

**Lucas Henrique Teófilo de Azevedo
Caldas**

lucasazevedoc@outlook.com

Aluno de graduação de odontologia na Faculdade Adventista da Bahia.

Rebeka Gadelha Ricarte

rebekagadelha10@gmail.com

Aluna de graduação de odontologia na Faculdade Adventista da Bahia.

Sâmia Ramos Souza e Souza

samiasouza-12@hotmail.com

Cirurgiã-dentista. Mestre em Odontologia pelo Centro de Pesquisas Odontológicas São Leopoldo Mandic (2014). Universidade Estadual de Feira de Santana- UEFS. Diretora e professora - POS - Instituto de Pós Graduação em Odontologia e Saúde.

Júlia dos Santos Vianna Néri

julianeri_@hotmail.com

Cirurgiã-dentista. Mestre em Estomatologia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Odontologia e Saúde pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Brasil. Professora da Faculdade Adventista da Bahia.

Juliana Borges de Lima Dantas

julianadantas.pos@bahiana.edu.br

Cirurgiã-dentista. Mestre em Estomatologia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA, Brasil. Professora da Faculdade Adventista da Bahia.

Faculdade Adventista da Bahia

BR 101, Km 197 – Caixa Postal 18 – Capoeiruçu - CEP:
44300-000 - Cachoeira, BA

**Revista Brasileira de Saúde Funcional
REBRASF**

ALTERAÇÕES ORAIS DA QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES INFANTOJUVENIS COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ORAL ALTERATIONS FROM CHEMOTHERAPY IN YOUNG CHILDHOOD PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOID LEUKEMIA: A LITERATURE REVIEW

RESUMO

Introdução: A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) é uma malignidade comum na infância, com representatividade próxima dos 80% entre as leucemias e trata-se do aumento do número de células linfóides imaturas nos órgãos hematopoiéticos. A quimioterapia é o método terapêutico de primeira escolha, o que torna os pacientes susceptíveis a complicações em cavidade oral. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura sobre as alterações orais secundárias ao tratamento quimioterápico em pacientes pediátricos portadores de LLA, os respectivos tratamentos e a importância da inserção do cirurgião-dentista como integrante da equipe multidisciplinar. **Materiais e métodos:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, com buscas nas seguintes bases de dados: Pubmed, SciELO e Google Acadêmico. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre os anos 2000 a 2020, redigidos em inglês, português e espanhol, que abordassem a temática proposta. Um total de 70 publicações foram selecionadas. **Resultados:** Dentre os agravos bucais em decorrência da quimioterapia, a mucosite oral, que compreende lesões inflamatórias dolorosas, encontra-se em maior evidência. Adicionalmente, a xerostomia, disfagia, disgeusia e infecções oportunistas se manifestam com frequência nesses pacientes. Tais alterações podem ou não ocorrer em associação, ocasionando complicações sistêmicas que afetam diretamente o tempo e intensidade do tratamento, além do aumento dos custos e diminuição da sobrevivência desses pacientes. **Considerações finais:** Diante do exposto, é importante que o cirurgião-dentista integre a equipe multiprofissional de cuidados ao paciente oncopediátrico, visando minimizar o impacto de tais manifestações antes, durante e após a terapia antineoplásica, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE:

Odontopediatria; Diagnóstico Oral; Quimioterapia; Leucemia Linfóide Aguda.

ABSTRACT

Introduction: Acute Lymphoid Leukemia (ALL) is a common malignancy in childhood, with representativeness close to 80% among leukemias and it is an increase in the number of immature lymphoid cells in hematopoietic organs. Chemotherapy is the therapeutic method of first choice, which makes patients susceptible to complications in the oral cavity. **Objective:** To conduct a literature review on oral changes secondary to chemotherapy treatment in pediatric patients with ALL, the respective treatments and the importance of inserting the Dental Surgeon as a member of the multidisciplinary team. **Materials and Methods:** This is a narrative review of literature, with searches in the following databases: Pubmed, SciELO and Google Scholar. The inclusion criteria were: articles published between 2000 and 2020, written in English, Portuguese and Spanish, that addressed the proposed theme. A total of 70 publications were selected. **Results:** Among the oral health problems resulting from chemotherapy, oral mucositis, which comprises painful inflammatory lesions, is in greater evidence. Additionally, xerostomia, dysphagia, dysgeusia and opportunistic infections are frequently present in these patients. Such changes may or may not occur in association, causing systemic complications that directly affect the time and intensity of treatment, in addition to increased costs and decreased survival of these patients. **Final considerations:** Given the above, it is important that the Dental Surgeon be part of the multidisciplinary care team for oncopediatric patients, aiming to minimize the impact of these manifestations before, during and after antineoplastic therapy, with the aim of improving the quality of life of these patients.

Keywords: Pediatric Dentistry. Oral diagnosis; Chemotherapy; Acute lymphoid leukemia.

INTRODUÇÃO

As leucemias representam um grupo de doenças onco-hematológicas, que ocorrem em virtude da proliferação atípica de células hematopoiéticas da medula óssea⁽¹⁻²⁾, com alterações na maturação e apoptose celular. Sua etiologia ainda permanece indefinida, todavia, geralmente se atribui à presença de infecção viral ou exposição química e radioativa. Dentre os variados tipos de câncer, a leucemia linfóide aguda (LLA) é o mais frequentemente encontrado em pacientes pediátricos⁽³⁻⁴⁾, expressando dessa forma uma malignidade comum na infância, com representatividade de 80% das leucemias^(1,3). Apesar de sua alta prevalência, sugere-se que dessas crianças acometidas pela doença, 70% podem ser curadas caso tenham tido diagnóstico precoce e tratamento especializado realizado⁽⁵⁻⁶⁾.

No câncer, as células alteradas replicam-se mais em comparação às células normais do organismo, o que provoca a substituição por essa nova população na medula e em locais extramedulares, como fígado, baço e linfonodos. Além dessas regiões, outros órgãos e locais podem ser acometidos, o que inclui a cavidade oral, que pode representar o primeiro sinal da doença, principalmente nas fases agudas do câncer^(1,2,3,7).

No que se refere ao tratamento antineoplásico para a LLA, a quimioterapia, que compreende a utilização de compostos químicos, é a primeira opção de escolha^(1,5), pois se trata de uma modalidade que apresenta alta probabilidade de destruição neoplásica. Além disso, dentre os métodos terapêuticos para o câncer, mostra um aumento considerável na sobrevivência desses pacientes⁽⁸⁾. O tratamento quimioterápico pode ocorrer associado ou não à radioterapia corpórea, em casos nos quais se faz necessário o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH)

⁽⁹⁾. Apesar de destruir as células malignas, esses compostos quimioterápicos atingem também as células regulares do organismo, principalmente aquelas pouco diferenciadas ou com alto metabolismo, causando efeitos colaterais^(2,3). Na cavidade oral, essa modalidade terapêutica é responsável por complicações agudas e tardias^(3,5,10), que ocorrem em cerca de 40% dos pacientes oncológicos⁽⁵⁾.

