

Associação terapêutica no manejo da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos

Therapeutic associations on the management of chemo-induced oral mucositis in pediatric patients

Asociación terapéutica en el manejo de la mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos

Recebido: 15/07/2017
Aprovado: 11/01/2018
Publicado: 05/04/2018

Raphael Cavalcante Costa ¹
Rebecca Rhuanny Tolentino Limeira ²
Laís Guedes Alcoforado de Carvalho ³
Paulo Rogério Ferreti Bonan ⁴
Ana Maria Gondim Valença ⁵
Isabella Lima Arrais Ribeiro ⁶

O objetivo deste trabalho foi discutir casos de mucosite oral grave quimioinduzida, tratados com solução oral para bochecho associado a laserterapia de baixa potência em pacientes pediátricos oncológicos. As patologias apresentadas pelos pacientes que apresentaram a mucosite foram: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), Osteossarcoma e Tumor de Wilms. As lesões se apresentaram nos seguintes sítios anatômicos: vermelhão do lábio, mucosa labial, e língua. O tempo médio para regressão das lesões foi de $6,8 \pm 3,9$ dias. O protocolo de tratamento consistiu na utilização da solução para mucosite oral utilizada no Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa/PB. Concomitante ao uso da solução oral, iniciou-se a terapia fotodinâmica com laser de baixa potência (ECCO Fibras e Dispositivos; n/s-040401; modelo-BM0004A), calibrado para um comprimento de onda de 670 nm, potência de 40mW e densidade de energia de 4 J/cm². Todos os pacientes tiveram remissão das lesões de mucosite oral em até 14 dias após o início da intervenção terapêutica. Concluiu-se que o protocolo utilizado, com o uso da laserterapia de baixa potência aliado à solução de mucosite oral mostrou-se eficaz no tratamento da mucosite oral em pacientes pediátricos em tratamento antineoplásico.

Descritores: Serviço hospitalar de oncologia; Lasers; Estomatite.

The objective of this study was to present cases of severe oral mucositis treated with an oral mouthwash solution associated with low potency laser therapy in pediatric oncology patients. The evaluated patients with oral mucositis had acute lymphoblastic leukemia, Osteosarcoma and Wilms's tumor. The lesions presented in the following anatomical sites: vermilion of the lip, labial mucosa and tongue. The mean time for lesion regression was 6.8 ± 3.9 days. The treatment protocol consisted of an oral mouthwash solution (0.9% saline, nystatin, dexamethasone, diphenhydramine, morphine, 2% lidocaine, and vitamin B complex) and photodynamic therapy with low power laser (ECCO Fibers and Devices, n/s -040401; model -BM0004A), calibrated for a wavelength of 670 nm, power of 40mW and energy density of 4 J/cm². All the patients had remission of oral mucositis lesions within 14 days after the initiation of the therapeutic intervention. It was concluded that the protocol used with the use of low-power laser therapy combined with mouthwash solution was effective in the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing antineoplastic treatment.

Descriptors: Oncology service hospital; Lasers; Mucositis.

El objetivo de este trabajo fue discutir casos de mucositis oral grave inducida por quimioterapia, tratados con solución oral para buches, asociado a laserterapia de baja potencia en pacientes pediátricos oncológicos. Las patologías presentadas por los pacientes que presentaron la mucositis fueron: Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Osteosarcoma y Tumor de Willms. Las lesiones se presentaron en los siguientes sitios anatómicos: enrojecimiento del labio, mucosa labial y lengua. El tiempo promedio para regresión de las lesiones fue de $6,8 \pm 3,9$ días. El protocolo de tratamiento consistió en la utilización de la solución oral para mucositis utilizada en el Hospital Napoleón Laureano, João Pessoa/PB. Con el uso de la solución oral, se inició la terapia fotodinámica con láser de baja potencia (ECCO Fibras y Dispositivos, n/s -040401; modelo-BM0004A), calibrado para una longitud de onda de 670 nm, potencia de 40mW y densidad de energía de 4 J/cm². Todos los pacientes tuvieron remisión de las lesiones de mucositis oral en hasta 14 días después del inicio de la intervención terapéutica. Se concluyó que el protocolo utilizado, con el uso de la laserterapia de baja potencia aliado a la solución de mucositis oral se mostró eficaz en el tratamiento de la mucositis oral en pacientes pediátricos en tratamiento antineoplásico.

