

MUCOSITE ORAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS

AUTORES

Luana Ferreira PEREIRA

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Juliana ARID

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A mucosite oral é uma complicação comum em pacientes pediátricos submetidos a tratamento oncológico. Esta condição dolorosa é caracterizada por inflamação e ulceração da mucosa oral, resultando em sintomas como dor intensa, dificuldade para se alimentar e aumento do risco de infecções oportunistas. O objetivo da presente revisão bibliográfica foi investigar a incidência, fatores de risco, impacto na qualidade de vida e estratégias de prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a tratamento oncológico. Diversos fatores de risco específicos aumentam a probabilidade de desenvolvimento de mucosite em pacientes pediátricos. Crianças possuem um epitélio oral de rápida renovação, tornando-o mais vulnerável aos efeitos citotóxicos dos tratamentos oncológicos. Fatores como o tipo de tratamento e a vulnerabilidade dos pacientes jovens aumentam tanto a incidência quanto a severidade da condição. Os sinais e sintomas iniciais incluem eritema e edema na mucosa oral. O paciente relata sintomas de ardência e desconforto, que precedem a formação de lesões ulcerativas. Conclui-se no presente trabalho que a mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos é uma complicação comum e grave. Além de causar dor intensa, a mucosite compromete a qualidade de vida ao limitar a ingestão alimentar e aumentar o risco de infecções. Para prevenir e manejar a mucosite, esta revisão evidenciou a importância das intervenções odontológicas antes e durante o tratamento oncológico. Os sinais e sintomas iniciais da mucosite oral geralmente incluem eritema e edema na mucosa oral. O paciente pode relatar sintomas de ardência e desconforto, que frequentemente precedem formação de lesões ulcerativas.

PALAVRAS - CHAVE

Câncer; Mucosa Oral; Odontologia; Oncologia; Quimioterapia

1. INTRODUÇÃO

Câncer é uma condição patológica caracterizada pelo crescimento descontrolado e anormal de células, que se agrupam e levam a formação de tumores, podendo invadir tecidos circundantes e se disseminar para outras partes do corpo, interferindo no funcionamento normal dos órgãos afetados (BRAY et al., 2018). A população infantil apresenta uma notável capacidade proliferativa das células, o que também inclui as cancerosas, um fator que contribui para a natureza agressiva das neoplasias em crianças de 0 a 14 anos. Entre os tipos mais prevalentes de câncer infantil estão as leucemias, as neoplasias cerebrais, os linfomas e os tumores sólidos, como o neuroblastoma e os tumores de Wilms (STELIAROVA-FOUCHER et al., 2017).

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no período de 2020 a 2023, o Brasil registrou 7.930 novos casos de câncer em crianças e adolescentes, refletindo um risco estimado de 134,81 por milhão de indivíduos nessa faixa (INCA, 2019). Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é a segunda causa de morte mais prevalente em crianças em países desenvolvidos, depois dos acidentes, e a terceira causa de morte mais comum em países em desenvolvimento (OMS, 2020).

No Brasil, o câncer infantil é uma preocupação significativa em saúde pública. A leucemia é o tipo mais comum de câncer em crianças brasileiras, representando cerca de 30% dos casos, seguido por tumores do sistema nervoso central e linfomas. Estima-se que aproximadamente 12 crianças morrem a cada dia devido ao câncer no país, e a maioria desses óbitos ocorre em crianças de famílias com menor poder aquisitivo e acesso limitado aos serviços de saúde (BARROS, 2020).

De acordo com Santos (2022), identificar o câncer em crianças representa um obstáculo significativo para profissionais da saúde, incluindo pediatras e cirurgiões-dentistas, devido à diversidade de sinais e sintomas que podem ser inespecíficos, tornando o diagnóstico desafiador. É crucial que esses profissionais estejam cientes das manifestações clínicas do câncer infantil para facilitar a detecção precoce e encaminhamento para avaliação especializada.

As estratégias terapêuticas empregadas no tratamento do câncer abrangem uma variedade de modalidades, incluindo cirurgia, quimioterapia, radioterapia e, no caso das leucemias, transplante de medula óssea. Comumente, essas abordagens são combinadas para maximizar a eficácia do tratamento, e a seleção de cada uma delas, assim como sua sequência, frequência e duração, é determinada por uma série de variáveis, tais como o tipo de câncer, a localização do tumor, o estágio da doença, características individuais do paciente e considerações sobre qualidade de vida. Essa abordagem multidisciplinar visa otimizar os resultados terapêuticos e minimizar os efeitos adversos (GOMES et al., 2023).