Os achados clínicos na cavidade oral ocasionados pelo quadro de LLA são a palidez na mucosa, hiperplasia gengival, petéquias, hemorragia gengival espontânea e linfadenopatia⁽¹⁾. Dentre os agravos à saúde do paciente oncológico em virtude do tratamento quimioterápico, pode-se destacar a mucosite oral, xerostomia, disfagia, disgeusia/hipogeusia e infecções oportunistas. Essas alterações podem ou não se manifestar em associação, o que promove complicações sistêmicas que afetam de forma direta o tempo e a intensidade do tratamento, com aumento das chances de um maior período de internamento e diminuição da sobrevida desses pacientes^(5,8). É importante que o cirurgião-dentista esteja atento às manifestações clínicas em cavidade oral que podem ser indicadores da presença de leucemia e, através do encaminhamento adequado, viabilize o diagnóstico precoce^(1,7), haja vista que, no Brasil, as estimativas constataam mais de 9.000 casos de câncer infantojuvenil por ano, sendo a segunda maior causa de mortalidade na infância⁽⁵⁾.

Alguns fatores associados à quimioterapia impactam diretamente na decorrência de problemas orais em pacientes que se encontram em tratamento oncológico. Lopes et al. (2012)⁽⁵⁾ afirmam que a idade do paciente representa um fator de impacto, pois as chances de surgimento de alterações aumentam para 90% quando a criança apresenta idade inferior a 12 anos. Além disso, uma higiene bucal satisfatória durante o tratamento antineoplásico apresenta relação direta com a diminuição de possíveis manifestações bucais. Além desses fatores, o tipo de droga, dose e frequência de administração interferem de forma direta no surgimento desses efeitos adversos⁽¹¹⁾.

Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa de literatura sobre as alterações orais decorrentes do tratamento quimioterápico em pacientes pediátricos portadores de leucemia, em especial a LLA, bem como os respectivos tratamentos e a importância da inserção do cirurgião-dentista como membro integrante da equipe multidisciplinar responsável pelo acompanhamento do paciente pediátrico onco-hematológico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, baseada no levantamento de artigos científicos sobre as principais alterações orais secundárias ao tratamento antineoplásico em pacientes pediátricos portadores de leucemia, com destaque para a LLA. Foi realizada uma busca ativa nas plataformas PubMed, Scielo e Google Acadêmico, além de sites institucionais consagrados que abordem esse tema. Adicionalmente, através de artigos pré-selecionados, foram escolhidos novos trabalhos de interesse à temática proposta, através das referências inicialmente encontradas nas bases de dados.

Para a estratégia de busca, foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos

publicados entre os anos 2000 a 2020, redigidos em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, e que abordassem as principais manifestações orais provenientes da quimioterapia em pacientes pediátricos com leucemia, em especial a LLA. Os critérios de exclusão estabelecidos foram: trabalhos provenientes de monografias, dissertações e teses, artigos que abordassem de forma exclusiva os efeitos adversos em cavidade oral do tratamento oncológico em pacientes adultos, além daqueles que não possuíssem resumo nas respectivas plataformas de busca.

Foi utilizado o cruzamento dos seguintes descritores livres e provenientes do Decs/ Mesh em português, inglês e espanhol: "Odontopediatria", "Pediatric dentistry" e "Odontología Pediátrica"; "Diagnóstico Oral", "Oral Diagnosis" e "Diagnóstico Oral"; "Quimioterapia", "Drug therapy" e "Quimioterapia"; "Leucemia linfóide aguda", "Acute lymphoid leukemia" e "leucemia linfoblástica aguda"; através da aplicação dos operadores booleanos AND e OR.

Após a aplicação dos critérios estabelecidos, 68 artigos e 2 (dois) sites institucionais foram utilizados para o presente trabalho, totalizando 70 publicações.

REVISÃO DE LITERATURA

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

Dentre as doenças onco-hematológicas, a LLA é a que mais acomete pacientes pediátricos, com 75.000 novos casos diagnosticados a cada ano, sendo sua maioria crianças de até 5 (cinco) anos de idade. Torna-se assim, uma malignidade comum da infância que atinge essa população em escala mundial, representando 80% dos casos de leucemia na infância e 33% no que se refere ao câncer infantil⁽¹²⁻¹⁴⁾.

A LLA caracteriza-se por um aumento significativo e disfuncional no número de células linfóides, que se diferenciam pelo quadro de imaturidade celular encontrado na medula óssea, bem como em outros órgãos hematopoiéticos, o que compromete a produção de todas as células sanguíneas^(13,15-16).

Como a causa ainda é desconhecida, o diagnóstico prévio da LLA é realizado através de exames sanguíneos laboratoriais. Após a realização do hemograma e da leucometria, preconiza-se a execução do mielograma, em que se realiza a coleta da amostra diretamente da medula óssea do indivíduo e atestará taxas de 20% ou mais de células imaturas, em casos positivos. A diferenciação da LLA com outras leucemias se dá através do exame de imunofenotipagem, que analisa a linhagem e maturação celular⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Em casos de LLA, são comuns o surgimento de febre, hepatoesplenomegalia, sangramento, queixas musculoesqueléticas, alargamento do mediastino e infiltração do sistema nervoso central⁽¹³⁾. Em cavidade oral, podem ser encontrados quadros de palidez na mucosa, hiperplasia gengival, petéquias, hemorragia gengival espontânea, linfadenopatia e infecções oportunistas. Portanto, é importante que o cirurgião-dentista esteja atento as possíveis manifestações clínicas

que podem ser indicadores de leucemia, e assim realizar o diagnóstico diferencial, além de saber interpretar os exames laboratoriais de rotina, para que haja o correto encaminhamento ao médico hematologista⁽¹⁾. Adicionalmente, após confirmação diagnóstica, é necessário que se suceda o condicionamento apropriado da cavidade oral do paciente, uma vez que a condição bucal do indivíduo está diretamente relacionada com as taxas de sobrevida do mesmo⁽¹⁴⁾.

MODALIDADES TERAPÊUTICAS DA LLA

Dentre as categorias de tratamento para uma neoplasia, geralmente a quimioterapia é a modalidade de primeira escolha frente ao quadro de leucemia, em especial a LLA⁽²⁰⁾. A importância do tratamento quimioterápico se encontra no aumento da probabilidade de cura dos pacientes oncológicos, tendo também uma elevada chance de sobrevida⁽⁹⁾. Acredita-se que a terapêutica para a LLA tenha um alto potencial de recuperação, desde que o tratamento seja realizado de forma precoce. Um prognóstico favorável pode chegar a ter de 98 a 99% de chances, quando realizado no estágio inicial, em que se é possível a remissão da doença antes das células se tornarem resistentes às drogas utilizadas⁽¹²⁾.