Descriptores: Servicio de oncología en hospital; Rayos láser, Mucositis.

¹ Cirurgião-Dentista. Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil. ORCID: 0000-0002-1333-5227
E-mail: raphaelcavalcante@hotmail.com.

² Fonoaudióloga. Mestranda em Ciências Odontológicas na UFPB. João Pessoa, PB, Brasil. ORCID: 0000-0001-7264-7426
E-mail: rebecca.rhuanny@hotmail.com.

³ Cirurgiã-Dentista. Mestranda em Ciências Odontológicas na UFPB, João Pessoa, PB, Brasil. ORCID: 0000-0003-2615-2582
E-mail: laisgac@gmail.com.

⁴ Cirurgião-Dentista. Doutor em Estomatopatologia. Professor da UFPB, João Pessoa, PB, Brasil. ORCID: 0000-0002-4449-4343
E-mail: pbonan@yahoo.com.

⁵ Cirurgiã-Dentista. Professora Titular do Departamento de Clínica e Odontologia Social na UFPB, João Pessoa, PB, Brasil. ORCID: 0000-0001-8460-3981
E-mail: anamvalenca@gmail.com

⁶ Cirurgiã-Dentista. Doutora em Modelos de Decisão e Saúde. Pós Doutora em Epidemiologia, João Pessoa, PB, Brasil. ORCID: 000-001-6538-6811
E-mail: isabella_arrais@yahoo.com

INTRODUÇÃO

A terapia antineoplásica é realizada pela quimioterapia, radioterapia, cirurgias e transplante de medula óssea induzidas de forma isolada ou em associação. Nas últimas décadas, os avanços científicos vem tornando a terapêutica mais resolutiva¹. Todavia, as inúmeras comorbidades decorrentes do tratamento ainda são preocupantes, dificultando o manejo e a sobrevida desses pacientes².

Na cavidade oral, as alterações mais frequentemente observadas são: mucosite oral, redução do fluxo salivar e infecções oportunistas^{2,3}. Dentre essas adversidades, a mucosite oral mostra-se como o agravo mais prevalente, afetando de 40-80% dos pacientes submetidos à quimioterapia e quase a totalidade quando expostos a radioterapia⁴.

O desenvolvimento da mucosite oral repercute em dor severa, dificuldade na fala, deglutição, mastigação e, conseqüentemente na nutrição, acarretando na interrupção do tratamento⁵.

Clinicamente, manifesta-se através de áreas ulceradas e sangrentas induzidas pela toxicidade dos quimioterápicos e/ou da radiação ionizante, de intensa sintomatologia dolorosa que compromete as funções fisiológicas, como fala, deglutição e alimentação. Além disso, essa condição predispõe a infecções locais e/ou sistêmicas que tornam o tratamento ainda mais debilitante e prolongado⁶.

Diante dessas complicações decorrentes do tratamento antineoplásico, se faz necessária uma maior atenção a essa condição. Pensando nisso, inúmeros são os protocolos de manejo da mucosite descritos na literatura⁵⁻⁷. Contudo, a grande maioria está limitada a procedimentos preventivos, sendo escassas as condutas de caráter terapêutico.

