolos que utilizam metotrexato, ciclofosfamida e doxorrubicina associados apresentam graus de MB mais severos (50% dos ciclos avaliados no estudo de Curra<sup>3</sup>).

De acordo com as análises realizadas neste estudo, concluímos que a idade não está relacionada com uma maior média e maior grau de MB nos pacientes oncológicos pediátricos, e sim a utilização de protocolos com medicamentos estomatotóxicos, como o metotrexato, principalmente na fase de consolidação que mostrou uma maior gravidade das lesões. Estes argumentos confirmam os resultados achados no presente estudo e justificam a necessidade de atuação do Cirurgião-Dentista como adjuvante na prevenção, redução da gravidade e tratamento das lesões durante as fases com maior probabilidade de desenvolver MB, amenizando os efeitos adversos da QTX e garantindo uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JRP, Maurício AR, Oliveira DT et al. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: analysis of 169 paediatric patients. *Oral Dis.* 2008;14:761–6.
2. Paiva, CI, Zanatta FB, Flores DM, Pithan SA, Dotto GN, Chagas AN. Efeitos da quimioterapia na cavidade bucal. *Discip Sci, Ser Cienc Saude.* 2004;4(1):109-19.
3. Curra M. Análise de fatores de risco associados à mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes oncológicos pediátricos [tese]. Porto Alegre: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016.
4. Albuquerque RA, Moraes VLL, Sobral APV. Avaliação clínica da frequência de complicações orais e sua relação com a qualidade de higiene bucal em pacientes pediátricos submetidos a tratamento antineoplásico. *Arq Odontol.* 2007;43(2):9-16.
5. Sasada INV, Munerato MC, Gregianin LJ. Mucosite oral em crianças com câncer – revisão de literatura. *RFO.* 2013;18(3):345-50.
6. Santos PSS, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO, Rev Gaucha Odontol.* 2009;57(3):339-44.

7. Araújo SN, Luz MHBA, Silva GRF, Andrade EMLR, Nunes LCC, Moura RO. O paciente oncológico com mucosite oral: desafios para o cuidado de enfermagem. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2015;23(2):267-274.
8. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci*. 2003;11(4):337-41.
9. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dent Clin North Am*. 2008 Jan.;52(1):61–viii.
10. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007;73(4):562-68.
11. Pels E. Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. *Wspolczesna Onkol*. 2012;16(1):12–5.
12. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2010;15(Supl. 1):1085-94.
13. Santos GDM. Estudo da severidade da mucosite oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda em hospital de referência em Natal-RN [trabalho de conclusão de curso]. Natal: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2016.
14. Pico JL, Garavito AA, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist*. 1998;3(6):446-51.
15. Macedo RAP, Morais EF, Dantas AN, Morais MLSA. Chlorhexidine to treat oral mucositis in patients with acute leukemia: systematic review. *Rev Dor São Paulo*, 2015 July/Sept.;16(3):221-6.
16. Figliolia SLC. Fatores de risco para mucosite bucal em pacientes com leucemia linfóide aguda submetidos a diferentes protocolos de tratamento [tese]. Bauru: Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo; 2006.
17. Soares AF. Avaliação clínica e microbiológica da mucosa oral de crianças com leucemia linfoblástica aguda, submetidas à ação profilática do gluconato de clorexidina a 0,12% [dissertação]. Natal: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2004.
18. Dias PP, Silva ADS, Oliveira JSA. Mortalidade infantil por leucemia linfóide nas regiões do Brasil. *Rev Bras Inov Tecnol Saúde*. 2016;6(1):11-21.
19. Pedrosa F, Lins, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev Bras Saúde Mater Infant*. 2002;2(1):63-68.
20. Colby-Grahan MF, Chordas C. The childhood leukemias. *J Pediatr Nurs*. 2003;18(2):87-95.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LLA é a neoplasia maligna mais prevalente nas crianças, sendo a QTX mandatória no seu tratamento. Esses pacientes com neoplasias hematológicas apresentam uma maior probabilidade de desenvolver MB e infecções oportunistas, devido a toxicidade dos medicamentos utilizados no seu tratamento. Baseando-se nos resultados do artigo é possível concluir que a utilização de protocolos com medicamentos estomatotóxicos, como o metotrexato, ciclofosfamida e doxorrubicina, principalmente durante a fase de consolidação da terapia antineoplásica estão relacionados à maior incidência e severidade das lesões de MB. Além disso, idade não está relacionada com uma maior incidência de MB nos pacientes oncológicos pediátricos.