Apesar dos efeitos benéficos, estudos afirmam que aproximadamente 50% dos pacientes submetidos a essa modalidade terapêutica estão vulneráveis a impactos indesejáveis, especialmente quando utilizadas as drogas 5-fluorouracil (5-FU), bussulfano, cisplatina, doxorubicina, etoposídeo, melfalano, metotrexato (MTX), taxanos e vimblastina, tornando-se susceptíveis ao desenvolvimento de diversas complicações bucais⁽²¹⁾. Isso porque, além de interagir com as células tumorais, as células normais também ficam expostas aos efeitos^(5, 9, 20) dessas drogas. Em relação ao tema, Hespanhol et al. (2010)⁽⁸⁾, um dos sítios mais afetados é a cavidade oral, em que 50,51% dos pacientes apresentam alguma alteração nessa região. Isso acontece, pois, as drogas usadas têm maior afinidade com tecidos que apresentam altas taxas mitóticas, o que inclui as células da mucosa oral. Lopes et al. (2012)⁽⁵⁾ e Sonis (2004)⁽²²⁾ acrescentam ainda que maiores complicações estão diretamente relacionadas à idade do paciente. Crianças com menos de 12 anos apresentam maior predisposição ao surgimento de efeitos colaterais em cavidade oral devido ao fato de apresentar uma maior taxa mitótica em comparação aos adultos. Aliado a este fato, uma higiene oral insatisfatória pode predispor o desenvolvimento de infecções.

Os efeitos colaterais podem ocorrer em virtude da estomatotoxicidade direta e/ou indireta. A primeira corresponde aos efeitos diretos sobre células mitóticas da cavidade oral. A segunda, por sua vez, é uma consequência dos efeitos em células específicas, a exemplo das células constituintes da medula óssea, o que promove a mieloablação, e favorece o aparecimento de infecções e hemorragias^(7,20,23). Além dessas modificações celulares, que acabam por provocar alterações e possíveis lesões, há a imunossupressão associada, que muitas vezes agrava o quadro do paciente, com possibilidade de interrupção ou modificação do protocolo terapêutico⁽⁷⁻⁹⁾.

Quando o diagnóstico de LLA não é realizado de forma precoce ou a quimioterapia não foi capaz de regredir totalmente as células neoplásicas, pode haver a necessidade de TCTH. Nesta modalidade terapêutica, o paciente oncológico receberá novas células sanguíneas, que podem

ser provenientes de si próprio (transplante autólogo) ou de algum doador familiar, que tenha compatibilidade para moléculas codificadas pelos genes HLA idênticos (transplante alogênico). Porém, apenas 30% dos pacientes que apresentam essa indicação terapêutica têm algum aparentado doador compatível, tendo que lançar mão, muitas vezes, de doadores alternativos, o que pode ser desafiador. Os transplantes que apresentam os melhores prognósticos geralmente são realizados entre irmãos. Para a realização de qualquer modalidade de transplante, há necessidade de mieloablação inicial através do uso de quimioterápicos citotóxicos em altas doses, associado ou não à radiação corporal total, com o objetivo de absorver as novas células doadoras⁽²⁴⁻²⁶⁾.

De acordo com o exposto, para se conseguir a regressão total da leucemia, é necessária a utilização de compostos quimioterápicos, seja com o objetivo de promover a destruição das células malignas, seja visando o esgotamento medular para posterior transplante. Desta maneira, algumas das alterações em cavidade oral mais encontradas em pacientes pediátricos com LLA em decorrência da terapia antineoplásica serão descritas a seguir⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Mucosite Oral

A mucosite oral (MO) é a manifestação clínica aguda mais comum em pacientes oncopediátricos submetidos à quimioterapia citotóxica, causada pela estomatotoxicidade direta desses compostos químicos^(1,3,5,7,8,10,13,27-30). Trata-se de lesões inflamatórias na cavidade bucal, com acometimento principal da mucosa não ceratinizada, com conseqüente alteração de cor e textura, que surge, geralmente, nos primeiros dez dias após iniciar o tratamento quimioterápico⁽³¹⁾.

Essas lesões podem acometer diversos graus de severidade, que serão determinados de acordo com a profundidade de perda tecidual associado à perda de função e sintomatologia dolorosa^(1,32). Ao passo que o tratamento antineoplásico progride, é comum agravar o quadro clínico de mucosite, e por este motivo, existem diversas escalas de graduação para avaliar a severidade desta condição. Dentre as escalas mais conhecidas, destaca-se a da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽³³⁾ e do National Cancer Institute - Instituto Nacional do Câncer⁽³⁴⁾, conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1 – Escalas de graduação de MO de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽³³⁾ e Instituto Nacional do Câncer⁽³⁴⁾.

	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4	GRAU 5
ESCALA OMS	Ausência de sintomatologia	Eritema e sintomatologia dolorosa	Úlceras dolorosas, sem alteração na alimentação	Úlceras dolorosas, alimentação por ingestão de líquidos e pastas	Alimentação parenteral /enteral	–

ESCALA NCI	Mucosa íntegra	Eritema	Úlceras ou pseudomembranas irregulares	Úlceras com sangramentos a pequenos traumas	Úlceras com sangramento espontâneo e necrose	Óbito
------------	----------------	---------	--	---	--	-------

Fonte: autoria própria (Salvador, Bahia, Brasil, 2020).

Devido à sua gravidade, a manifestação de MO, além de aumentar os custos do tratamento, pode interferir de forma direta no planejamento da terapia antineoplásica, o que compromete o estado de saúde geral do indivíduo^(32,35), principalmente no que se refere a pacientes pediátricos. Isso porque o público infantojuvenil tende a apresentar maior probabilidade de manifestar efeitos citotóxicos na cavidade oral devido à rápida capacidade de renovação tecidual da região⁽²²⁾.

Desta maneira, faz-se necessário lançar mão de ferramentas que previnam sobre a MO. Dentre elas, destacam-se os cuidados básicos de higiene oral, que incluem a realização de uma boa escovação com uso de dentifrícios fluoretados, bem como o uso do fio ou fita dental, de forma a reduzir a ação da flora bacteriana patogênica existente na cavidade oral^(23,32,36); bochechos com dexametasona elixir, devido ao seu efeito anti-inflamatório⁽²⁸⁾; aplicação de laser de baixa potência (LBP) por suas propriedades analgésica, anti-inflamatória e de estímulo regenerativo^(29,32,37-38); administração de analgésicos sistêmicos⁽³²⁾ e agentes naturais, como o mel⁽³⁵⁾.