Nessa perspectiva, uma recente meta-análise da literatura evidenciou ser eficaz para o tratamento da mucosite oral a utilização da laserterapia de baixa potência e de soluções para bochecho à base de antimicrobianos⁸. Portanto, mostra-se estratégico associar essas medidas visando

potencializar os resultados frente ao tratamento da mucosite oral.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi discutir casos de mucosite oral grave quimioinduzida, tratados com solução oral para bochecho associada a laserterapia de baixa potência em pacientes pediátricos oncológicos.

MÉTODOS

Esta série de casos contém o relato de 10 casos de pacientes pediátricos oncológicos que foram assistidos durante os seus tratamentos oncológicos pela equipe de Odontologia em um hospital de referência para o tratamento do câncer na Paraíba, o Hospital Napoleão Laureano, entre os anos de 2013 e 2017.

O acompanhamento dos pacientes, bem como o registro das informações e imagens foi possível após aprovação pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde, com o protocolo de nº. CAAE: 12922113.8.0000.5188.

Os pacientes foram acompanhados durante todo o período de tratamento e a classificação da mucosite oral grave (MOG) deu-se por meio do índice *Oral Assessment Guide* (OAG) modificado⁹, um guia de avaliação oral utilizado mundialmente para o acompanhamento e mensuração da mucosite em pacientes oncológicos.

RESULTADOS

A distribuição dos pacientes assistidos nesse estudo pode ser observada no Quadro 1 e as condições clínicas tratadas pela equipe de Odontologia na Figura 1.

Para todos os casos expostos no Quadro 1, instituiu-se o protocolo de tratamento para lesões de mucosite oral empregado pela Odontologia do setor pediátrico do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa-PB.

O protocolo consiste no uso de solução oral quatro vezes por dia (de 8 em 8 horas), em bochechos de 30 segundos com 10mL da solução, manipulada no próprio hospital e distribuída diariamente (Figura 2). Os componentes, dosagens e mecanismos de ação dos fármacos estão descritos no Quadro 2.

Quadro 1. Pacientes pediátricos oncológicos com mucosite oral grave tratados pelo protocolo de tratamento em Odontologia do hospital de referência. (2013-2017). João Pessoa, 2017.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Diagnóstico	Protocolo de tratamento	Sítio da MOG	Tempo de remissão (dias)
1	Feminino	4	Osteossarcoma	GCBT/GLATO	Vermelhão do lábio	7
2	Masculino	3	Osteossarcoma	GCBT/GLATO	Mucosa Labial	8
3	Masculino	8	LLA	GBTLI - LLA/99	Língua	6
4	Feminino	12	LLA	GBTLI - LLA/99	Vermelhão do lábio	12
5	Masculino	5	LLA	GBTLI - LLA/99	Mucosa labial, língua e vermelhão do lábio	14
6	Feminino	19	Osteossarcoma	GCBT/GLATO	Mucosa Labial	5
7	Feminino	14	Tumor de Wilms	NWTS	Vermelhão do lábio	7
8	Masculino	8	LLA	GBTLI - LLA/99	Mucosa Labial	4
9	Masculino	12	LMA	BFM/LMA 98	Mucosa Labial	3
10	Masculino	4	LLA	GBTLI - LLA/99	Vermelhão do lábio	7

Fonte: Odontologia. Setor de Pediatria. Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa/PB.

Legenda: LLA (Leucemia Linfoblástica Aguda); GCBT/GLATO (Protocolo do Grupo Latinoamericano de Tratamento do Osteossarcoma); GBTLI - LLA/99 (Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infância); NWTS (Protocolo do National Wilms Tumor Study Group); BFM/LMA 98 (Protocolo do Grupo Europeu Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) para o tratamento da Leucemia Mielóide Aguda (LMA) da criança e do adolescente até 15 anos de idade).

Figura 1. Paciente pediátrico diagnosticado com mucosite oral grave pelo índice OAG. João Pessoa, 2017.



Fonte: Odontologia. Setor de Pediatria. Hospital Napoleão Laureano.

Quadro 2. Descrição farmacológica da solução para o tratamento da mucosite oral grave. Hospital Napoleão Laureano, 2017.