Dessa forma, salientamos a importância da atuação do cirurgião-dentista, na prevenção de doenças bucais e na efetividade e prioridade no tratamento de MB antes e durante a QTX. Uma condição bucal desfavorável trará um impacto na sobrevivência do paciente, pois agrava a sua condição clínica, além de acarretar em uma menor qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

- ABRALE ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA. São Paulo, 2017. Disponível em: <<http://www.abrale.org.br/doencas/leucemia>>. Acesso em: 15 abr. 2017
- ABRAMOFF, M. M et al. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. **Photomed. lasersurg.**, Larchmont, v. 26, no. 4, p. 393–400, 2008.
- ALBUQUERQUE, R. A; MORAIS, V. L. L; SOBRAL, A. P. V. Avaliação clínica da frequência de complicações orais e sua relação com a qualidade de higiene bucal em pacientes pediátricos submetidos a tratamento antineoplásico. **Arq. Odontol.**, Belo Horizonte, v. 43, n. 2, p. 9-16, abr./jun. 2007.
- ALMEIDA, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 28, n. 1, jan./feb. 2004.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. Atlanta, 2015. Disponível em: <<https://old.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002995-pdf.pdf>>. Acesso em: out. 2016.
- ARAÚJO, S. N. et al. O paciente oncológico com mucosite oral: desafios para o cuidado de enfermagem. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 23, n. 2, p. 267-274, mar./abr. 2015.
- BAUER, D. F. V. et al. Crianças com câncer: caracterização das internações em um hospital escola público. **Semin., Ciênc. Biol. Saúde**, Londrina, v. 36, n. 1, p. 9-16, ago. 2015. Suplemento.
- BITTENCOURT, R. et al. Leucemia mielóide aguda: perfil de duas décadas do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, Santos, v. 25, n. 1, p. 17-24, 2003.
- BRAGA, P. E.; LATORRE, M. R. D. O.; CURADO, M. P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiânia (Brasil) e outros países. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 33-44, jan./fev. 2002.
- CHENG, K. K. F.; CHANG, A. M.; YUENC, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover Trial comparing two protocols of oral care. **European Journal of Cancer** New York, v. 40, p. 1208–1216, 2004.
- COSTA, J.; LIMA, R. Crianças/adolescentes em quimioterapia ambulatorial: implicações para enfermagem. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 10, n. 3, p. 321-333, mai./jun. 2002.
- CURRA, M. **Análise de fatores de risco associados à mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes oncológicos pediátricos.** 2016. 53 f. Tese (Doutorado em Odontologia, Área de concentração Patologia Bucal) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.

CURRA, M. et al., Photobiomodulation reduces oral mucositis by modulating NF-kB. **J. Biomed. Opt.**, Bellingham, v. 20, no. 12, p. 1-7, dez. 2015.

CURVO, H. R. M.; PIGNATTI, W. A.; PIGNATTI, M. G. Morbimortalidade por câncer infantojuvenil associada ao uso agrícola de agrotóxicos no Estado de Mato Grosso, Brasil. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 10-17, 2013.

DIAS, P. P.; SILVA, A. D. S.; OLIVEIRA, J. S. A. Mortalidade infantil por leucemia linfóide nas regiões do Brasil. **Rev. Bras. Inov. Tecnol. Saúde**, Rio Grande do Norte, v. 6, n. 1, p.11-21, 2016.

ELMAN, I.; SILVA, M. E. M .P. Crianças portadoras de leucemia linfóide aguda: análise dos limiares de detecção dos gostos básicos. **Rev. Bras. Cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 3, p. 297-303, 2007.

GARÓFOLO, A. et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev. Nutr.**, Campinas, v. 17, n. 4, p. 491-505, out./dez. 2004.

HAMERSCHLAK, N. Leucemia: fatores prognósticos e genética. **J. Pediatr.(Rio J.)**, Porto Alegre, v. 84, n. 4, p. 52-57, ago. 2008. Suplemento.

HERRSTEDT, J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. **Int. J. Antimicrob. Agents.**, Herlev, v. 16, no. 2, p. 161–163, out./2000.

HESPANHOL, F. et al. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Cienc. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 15, supl.1, p. 1085-1094, jun. 2010.

HESPANHOL, F. **Levantamento epidemiológico de manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia.** 2007. Dissertação (Mestrado em Periodontia) – Universidade do Grande Rio, Duque de Caxias, 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>>. Acesso em: 6 mar. 2017

INSTITUTO ONCOGUIA. **Fatores prognósticos da leucemia em crianças.** São Paulo, 2017. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/fatores-prognosticos-da-leucemia-em-criancas/3907/602/>>. Acesso em: 18 mar. 2017

KROETZ, F. M.; CZLUSNIAK, G. D. Alterações bucais e condutas terapêuticas em pacientes infanto-juvenis submetidos a tratamentos anti-neoplásicos. **Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde**, Ponta Grossa, v. 9, n. 2, p. 41-48, jun. 2003.