No que se refere à aplicabilidade do LBP, a literatura apresenta divergências quanto ao comprimento da onda (nm), potência (mW), densidade de energia e regime de aplicação utilizados, o que dificulta a existência de um protocolo uniformizado⁽³⁹⁾. Em pacientes pediátricos com MO quimioinduzida grau 3 e 4, a recuperação frente ao quadro clínico de mucosite ocorre quando esses pacientes readquirem a capacidade de alimentar-se por via oral⁽⁴⁰⁾, o que comprova a necessidade de manejo dessa condição, haja vista que pacientes com LLA, sob tratamento quimioterápico, demonstram maior ocorrência dessas lesões⁽²¹⁾. Apesar das divergências de protocolos, os estudos defendem a eficácia do LBP preventivo, com evidências de melhora clínica no 7º dia após uso consecutivo desse dispositivo, associado com a ausência de efeitos colaterais, além de possuir natureza não invasiva, o que evita maior desconforto aos pacientes e propicia a continuidade do tratamento antineoplásico, com redução do período de hospitalização e aumento da qualidade de vida do enfermo^(39,40).

Tratando-se do uso do mel, são necessários mais estudos para que haja unificação do protocolo a ser seguido. No entanto, as pesquisas apontam que o seu uso tópico atua de forma preventiva à MO quimioinduzida, possibilita a ocorrência de graus mais brandos, menor desconforto ao paciente, e por consequência, diminuição do déficit nutricional. Além disso, o mel apresenta capacidade de acelerar a regeneração tecidual das lesões de graus severos, com retorno à habilidade de ingestão de alimentos sólidos, o que reduz o tempo de hospitalização, infecções e custos adicionais^(35,41).

Hipossalivação e Xerostomia

Definida como a sensação de boca seca, a xerostomia pode estar acompanhada ou não da hipossalivação, que compreende a produção incompetente de saliva. Esses efeitos colaterais, quando associados à terapia quimioterápica de forma exclusiva, tendem a ser transitórios, ou seja, após finalizado o tratamento, esses efeitos tendem a regredir, sendo denominados de efeitos agudos da terapia antineoplásica^(5,42,43). As drogas quimioterápicas, por estarem em alta concentração no fluido salivar, afetam as glândulas salivares, com conseqüente dilatação, ou em alguns casos, a degeneração glandular^(3,8,43). Outro fator também importante é a hipertermia secundária, que pode contribuir para o surgimento da xerostomia, além da diminuição quantitativa e qualitativa da saliva^(3,5,20,44). Além disso, essa modificação proporciona um pH bucal mais ácido, o que altera a flora bacteriana bucal de gram-positiva para gram-negativa⁽⁴³⁾.

Alguns estudos trazem a xerostomia como a segunda manifestação bucal mais comum da quimioterapia, perdendo somente para a MO^(5,8,23,45). A presença de distúrbios em glândulas salivares em pacientes oncopediátricos expressa não apenas a sensação de boca seca e a diminuição do fluxo salivar, mas também traz consigo uma considerável angústia, visto que impacta de forma direta na nutrição, fala e deglutição, além de causar dor e contribuir para o agravamento ou surgimento de outras lesões. Isso afeta a qualidade de vida desses pacientes, pois a saliva representa um fluido orgânico fundamental para execução de funções básicas e proteção das mucosas^(4,5,20,23).

De acordo com o grau em que a disfunção se encontra, existem algumas opções de tratamento usualmente empregadas em pacientes pediátricos, que visam reestabelecer as funções, aliviar sintomas, evitar ou reabilitar possíveis conseqüências. Essas modalidades são divididas em dois grupos: endógenas ou exógenas. A primeira visa a substituição ou o aprimoramento da função das glândulas salivares, por meio de medicamentos como a pilocarpina, através da estimulação da secreção de compostos salivares. Já a segunda, implica na utilização tópica de substitutos da saliva, reestabelecendo dessa forma a sensação próxima do normal⁽⁴²⁾. O uso tópico de flúor neutro também é preconizado para a prevenção de cáries, uma vez que esses pacientes ao apresentar fluxo reduzido, aumentará a predisposição ao desenvolvimento de lesões de cárie^(28,32,43).

Além desses agentes, o uso de modalidades não medicamentosas deve ser priorizado sempre que possível, pois os pacientes já fazem uso constante de outros fármacos. Dentre esses tratamentos, encontra-se a acupuntura, estimulação elétrica leve, uso de LBP e outras técnicas que visam à estimulação e conseqüente melhoria nos sintomas⁽⁴⁶⁾. É importante aconselhar esses pacientes a ter uma maior ingestão hídrica, bem como evitar o consumo de bebidas ácidas como café, refrigerantes e chás. O uso de balas ou gomas de mascar sem açúcar são utilizados para auxiliar a estimulação glandular, visto que alguns pacientes relatam melhora⁽²⁸⁾.

O estudo de Giafferis et al. (2017)⁽⁴⁷⁾ traz a perspectiva do uso de alguns tratamentos alternativos, como a acupuntura e uso de laserterapia, que podem ser combinados com outros tratamentos visando potencializar os ganhos, de forma preventiva ou terapêutica para a xerostomia e hipossalivação em pacientes que foram submetidos ao tratamento antineoplásico. A acupuntura destaca-se por ser um tratamento que apresenta um bom custo-benefício, sendo minimamente invasiva e que gera pouco desconforto, portanto, demonstra-se benéfica para

pacientes nessa condição, pois reduz os agravos e previne a xerostomia, podendo permanecer com os benefícios por até 6 meses após o tratamento. Quanto à laserterapia de baixa potência, é usada como bioestimulador das glândulas salivares e demonstra uma queda significativa do desenvolvimento e severidade da hipossalivação.

Disfagia

Pacientes onco-hematológicos, em tratamento antileucêmico, apresentam sintomas que muitas vezes podem comprometer sua alimentação⁽⁴⁸⁾ devido ao uso de quimioterápicos⁽⁴⁹⁾. A disfagia trata-se de uma dificuldade na deglutição⁽⁵⁰⁾, seja de saliva, seja de alimentos⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Esse sintoma pode variar entre leve, moderado ou severo, além de acometer o paciente de forma isolada ou secundariamente a outros agravos⁽⁵⁴⁾, como a MO, trauma e hipossalivação^(29,55,56). Devido à influência de quimioterápicos na produção qualiquantitativa de saliva⁽⁴⁷⁾, como consequência, há a deficiência da amilase, o que acarreta na má lubrificação da mucosa orofaríngea e evolui para um quadro de sintomatologia dolorosa ao se alimentar^(48,56), com possibilidade de utilização de vias não orais para a alimentação⁽⁵⁷⁾.