Componente	Quantidade	Ação
Nistatina	20ml	Antifúngica
Decadron (Dexametasona)	2mg/ml; ampola de 1mL	Anti-inflamatória
Morfina	10mg/ml; ampola de 1mL	Analgésica
Difenidramina	50mg/ml; ampola de 1mL	Antialérgica
Lidocaína 2%	10ml	Anestésica (local)
Complexo B	1 ampola de 1mL	Adjuvante no reparo tecidual
Soro Fisiológico 0,9%	250ml	Excipiente

Fonte: Odontologia. Setor de Pediatria. Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa/PB.

Concomitante ao uso da solução oral, em todos os casos, iniciou-se a terapia fotodinâmica com laser de baixa potência (ECCO Fibras e Dispositivos; n/s -040401; modelo - BM0004A), calibrado para um

comprimento de onda de 670 nm, em uma potência de 40mW e uma dose de energia de 4J/cm², aplicada de forma pontual por 30 segundos, diariamente, até que se observasse a remissão das lesões (Figura 2).

Figura 2. Manejo terapêutico dos pacientes oncopediátricos (bochechos com a solução de mucosites oral e laserterapia de baixa potência). Laserterapia de baixa potência (A/B) associado a solução para bochecho (C/D). João Pessoa, 2017.



Fonte: Odontologia. Setor de Pediatria. Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa/PB.

Também foram feitas orientações de higiene oral a cada consulta aos pacientes. A remissão das lesões variou de 3 a 14 dias após o início do protocolo. Após esse período, os

pacientes acompanhados já conseguiram se alimentar normalmente tendo em vista a cicatrização e a remissão completa das lesões (Figura 3).

Figura 3. Paciente pediátrico após tratamento da MOG com solução oral e laserterapia. João Pessoa, 2017.



Fonte: Odontologia. Setor de Pediatria. Hospital Napoleão Laureano.

DISCUSSÃO

Este estudo apresenta uma série de 10 casos clínicos de pacientes oncológicos pediátricos, demonstrando os efeitos positivos para o curso das mucosites orais, especialmente os casos graves, em que a associação terapêutica de uma solução oral e do uso do laser de baixa potência se mostram eficazes na resolução de lesões orais induzidas pela quimioterapia.

A ocorrência da mucosite oral em crianças e adolescentes é ainda mais preocupante do que nos adultos, por

apresentar uma maior severidade nesses indivíduos¹⁰.

Vários fatores contribuem para isso, sendo a imaturidade dos tecidos, a constante renovação celular, a microbiota oral em formação, o comprometimento dos sistemas de defesa, e as injúrias locais, os principais aspectos dessa maior agressividade¹⁰.

O quadro de MOG pode avançar devido à negligência com a saúde bucal, que pode ocorrer em pacientes internados, onde há uma alteração na rotina aliada ao estresse causado pelo tratamento¹¹.

O cuidado odontológico aos pacientes pediátricos no tratamento do câncer é fundamental na promoção, prevenção, e para intervenções que possibilitem melhorias na saúde bucal. A equipe odontológica inserida no setor de tratamento oncológico emerge como um dos principais aliados no sucesso do tratamento; tendo em vista que a cavidade oral pode ser uma potencial via de acesso às infecções⁶.

O cirurgião-dentista, como membro integrante da equipe multiprofissional, permite ao paciente pediátrico oncológico a manutenção e garantia da saúde bucal, proporcionando condições favoráveis à nutrição, e conseqüentemente a uma melhor qualidade de vida do paciente durante o seu tratamento, com menores chances de interrupção na quimioterapia e maiores chances de cura para o paciente.

O tempo médio, neste estudo, para ocorrência da mucosite oral, a partir do momento inicial da quimioterapia, foi de $6,8 \pm 3,9$ dias. Um estudo mostrou que após a realização do tratamento com a laserterapia de baixa potência associada à utilização da solução de mucosite oral, o quadro apresenta melhora com aproximadamente 9 dias¹², corroborando os achados aqui apresentados.