LALLA, R.V.; SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. Management of oral mucositis in patients with cancer. **Dent Clin North Am.**, Philadelphia, v. 52, no. 1, p. 61-viii, jan. 2008.

LEE, M. L. M. Leucemias agudas na infância. **Pediatr. Mod.**, São Paulo, v. 35, n. 8, ago. 1999.

LEITE, E. P. et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.**, Recife, v. 7, n. 4, oct./dec. 2007.

LOPES, L. D. et al. Prevenção e tratamento da mucosite em ambulatório de oncologia: uma construção coletiva. **Texto Contexto Enferm.**, Florianópolis, v. 25, n. 1, p. 1-9, abr. 2016.

MELO JÚNIOR, W. A. **Avaliação da laserterapia no tratamento odontológico de pacientes oncopediátricos imunossuprimidos por quimioterápicos.** 2015. 76 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia)-Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, 2015.

MELO JÚNIOR, W. A. **Avaliação da laserterapia no tratamento odontológico de pacientes oncopediátricos imunossuprimidos por quimioterápicos.** 2015. 76 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia)-Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, 2015.

MENDONÇA, E. F. et al. Complicações bucais da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer / Oral complications of chemotherapy and radiotherapy in cancer treatment. **Rev. ABO nac.**, São Paulo, v. 3, n. 3, p. 151-157, jun./jul. 2005.

MOUCHREK JÚNIOR, J. C. E.; TROVÃO, M. M. A. Avaliação dos índices de placa e gengival de crianças portadoras de neoplasias submetidas a tratamento antineoplásico. **Rev. Bras. Odontol.**, Rio de Janeiro, v. 67, n. 1, p.101-105, jan./jun. 2010.

PAIVA, C. I. et al. Efeitos da quimioterapia na cavidade bucal. **Discip Sci., Ser. Cienc. Saude.**, Santa Maria, v. 4, n. 1, p. 109-119, 2004.

PEDROSA, F.; LINS, M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.**, Recife, v. 2, n. 1, p. 63-68, jan./abr. 2002.

PELS, E. Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. **Contemp. Oncol. (Pozn)**, Poznań, v. 16, no. 1, p. 12–15, 2012.

PICO, J. L.; GARAVITO, A. A.; NACCACHE, P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. **Oncologist.**, Dayton, v. 3, no. 6, p. 446-451, dez. 1998.

PINTO, M. T. F. et al. Prevalência de manifestações orais em pacientes infanto-juvenis submetidos à quimioterapia. **Rev. Pesq. Saúde.**, São Luis, v. 14, n. 1, p. 45-8, 2013.

REMEDI, P. P. et al. Cuidados paliativos para adolescentes com câncer: uma revisão da literatura. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, v. 62, n. 1, p. 107-112, jan./fev. 2009.

SANDOVAL, R. L. et al. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. **J. Appl. Oral Sci.**, Bauru, v. 11, no. 4, p. 337-341, 2003.

SANTOS, P. S. S. et al. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO**, Porto Alegre, v. 57, n. 3, p. 339-344, jul./set. 2009.

SANTOS, V. I.; ANBINDER, A. L.; CAVALCANTE, A. S. R. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. **Cienc. Odontol. Bras.**, São José dos Campos, v. 6, n. 2, p. 49-57, abr./jun. 2003.

SASADA, I. N. V.; MUNERATO, M. C.; GREGIANIN, L. J. Mucosite oral em crianças com câncer – revisão de literatura. **RFO**, Passo Fundo, v. 18, n. 3, p. 345-350, 2003.

SILVA, D. B.; POVALUK, P. Epidemiologia das leucemias em crianças de um centro de referência estadual. **Arq. Catarin. Med.**, Florianópolis, v. 29, n. ¼, supl. 1, p. 3-9, 2000.

SOARES, A. F. **Avaliação clínica e microbiológica da mucosa oral de crianças com Leucemia Linfoblástica Aguda, submetidas à ação profilática do gluconato de clorexidina a 0,12%.** 2004. 99 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2004.

TABAK, D. G. Transplante de medula óssea em leucemia mielóide crônica. **Medicina**, Ribeirão Preto, n. 3, p. 232-240, jul./set. 2000.

TRUCCI, V. M.; VEECK, E. B.; MOROSOLLI, A. R. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. **Rev. Odonto Ciênc.**, Porto Alegre, v. 24, no. 3, p. 309-314, 2009.

VASCONCELOS, A. S.; COSTA, C. C.; BARBOSA, L. N. F. Do transtorno de ansiedade ao câncer. **Rev. SBPH.**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 2, p. 51-71, dez. 2008.

VOLPATO, L. E. R. et al. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, Rio de Janeiro, v. 73, n. 4, p. 562-68, jul./ago.2007.