Essa alteração pode acarretar quadros de déficit nutricional, o que propicia menor adesão ao tratamento antineoplásico, queda da imunidade, além de viabilizar outros agravos à saúde do paciente^(54,58). Essa somatória de efeitos colaterais, afetam diretamente a qualidade e expectativa de vida do paciente oncológico⁽⁵⁹⁾. O tratamento da disfagia tem o propósito de evitar a aspiração ou impactação alimentar, bem como diminuir a morbidade proveniente da sintomatologia já instalada. Dentre as possíveis modalidades terapêuticas, estas são realizadas pelo fonoaudiólogo através de exercícios estimuladores à musculatura e alteração na dieta por parte do nutricionista, quando necessário. Mesmo não sendo de competência do cirurgião-dentista, este, por sua vez, pode identificar os sinais e sintomas, viabilizar o diagnóstico precoce e o correto encaminhamento, que é fundamental para a resolução do quadro clínico⁽⁵¹⁾.

Disgeusia/Hipogeusia

A diminuição do paladar pode se caracterizar pela diminuição leve (hipogeusia) ou alteração dos quatro paladares (disgeusia) por período indeterminado^(5,10,60). Nos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, o maior propulsor dessa disfunção são as alterações nas glândulas salivares, com consequente xerostomia e redução qualiquantitativa do fluxo salivar e da microflora oral residente, o que altera a estrutura das papilas gustativas^(5,43) ou até mesmo citotoxicidade direta sobre elas⁽¹⁰⁾.

A redução do paladar está diretamente relacionada à redução da ingesta alimentar, o que pode agravar a condição sistêmica do indivíduo⁽⁶¹⁾. Deve-se aguardar a resposta do paciente frente

a essa alteração, pois é variável entre indivíduos e pode normalizar de forma gradativa após o término do tratamento antineoplásico. Enquanto isso, é importante prezar pelo aconselhamento nutricional com cuidados individualizados, maior ingestão de líquido e tratamentos voltados para uma melhor produção de saliva, conforme foi abordado no tópico anterior, aliado à suplementação de zinco. Vale ressaltar que, a abordagem dessas disfunções em pacientes oncopediátricos apresenta escassez na literatura, sendo a aplicação das modalidades terapêuticas voltadas para pacientes oncológicos adultos, principalmente os portadores de câncer de cabeça e pescoço^(1,10,44,62).

Infecções oportunistas

Por apresentarem imunossupressão, barreiras mucosas comprometidas e alteração na microflora bucal advinda da terapia antineoplásica, o quadro clínico desses pacientes encontra-se agravado de forma frequente por infecções, tanto de natureza fúngica, quanto bacteriana ou viral^(3,8,62,63). Dentre as infecções fúngicas oportunistas que acometem os pacientes em tratamento onco-hematológico frente à LLA, a candidíase oral apresenta maior prevalência^(3,20,62-64). Essas infecções são propiciadas principalmente, pela manifestação de fungos do gênero *Candida* na cavidade bucal desses indivíduos que, diante das alterações oriundas da quimioterapia, apresentam a manifestação clínica de candidíase pseudomembranosa, candidíase eritematosa, candidíase atrófica crônica e queilite angular. Por possuir alta incidência, a disseminação hematogênica desses patógenos podem ocasionar sepse, o que expõe o paciente ao risco aumentado de morte⁽²⁰⁾.

O protocolo de tratamento apresenta variação de acordo com a espécie de *Candida* e da gravidade que acomete o paciente. O uso de antifúngicos tópicos, como nistatina suspensão oral e miconazol gel, devem ser priorizados em pacientes oncopediátricos. Devido à alta taxa de recidiva, é necessário o prolongamento do uso da nistatina mesmo após o desaparecimento das lesões pelo prazo de 7 (sete) dias a 4 (quatro) semanas⁽⁶⁵⁾, bem como orientação, reforço e supervisão da higiene oral desses pacientes, não só como parte do tratamento, mas como prevenção da disseminação deste quadro infeccioso⁽⁶²⁾. Em casos mais graves em que requer o uso de medicamentos sistêmicos, esses podem ser realizados pela via intravenosa em ambiente hospitalar⁽⁶⁶⁾.

Dentre as infecções virais, a mais comumente encontrada, com incidência em cerca de 13,6% dos pacientes pediátricos com LLA é o herpes simples, seguida do herpes zoster^(8,45,62,67). Observa-se que lesões de herpes afetam a mucosa intrabucal ou peribucal e têm evolução com seu período clínico ativo entre 2 (dois) a 4 (quatro) dias, com o aparecimento de máculas, que evoluem para vesículas e bolhas, contendo um exsudado inflamatório seroso, que rompem e transformam-se em lesões com áreas centrais ulceradas, com variação em tamanho e número. Essas manifestações geralmente expressam dor, linfadenopatia e febre^(5,8,62,68).

O tratamento usualmente empregado para essas lesões é o uso de antivirais como aciclovir (administração tópica, oral ou venosa) ou valaciclovir (administração oral). Outro

método de tratamento que pode ser associado é a utilização do LBP na fase de ulceração, pois auxilia na diminuição da sintomatologia dolorosa, devido sua capacidade de analgesia e reparo tecidual^(8,45,62). A partir de estudo realizado, de Nunes et al. (2020)⁽²¹⁾ analisam que a resposta frente à fotobiomodulação profilática com LBP no comprimento de onda vermelho em pacientes pediátricos sob tratamento quimioterápico demonstrou ser positiva contra o advento de infecções oportunistas.

Dentre as infecções, as de origem bacteriana são as que mais preocupam, pois são capazes de afetar dentes, gengiva e mucosa. Por esse motivo, há uma necessidade de cuidados odontológicos prévios ao tratamento quimioterápico através da remoção de possíveis focos infecciosos, além de reforçar bons hábitos de higiene oral com o objetivo de evitar futuras complicações^(45, 69).

É necessário que antes de iniciar o tratamento antineoplásico, o paciente pediátrico realize uma avaliação minuciosa e adequação do meio bucal, com o propósito de eliminar ou diminuir futuros focos infecciosos^(25,32,36,62), além de utilizar fluoretos^(62,63). As principais infecções bacterianas encontradas em pacientes oncopediátricos são as doenças periodontais (gengivite e periodontite), que culminam em sangramento gengival recorrente, sendo a gengivite a alteração mais frequente nesses pacientes. Os sinais e sintomas mais comuns de infecção são: febre e desconforto doloroso. Uma vez instalada a gengivite, ela promove o aumento do risco de sangramento espontâneo, aliado ao fato de que drogas quimioterápicas induzem à queda no número de plaquetas, o que modifica a hemostasia^(5,20,62). Estudos destacam as lesões periodontais sendo uma das mais prevalentes em pacientes onco-hematológicos pediátricos^(3,70).