O protocolo de tratamento para as lesões de mucosite oral grave utilizado no setor de pediatria do Hospital Napoleão Laureano inclui a utilização diária (4x/dia) de bochecho com 10ml de uma solução para mucosite formulada com: Soro Fisiológico, Nistatina, Decadron, Difenidramina, Morfina, Lidocaína 2% e Complexo B, manipulada no próprio hospital, diariamente e a aplicação de laser de baixa potência calibrado para um comprimento de onda de 670nm, uma potência de 40-60mW e uma dose de 4J/cm², aplicada de forma pontual por 30 segundos nas regiões avermelhadas e ulceradas com ou sem pseudomembrana¹³.

A nistatina é um importante componente da solução, visto que apresenta eficácia no tratamento de infecções fúngicas como a candidíase. Quando esta agrava a mucosite, o bochecho com nistatina é recomendado com o intuito de prevenir a evolução do quadro¹⁴.

Outra opção para o seu uso na área da odontologia hospitalar é iniciá-lo concomitante ao início da terapia antineoplásica, pois a utilização de antifúngicos diminui a incidência de ulcerações, limitando a mucosite a áreas de eritema¹⁵. Esse fato deve ser levado em consideração na elaboração de protocolos hospitalares, por ser possível utilizá-la de maneira profilática, não apenas no período de instalação da doença.

O decadron (dexametasona) é um corticosteróide que exerce sua função em praticamente todas as fases do processo inflamatório, ou seja, o uso do dexametasona visa o tratamento das ulcerações e inflamações da mucosa, impedindo a progressão da resposta inflamatória e a destruição tecidual¹⁶, justificando a sua presença na solução oral para o tratamento de MOG.

Estudos recentes mostraram outras substâncias que podem ser utilizadas no tratamento para a MOG, como o estimulante de colônias de granulócitos humanos recombinantes e a apigenina, ambos com maior eficácia quando comparados à dexametasona^{17,18}. Ainda, estudos com terapêuticas para o manejo da mucosite oral, em especial a forma grave, têm tido grande aceitabilidade, visto que é uma área onde o conhecimento ainda é limitado, o que pode auxiliar na criação de um protocolo universal.

A utilização da morfina no tratamento de MOG é justificada por sua capacidade analgésica extremamente eficaz. No entanto, possui o gosto desagradável, sendo esta a principal dificuldade que existe na execução da posologia ideal (4x/dia), o que pode acarretar num maior período de tempo para remissão do quadro.

Sendo assim, enfatiza-se a realização de pesquisas que visem a diminuição da concentração de morfina ou sua substituição por outros componentes que causem menos efeitos colaterais, facilitando assim o uso da solução. Como exemplo, pode ser citada a melatonina, descrita recentemente¹⁹.

Os sintomas causados nos casos de MOG repercutem na qualidade de vida dos pacientes, acarretando no uso de anestésicos

locais e analgésicos de ação central como a morfina²⁰.

A lidocaína bloqueia a iniciação e condução do impulso nervoso, diminuindo a permeabilidade da membrana neuronal para os íons sódio. As soluções contendo lidocaína podem ser utilizadas isoladas ou em combinação. Ou seja, a anestesia tópica é uma escolha óbvia para uma ação paliativa da dor pela mucosite, com mínimas consequências sistêmicas, e possuindo ótima resposta quando associada à Difenidramina²¹. Os agentes mais utilizados são a lidocaína e a benzocaína²².

A utilização dos complexos vitamínicos A, B e E apresenta importante redução no grau e no alívio dos sintomas da mucosite, fato que pode estar associado à ação anti-inflamatória da substância^{23,24}, corroborando assim com este estudo, o qual apresenta na formulação da solução oral o fármaco complexo B que possui ação adjuvante no reparo tecidual da mucosite oral grave.