A quimioterapia (QT) é uma parte fundamental do tratamento do câncer em crianças, mas está associada a uma série de efeitos colaterais que podem impactar significativamente sua qualidade de vida. Estes incluem náuseas e vômitos, fadiga, perda de apetite, queda de cabelo, anemia, neuropatia periférica, mucosite e susceptibilidade aumentada a infecções. O manejo eficaz dos efeitos colaterais da quimioterapia é essencial para minimizar o desconforto e garantir a adesão ao tratamento, contribuindo para melhores resultados clínicos em crianças com câncer (HOWARD et al., 2016).

A mucosite oral, em particular, é uma complicação comum em pacientes pediátricos submetidos a tratamento oncológico, especialmente aqueles que recebem quimioterapia e radioterapia. Esta condição dolorosa é caracterizada por inflamação e ulceração da mucosa oral, resultando em sintomas como dor intensa, dificuldade para se alimentar e aumento do risco de infecções oportunistas (SONIS, 2019). Essa complicação pode ter um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e pode levar a interrupções no tratamento, afetando

adversamente os resultados clínicos, sendo a prevenção e o manejo eficaz da mucosite oral de extrema importância na gestão do cuidado desses pacientes (LALLA et al., 2014).

A abordagem do manejo da mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos envolve uma variedade de intervenções, incluindo o uso de agentes tópicos, analgésicos, anti-inflamatórios e antimicrobianos, bem como medidas de cuidados bucais adequados (PIRES et al., 2020). Estratégias de prevenção, como a administração de agentes mucoprotetores antes do início do tratamento antineoplásico, também têm se mostrado eficazes na redução da incidência e gravidade da mucosite oral em crianças com câncer. A abordagem multidisciplinar, envolvendo médicos pediatras, oncologistas, dentistas e enfermeiros, é essencial para garantir um manejo abrangente e personalizado da mucosite oral em pacientes pediátricos com câncer (SPIELBERGER et al., 2016).

Além dos efeitos imediatos, como dor intensa e dificuldade para se alimentar, a mucosite oral pode também ter impactos a longo prazo, incluindo complicações nutricionais e psicossociais. A mucosite oral pode afetar negativamente a ingestão alimentar e o estado nutricional desses pacientes, podendo levar a uma piora do prognóstico e da tolerância ao tratamento (SCULLY & SONIS, 2020).

Além disso, a mucosite oral pode ter implicações psicossociais significativas para pacientes pediátricos e suas famílias, contribuindo para o estresse emocional e a diminuição da qualidade de vida durante o tratamento do câncer. A dor associada à mucosite oral pode causar ansiedade e angústia nas crianças, além de gerar preocupações adicionais para os cuidadores em relação à capacidade de alimentação e conforto dos pacientes (HARRIS et al., 2018).

O conhecimento sobre as principais estratégias eficazes de prevenção e manejo da mucosite oral são essenciais para melhorar o bem-estar global e o resultado do tratamento desses pacientes pediátricos com câncer, assim como entender seu prognóstico e seguir as condutas adequadas para o seu tratamento. Neste sentido, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica com o intuito de investigar a incidência, fatores de risco, impacto na qualidade de vida e estratégias de prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a tratamento oncológico.

Busca-se compreender as implicações psicossociais dessa condição tanto para as crianças quanto para suas famílias, visando contribuir para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e intervenções de suporte mais adequadas para melhorar o bem-estar e o resultado do tratamento desses pacientes

2. METODOLOGIA

A metodologia empregada neste trabalho consistiu em uma pesquisa bibliográfica, utilizando artigos de revistas e livros físicos e digitais, com o objetivo de realizar um estudo sobre a mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos. Foram selecionados vários artigos, com ênfase nos mais recentes (dos últimos dez anos), a fim de obter informações atualizadas sobre o tema. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos incluíram: artigos originais, revisões, dissertações de mestrados e teses de doutorados publicados no período de 2014 a 2024, que abordassem o assunto em questão. Também foram consideradas obras literárias relevantes e reconhecidas cientificamente.