Martins et al. (2002)⁽²⁰⁾, em seu estudo, discutem que, em pacientes leucêmicos, mesmo depois de duas semanas após finalização do tratamento quimioterápico, é frequente a presença de *Porphyromonas gingivalis*, bactéria que, em situação de imunossupressão, demonstra-se em condições favoráveis para desenvolver bacteremias. Este quadro é comum nesses pacientes, pois existe uma redução da capacidade natural de combate da flora bacteriana normal da cavidade bucal, o que gera um desequilíbrio e facilita o surgimento de infecções. Estudos comprovam que o aparecimento dessas lesões está intimamente relacionado à qualidade da higiene bucal do paciente durante a quimioterapia^(3,5,23,62). Dessa forma, uma adequação da higiene oral é essencial na prevenção do aparecimento de lesões dessa natureza, visto que essa condição pode impulsionar um quadro hemorrágico^(5,62).

Lopes et al. (2012)⁽⁵⁾ afirmam que a maioria dos pacientes não realiza tratamento odontológico antes de iniciar o tratamento quimioterápico, o que aumenta o risco de infecções futuras, durante a mielossupressão. Corroborando com esses dados, Santos et al. (2003)⁽⁵⁴⁾, em estudo, analisam que todos os 33 pacientes não foram acompanhados por Cirurgião-dentista na equipe de tratamento multidisciplinar e somente 10 pacientes foram orientados sobre a importância em se manter uma saúde bucal satisfatória. Dessa forma, torna-se evidente a importância desse profissional na equipe multidisciplinar, para que exista uma orientação dos pacientes e responsáveis quanto às técnicas de higiene oral, remoção de possíveis focos de infecção, além de instruir no tocante à realização de visitas periódicas, que devem iniciar antes do tratamento quimioterápico e se estender durante todo o processo^(3,7,23,62).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pode-se concluir que as lesões em cavidade oral em pacientes pediátricos portadores de LLA sob tratamento quimioterápico são bastante comuns, com destaque para a MO, hipossalivação, xerostomia, disfagia, disgeusia/hipogeusia, infecções fúngicas, virais e bacterianas. Esses efeitos secundários agravam o estado geral do paciente, o que influencia de forma negativa sua qualidade de vida, aumenta os custos de tratamento, tempo de internamento e taxas de morbimortalidade.

Dessa forma, torna-se evidente a importância do Cirurgião-dentista na equipe oncológica multidisciplinar, através da atuação na prevenção, diagnóstico e tratamento dos principais efeitos adversos provenientes da terapia oncológica. Isso para seja possível promover conforto, maior adesão ao tratamento antineoplásico e melhora na qualidade de vida do paciente oncopediátrico.

REFERÊNCIAS

1. Santos VI, Anbinder AL, Cavalcante ARS. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. Sp. Cienc Odontol Bras, 2003;6(2):49-57. DOI: <https://doi.org/10.14295/bds.2003.v6i2.325>
2. Subramaniam P, Babu KLG, Nagarathna J. Oral Manifestations In Acute Lymphoblastic Leukemic Children Under Chemotherapy. J Clin Pediatr Dent, 2008;32(4):319-324. DOI: 10.17796/jcpd.32.4.0p1462t621w20477
3. Morais EF, Macedo RAP, Elias CTV, Lira JAS, Santos KS, Morais MLSA. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Braz J Otorhinolaryngol, 2014;80(1):78-85. DOI: 10.5935/1808-8694.20140015
4. Trindade AKF, Biases RCCG, Filho GG, Pereira BC, Sousa ED, Queiroga AS. Manifestações orais em pacientes pediátricos leucêmicos. Arq Odontol, 2009;45(1):22-29. Disponível em: <http://repositorio.ufes.br/bitstream/10/1660/1/MANIFESTA%C3%87%C3%95ES%20BUCAIS%20EM%20CRIAN%C3%87AS%20E%20ADOLESCENTES%20COM%20C%C3%82NCER%20EM%20TRATAMENTO%20QUIMIOTER%C3%81PICO.pdf>
5. Lopes IA, Nogueira DN, Lopes IA. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. Pesq Bras Odontoped Clin Integ, 2012;12(1):113-19. Disponível em: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/pboci/article/viewFile/1102/810>
6. Martinez MAC, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. Acta Sci Health Sci, 2002;24(3):663-670. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/2481>
7. Costa SS, Silva AM, Macedo IAB. Conhecimento de manifestações orais da leucemia e protocolo de atendimento odontológico. Rev Odontol Univ São Paulo, 2011;23(1):70-8. Disponível em: https://arquivos.cruzeirosuleducacional.edu.br/principal/old/revista_odontologia/pdf/janeiro_abril_2011/unicid_23_1_70_78.pdf
8. Hespanhol FL, Tinoco BEM, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações

buciais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Cien Saúde Colet*, 2010;15(Supl. 1):1085-1094. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700016>

9. Ribeiro ILA, Limeira RRT, Castro RD, Bonan PRF, Valença AMG. Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Res Public Health*, 2017;14:1468. doi:10.3390/ijerph14121468. DOI: 10.3390/ijerph14121468
10. Paiva MDEB, de Biase RCCG, Moraes JJC, Ângelo AR, Honorato MCTM. Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica. *Arq Odontol*, 2010;46(01):48-55. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1516-09392010000100008&script=sci_arttext
11. Inaba H, Pui C. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Metastasis Rev*, 2019;38:595-610. DOI: 10.1007/s10555-019-09834-0
12. Pedrosa F, Lins M. Leucemia linfóide aguda: uma doença curável. *Rev Bras Saude Mater Infant*, 2002;2(1):63-68. <https://doi.org/10.1590/S1519-38292002000100010>
13. Leite EP, Muniz MTC, Azevedo ACAC, Souto FR, Maia ACL, Gondim CMF, et al. Fatores prognósticos em crianças e adolescentes com leucemia linfóide aguda. *Rev Bras Saude Mater Infant*, 2007;7(4):413-421. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/gBkT8wqGjXfZxpnr7mmCLmq/?lang=pt&format=pdf>
14. Hernández TC, Cárdenas LM, Caraballoso MBG. Aumenta supervivencia en la leucemia linfóide aguda infantil. *Acta Med*, 2014;8(1):103-106. Disponível em: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/51/155>
15. Dantas GKS, Silva LTA, Passos XS, Carneiro CC. Diagnóstico diferencial da leucemia linfóide aguda em pacientes infanto-juvenis. *Rev Unin Cor*, 2015;13(2):3-18. Disponível em: <http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/1877>
16. Moreira LA, Batista SC, Silva JBM. Diagnóstico de leucemias linfóides agudas: uma revisão. *Rev Saúde Foco*, 2018;10:279-287. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/038_leucemia.pdf
17. Kebriaei P, Anastasi J, Larson RA. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2003;15:597-21. DOI: 10.1053/behav.2002.0224
18. Cavalcante MS, Santana Rosa IS, Torres F. Leucemia linfóide aguda e seus principais conceitos. *Rev Cient Fac Educ Meio Amb*, 2017;8(2):151-64. doi:10.31072/rcf.v8i2.578.
19. Farias MG, Castro SM. Diagnóstico laboratorial das leucemias linfóides agudas. *J Bras Patol Med Lab*, 2004;40(2):91-98. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000200008>
20. Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Sci Health Sci*, 2002;24(3):663-670. DOI: <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v24i0.2481>
21. Nunes LFM, de Arruda JAA, Souza AF, Silva RCC, Lanza CRM, Kakehasi F, et al. Prophylactic

photobiomodulation therapy using 660 nm diode laser for oral mucositis in paediatric patients under chemotherapy: 5-year experience from a Brazilian referral service. *Lasers Med Sci*, 2020;35(8):1857-66. doi:10.1007/s10103-020-03060-9.