Com isso, os componentes presentes no protocolo farmacológico da solução oral para o tratamento da mucosite apresentam resultados terapêuticos eficazes, como as ações analgésicas, antiinflamatórias, antiedematosas e cicatrizantes. A ação desses fármacos permite melhorar a qualidade vida dos pacientes oncológicos, com aumento da taxa de sobrevida²⁵.

De acordo com os achados do presente estudo, a laserterapia foi efetiva no combate às lesões de mucosite, independente do tipo de neoplasia e tratamento realizado. Estudos sugerem o uso da laserterapia profilática, no entanto, ainda não existe consenso^{5,26,27}.

Por não existir efetividade comprovada, a laserterapia profilática não é realizada no HNL. Um estudo²⁶ observou que a laserterapia possui efeito profilático em MO grau>3 (mucosite oral grave), quando comparada aos pacientes que não receberam a terapia.

No entanto, enfatiza-se a necessidade na realização de estudos com maior tamanho amostral. Além disso, diversos protocolos existem, sendo necessários estudos que estabeleçam um protocolo universal para se definir a dose, o tempo de aplicação, os

números de sessões de laser e métodos utilizados^{4,6}.

No entanto, é adequada a dose no comprimento de onda, que se encontra entre 660nm e 670nm, e a potência, entre 40 e 60 Mw, com uma dosagem de energia entre 2 e 7 J/cm^{2,26}.

CONCLUSÃO

Baseado nos casos acompanhados e registrados no presente estudo, conclui-se que o protocolo utilizado, com o uso da laserterapia de baixa potência aliada à solução oral, se mostrou efetivo no tratamento da mucosite oral grave em pacientes pediátricos em tratamento antineoplásico.

REFERÊNCIAS

1. Grabois MF, Oliveira EX, Carvalho MS. Access to pediatric cancer care in Brazil: mapping origin-destination flows. *Rev Saúde Pública*. 2013; 47(2):368-78.
2. 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.
3. Velten DB, Zandonade E, Miotto MHMB. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*. 2017; 17(1):49.
4. Campos MIDC, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJV. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2014; 2(3):337-40.
5. Lima AG, Villar RC, Castro G, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 82(1):270-5.
6. Cheng KK-F, Leung S, Liang RH, Tai JW, Yeung RM, Thompson DR. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Support care cancer*. 2010; 18(11):1477-85.
7. Rodrigues GH, Jaguar GC, Alves FA, Guollo A, Camandoni VO, Damascena AS, et al.