22. Sonis AL, Waber DP, Sallan S, Tarbell NJ. The oral health of long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia: a comparison of three treatment modalities. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 1995;31:250-2. DOI: 10.1016/0964-1955(95)00022-a
23. Pinto MTF, Soares LG, da Silva DG, Tinoco EMB, Falabella MEV. Prevalência de manifestações orais em pacientes infanto-juvenis submetidos à quimioterapia. *Rev Pesq Saúde*, 2013;14(1):45-48. Disponível em: <http://www.periodicoseletronicos.ufma.br/index.php/revistahuufma/article/view/903>
24. Morando J, Mauad MA, Fortier SC, Piazeria FZ, Souza MP, Oliveira C, et al. Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemia aguda. Experiência de duas instituições brasileiras. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2010;32(5):350-357. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500006>
25. Lamego RM, Clementino NCD, Costa ALB, Oliveira MJM, Bittencourt H. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2010;32(2):108-115. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/ECJS-7WBJ72>
26. Meinerz C, Chagas M, Dalmolin LC, Silveira MDP, Cavalhero F, Ferreira LAP, Bazzo ML. Avaliação do percentual de compatibilidade HLA entre membros da mesma família para pacientes à espera de transplante de medula óssea em Santa Catarina, Brasil. *Rev. Bras. Hematol Hemoter*. 2008;30(5):359-362. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000500006>
27. Barbosa AM, Ribeiro DM, Teixeira ASC. Conhecimentos e práticas em saúde bucal com crianças hospitalizadas com câncer. *Cien Saude Colet*, 2010.15(Supl. 1):1113-1122. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700019>
28. Albuquerque RA de Moraes VLL de, Sobral APV. Protocolo de atendimento odontológico a pacientes oncológicos pediátricos – revisão da literatura. *Rev Odontol UNESP*, 2007;36(3):275-280. Disponível em: <https://www.revodontolunesp.com.br/article/5880180e7f8c9d0a098b4a48>
29. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level Infrared Laser Therapy in Chemotherapy-induced Oral Mucositis A Randomized Placebo-controlled Trial in Children. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009;31(1):33–37. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318192cb8e
30. Barillari ME, Goulart MN, Gomes ACP. Complicações das terapias antineoplásicas: prevenção e tratamento da mucosite oral. *Investigação*, 2015; 14(6):121-24. DOI: https://doi.org/10.26843/ro_unicidv2932017p230-236
31. Carneiro FM, da Silva LCP, Cruz RA. Manifestações bucais das leucemias agudas na infância. *Arq Bras Odontol*, 2008;4(1):40-54. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/3924/392434064015.pdf>
32. Vieira ACF, Lopes FF. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. *R Cien Med*

33. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
34. Common Toxicity Criteria Manual. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. National Cancer Institute; 1999. p. 1-31.
35. AlJaouni SK, Muhayawi MS, Hussein A, Elfiki I, Raddadi R, Muhayawi SM, et al. Effects of Honey on Oral Mucositis among Pediatric Cancer Patients Undergoing Chemo/ Radiotherapy Treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *Hindawi Evidence-based Complem Alt Med*, 2017; ;2017:5861024. doi: [dx.doi.org/10.1155/2017/5861024](https://doi.org/10.1155/2017/5861024).
36. Pinho AP, Misorelli JC, Montelli R, Longato SE. Mucosite no paciente em tratamento de câncer. *Science Health*, 2010;1(3):145-60. Disponível em: https://arquivos.cruzeirodosuleducacional.edu.br/principal/new/revista_scienceinhealth/03_set_dez_2010/science_145_60.pdf
37. Sasada INV, Munerato MC, Gregianin LJ. Mucosite oral em crianças com câncer – revisão de literatura. *RFO Passo Fundo*, 2013;18(3):345-350. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1413-40122013000300014&script=sci_arttext&tlng=pt
38. Eduardo FP, Bezinelli LM, Orsi MCE, Rodrigues M, Ribeiro MS, Hamerschlak N, et al. The influence of dental care associated with laser therapy on oral mucositis during allogeneic hematopoietic cell transplant: retrospective study. *Einstein*, 2011;9(2 Pt 1):201-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/3wnK5FvjwqMbS4xxT78F9WQ/?lang=en&format=pdf>
39. Tomažević T, Potočnik U, Cizerl D, Jazbec J. Optimization of Photobiomodulation Protocol for Chemotherapy-Induced Mucositis in Pediatric Patients. *Photobiomod Photomed Laser Surg*, 2020;38(8):466-71. doi:10.1089/photob.2019.4794
40. Gobbo M, Verzegnassi F, Ronfani L, Zanon D, Melchionda F, Bagattoni S, et al. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. *Ped Blood Cancer*, 2018;65(8):e27098. DOI: 10.1002/pbc.27098
41. Liu TM, Luo YW, Tam KW, Lin CC, Huang TW. Prophylactic and therapeutic effects of honey on radiochemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support. Care Cancer*, 2019;27(7) :2361-2370 doi:10.1007/s00520-019-04722-3.
42. Lysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J. Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. *J Mol Sci*, 2019;20(13):3199. DOI: 10.3390/ijms20133199
43. Goursand D, Borges CM, Alves KM, Nascimento AM, Winter RR, Martins LHPM, et al. Sequelas bucais em crianças submetidas à terapia antineoplásica: Causas e definição do papel do cirurgião dentista *Arq Odontol*, 2006;42(3):161-256. Disponível em: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/arquiosemodontologia/article/view/3402>