- Variability of high-dose melphalan exposure on oral mucositis in patients undergoing prophylactic low-level laser therapy. *Lasers Med Sci.* 2017; 32(5):1089-95.
8. Carneiro-Neto C, Moura LB, Menezes JDS, et al. Estadiamento TNM para o tratamento de câncer bucal. *Rev Odontol (ATO).* 2016; 16(3):100-8.
9. Cheng KK, Chang AM, Yuen M. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer.* 2004; 40(8):1208-16.
10. Lopes IA, Nogueira DN, Lopes IA. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. *Pesqui Bras Odontopediatria Clin Integr.* 2012; 12(1):113-9.
11. Sung L, Yanofsky R, Klaassen RJ, Dix D, Pritchard S, Winick N, et al. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer.* 2011; 128(5):1213-20.
12. Mendonça MA, Araújo MD, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, et al. Oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: evaluation of microbiological and hematological factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015; 32(5):322-30.
13. Ribeiro ILA, Valença AMG, Bonan PRF. Treatment of severe oral mucositis in a pediatric patient undergoing chemotherapy. *Rev Gaúcha Odontol.* 2015; 63(4):467-71.
14. Júnior OR, Borba AM, Júnior JG. Prevenção e tratamento da mucosite bucal: o papel fundamental do cirurgião-dentista-revisão. *Arch Oral Res.* 2010; 6(1):57-62.
15. Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, et al. Mucositis in irradiated cancer patients: effects of an antiseptic mouthrinse. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010; 15(5):e732-8.
16. Peres P, Queiroz A, Moreira M, Faquim J, Ferrari M. Pediatric dentistry applied to childhood cancer-clinical manifestations and protocol service. *J Manage Prim Health Care.* 2013; 4(3):191-9.
17. Liang G, Du W, Ke Q, Huang B, Yang J. The effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor mouthwash on radiotherapy-induced oral mucositis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26(3):409.
18. Molina Prats P, Gómez Garcia F, Martínez Diaz F, Amaral Mendes R, Lopez-Jornet P. The therapeutic effects of apigenin and dexamethasone on 5-fluorouracil-induced oral mucositis—a pilot study using a Syrian hamster model. *J Oral Pathol Med.* 2017; 46(2):142-7.
19. Onseong K, Johns NP, Khuayjarernpanishk T, Subongkot S, Priprem A, Hurst C, et al. Beneficial effects of adjuvant melatonin in minimizing oral mucositis complications in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *J Altern Complement Med.* 2017; 23(12):957-63.
20. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 32(1):27-37.
21. Madden Kirk L, Brown SD, Luu Y, Ogle A, Huffman J, Lewis PO. Beyond-use dating of lidocaine alone and in two" magic mouthwash" preparations. *Am J Health System Pharm.* 2017; 74(9):e202-210.
22. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer.* 2006; 14(6):528-32.
23. Bonan P, Lopes M, Alves F, Almeida O. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Rev Bras Cancerol.* 2005; 51(3):235-42.
24. Cardoso MdFA, Novikoff S, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol bras.* 2005; 38(2):107-15.
25. Carneiro TV, Ribeiro ILA, Alves CV, Bonan PRF, Neto EdAL, Valença AMG. Factors associated with health-related quality of life among children with cancer from the standpoint of patients and caregivers. *J Public Health.* 2017; 25(4): 371-7.
26. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laserterapia no controle da mucosite

oral: um estudo de metanálise. Rev Assoc Méd Bras. 2013; 59(5):467-74.

27. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. PLoS one. 2014; 9(9):e107418.

CONTRIBUIÇÕES

Raphael Cavalcante Costa, Rebecca Rhuanny Tolentino Limeira e Laís Guedes Alcoforado de Carvalho contribuíram na concepção, delineamento, coleta de dados e redação. **Paulo Rogério Ferreti Bonan, Ana Maria Gondim Valença e Isabella Lima Arrais Ribeiro** atuaram na concepção, delineamento, orientação, supervisão da coleta de dados e redação.

Como citar este artigo (Vancouver)

Costa RC, Limeira RRT, Carvalho LGA, Bonan PRF, Valença AMG, Ribeiro ILA. Associação terapêutica no manejo da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos. REFACS [Internet]. 2018 [citado em *inserir dia, mês e ano de acesso*];6(2):256-263. Disponível em: *inserir link de acesso*. DOI: *inserir link do DOI*.

Como citar este artigo (ABNT)

COSTA, R. C. et al. Associação terapêutica no manejo da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos. REFACS, Uberaba, MG, v. 6, n. 2, p. 256-263, 2018. Disponível em: <*inserir link de acesso*>. Acesso em: *inserir dia, mês e ano de acesso*. DOI: *inserir link do DOI*.

Como citar este artigo (APA)

Costa, R. C.; Limeira, R. R. T.; Carvalho, L. G. A.; Bonan, P. R. F.; Valença, A. M. G. & Ribeiro, I. L. A. (2018). Associação terapêutica no manejo da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos. REFACS, 6(2), 256-263. Recuperado em: *inserir dia, mês e ano de acesso de inserir link de acesso*. DOI: *inserir link do DOI*.