44. Rosso MLP, Neves MD, Araújo PF, Ceretta BL, Simões PW, Sônego FPF, et al. Análise da condição bucal de pacientes pediátricos e adolescentes portadores de neoplasias na instituição Casa Guido na cidade de Criciúma (SC). *Rev Odontol Univ Cid*, 2015;27(3):210-9. Disponível em: <https://publicacoes.unicid.edu.br/index.php/revistadaodontologia/article/view/251>
45. Villela MLD, Silva LCP, Santos RM. Protocolo de atendimento odontológico para crianças acometidas por leucemia linfocítica aguda. *Arq Bras Odontol*, 2014;10(2):28-34. Disponível em: <http://periodicos.pucminas.br/index.php/Arquivobrasileiroodontologia/article/view/14931>
46. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Oral Health Group Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;2013(9):CD009603. doi:10.1002/14651858.CD009603.pub3.
47. Giafferis RBL, Junior LAVS, Santos PSS Chicrala GM. Estratégias terapêuticas disponíveis para xerostomia e hipossalivação em pacientes irradiados de cabeça e pescoço: Manual para profissionais da saúde. *Rev. UNINGÁ*, 2017;54(1):45-58. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uninga/article/view/6>
48. Laffitte AM, Farias CLA, Wszolek J. Sintomas que afetam a ingestão alimentar de pacientes com linfoma em quimioterapia ambulatorial. *Mundo Saúde*, 2015;39(3):354-361. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/periodicos/mundo_saude_artigos/Sintomas_afetam_ingestao.pdf
49. Lima C, Andrade EM, Gomes AP, Geller M, Batista RS. Dietetic management in gastrointestinal complications from antimalignant chemotherapy. *Nutr Hosp*, 2012;27(1):65-75. DOI: 10.1590/S0212-16112012000100008
50. Kim JP, Kahrilas PJ. How I Approach Dysphagia. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019;21:49. doi: <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0718-1>. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0718-1>
51. Philpott H, Garg M, Tomic D, Balasubramanian S, Sweis R. Dysphagia: Thinking outside the box. *World J Gastroenterol*, 2017.14;23(38):6942-6951. doi: 10.3748/wjg.v23.i38.6942
52. Cho SY, Choung RS, Saito YA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Locke GR, et al. Prevalence and risk factors for dysphagia: a USA community study. *Neurogastroenterol Motil*, 2015;27:212-219. DOI: 10.1111/nmo.12467
53. Eslick GD, Talley NJ, Dysphagia: epidemiology, risk factors and impact on quality of life – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008;27:971-979. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03664.x
54. Santos LB, Mituuti CT, Luchesi KF. Atendimento fonoaudiológico para pacientes em cuidados paliativos com disfagia orofaríngea. *Audiol Commun. Res*, 2020;25. doi: 10.1590/2317-6431-2019-2262. <https://doi.org/10.1590/2317-6431-2019-2262>
55. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Med Bras*, 2013;59(5):467-474. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.08.003>

56. Araújo SNM, Luz MHBA, da Silva GRF, Andrade EMLR, Nunes LCC, Moura RO. O paciente oncológico com mucosite oral: desafios para o cuidado de enfermagem. *Rev Latino-Am Enferm*, 2015;23(2):267-74. DOI: 10.1590/0104-1169.0090.2551
57. Sousa KT, Ferreira GB, Santos AT, Nomelini QSS, Minussi LOA, Rezende ERMA, et al. Avaliação do estado nutricional e frequência de complicações associadas à alimentação em pacientes com paralisia cerebral tetraparética espástica. *Rev Paul Pediatr*, 2020;38. doi: 10.1590/1984-0462/2020/38/2018410
58. Inaoka C, Albuquerque C. Efetividade da intervenção fonoaudiológica na progressão da alimentação via oral em pacientes com disfagia orofaríngea pós ave. *Rev CEFAC*, 2014;16(1):187-196. <https://doi.org/10.1590/1982-0216201413112>
59. Miranda TV, Neves FMG, Costa GNR, Souza MAM. Estado nutricional e qualidade de vida de pacientes em tratamento quimioterápico. *Rev Bras Cancerol*, 2013;59(1):57-64. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_59/v01/pdf/09-estado-nutricional-e-qualidade-de-vida-de-pacientes-em-tratamento.pdf
60. Ferreira NMLA, Scarpa A, Silva DA. Quimioterapia antineoplásica e nutrição: uma relação complexa. *Rev Eletr Enf*, 2008;10(4):1026-34. DOI: <https://doi.org/10.5216/ree.v10.46780>
61. Prockmann S, Freitas AHR, Ferreira MG, Vieira FGK, Salles RK. Evaluation of diet acceptance by patients with haematological cancer during chemotherapeutic treatment. *Nutr Hosp*, 2015;32(2):779-784. Disponível em: <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v32n2/39originalcancer01.pdf>
62. Fernandes KS, Santos PSS, Junior LAVS, Wakim RCS, Bezinelli LM, Pereira WS, et al. Manifestações bucais em pacientes pediátricos onco-hematológicos. *Prat Hosp*, 2012;83:7-11. Disponível em: <http://www.cbrohi.org.br/wp-content/uploads/2016/07/PH-Manifesta%C3%A7%C3%B5es-bucais-em-pacientes-pedi%C3%A1tricos-oncohematol%C3%B3gicos-2012.pdf>
63. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez Mdel S, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén AJ. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent*, 2010;34(3):275-279. DOI: 10.17796/jcpd.34.3.y060151580h301t7
64. Aguado JM, García Rodríguez JA, Gobernado M, Mensa J, Picazo J. Profilaxis y tratamiento de las infecciones fúngicas en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimiot*, 2002;15(4):387-401. Disponível em: <https://www.yumpu.com/es/document/view/30957264/profilaxis-y-tratamiento-de-las-infecciones-fangicas-en-el-seqes>
65. Lyu XC, Zhi-min Z, Hong YH. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Design Develop Ther*, 2016;10:1161-1171. doi: 10.2147/DDDT.S100795
66. Mensa J, de la Cámara R, Carreras E, Estrella MC, Rodríguez JAG, Gobernado M, et al. Tratamiento de las infecciones fúngicas en pacientes con neoplasias hematológicas. *Med Clin (Barc)*, 2009;132(13):507-521. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.01.008
67. 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 Diseases*, 2008;8:761-766. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2008.01468.x

68. Consolaro A, Consolaro MF. Diagnóstico e tratamento do herpes simples recorrente peribucal e intrabucal na prática ortodôntica. *R Dental Press Ortodon Ortop Facial*, 2009;14(3):16-24. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dpress/a/sSw9XQ6DHqCQMJv5nFBpPLp/?format=pdf&lang=pt>
69. Welter AP, Cericato GO, Paranhos LR, Santos TML, Rigo L. Oral complications in hospitalized children during antineoplastic treatment. *J Hum Growth Dev*, 2019;29(1):93-101. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/pdf/rbcdh/v29n1/12.pdf>
70. Oliveira MC, Borges TS, Miguens Jr. SAQ, Gassen HT, Fontanella VRC. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for leukemia. *Stomatos*, 2016; 22(43):20-30. Disponível em: http://revodontobvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-44422016000200004