As plataformas digitais mais utilizadas para a obtenção de dados foram o Google Acadêmico, a Scientific Electronic Library (SciELO), o PubMed, além de jornais e livros. As palavras-chave utilizadas nas pesquisas incluíram: mucosite oral; pediátrica; terapia antineoplásica; neutropenia febril; cuidados bucais; medicina paliativa pediátrica; fator de crescimento epidérmico; prevenção de mucosite oral, protocolos de quimioterapia; laserterapia

oral; atenção odontológica pediátrica; protocolos de avaliação clínica; imunossupressão pediátrica; terapia fotodinâmica; agentes mucoprotetores; avaliação da qualidade de vida pediátrica, entre outros.

Este estudo adotou uma abordagem qualitativa, entre outras questões, devido à sua profundidade e abrangência. Isso significa que foram valorizadas as evidências obtidas e trianguladas através de múltiplas fontes, observações e análise de documentos, permitindo acesso a detalhes relevantes que dificilmente seriam alcançados com uma abordagem quantitativa.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Definição e classificação da mucosite oral

A mucosite oral é uma complicação inflamatória severa da mucosa oral, frequentemente observada em pacientes oncológicos submetidos a regimes de quimioterapia mielossupressora e radioterapia em áreas que incluem a cavidade oral, especialmente em neoplasias de cabeça e pescoço (PIRES et al., 2020).

O dano citotóxico afeta as células basais do epitélio, que possuem alta taxa de divisão, levando à desestruturação desse tecido, formação de feridas e comprometimento da barreira protetora da mucosa. Esse processo patológico é exacerbado por uma resposta inflamatória mediada por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucinas (IL-1, IL-6), o que intensifica a apoptose celular, favorece a colonização por patógenos oportunistas e prolonga a cicatrização, impactando negativamente na recuperação clínica do paciente (SANTOS, 2022).

A mucosite oral é classificada em diferentes graus de severidade conforme escalas estabelecidas por organizações como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o National Cancer Institute (NCI), fornecendo critérios padronizados para avaliação clínica. A classificação da mucosite pela OMS utiliza uma escala de 0 a 4: o grau 1 é caracterizado por eritema leve sem ulceração, o grau 2 envolve ulcerações dolorosas que permitem a ingestão de alimentos sólidos com dificuldade, o grau 3 é marcado por ulcerações extensas que impedem a ingestão de alimentos sólidos, exigindo dieta líquida, e o grau 4 caracteriza-se por ulcerações graves e dor extrema, exigindo nutrição parenteral. Essas classificações são fundamentais para a gestão terapêutica e definição de intervenções paliativas, otimizando o tratamento dos sintomas e mitigando complicações associadas à mucosite (SOARES, 2024).

Adicionalmente, outras escalas de avaliação, como a escala de mucosite oral do NCI, oferecem uma visão mais detalhada das manifestações clínicas, incluindo a gravidade da dor e o impacto na capacidade funcional. A classificação também pode incluir a presença de infecções secundárias e a necessidade de suporte nutricional, proporcionando uma abordagem mais abrangente para o manejo da mucosite. A utilização dessas escalas permite uma monitorização mais precisa da progressão da mucosite e a eficácia das intervenções, facilitando ajustes terapêuticos em tempo real (DANTAS et al., 2024).

A pesquisa contínua busca aprimorar essas classificações e desenvolver novos sistemas de avaliação que possam integrar informações sobre a qualidade de vida dos pacientes e o impacto das terapias no manejo da mucosite. Novas abordagens incluem a integração de tecnologias de imagem e biomarcadores para uma avaliação mais objetiva e personalizada da mucosite oral. Essas inovações visam melhorar a detecção precoce, a monitorização da progressão da doença e a eficácia dos tratamentos, contribuindo para uma gestão mais eficaz e adaptada às necessidades individuais dos pacientes (BARROS, 2020).

3.2. Epidemiologia da mucosite oral em pediatria oncológica

A mucosite oral é uma complicação frequente em crianças submetidas a tratamentos oncológicos, com taxas de incidência variando entre 30% a 75%, dependendo do tipo e intensidade do tratamento. Pacientes pediátricos submetidos a regimes de quimioterapia mielossupressora, como na leucemia linfoblástica aguda (LLA), e radioterapia de alta dose na região da cabeça e pescoço, apresentam uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de mucosite (SOARES, 2024).

A prevalência também é elevada em crianças que passam por transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), onde a combinação de agentes quimioterápicos e radioterapia aumenta a incidência de mucosite grave. A severidade e o impacto na qualidade de vida são significativos, com complicações adicionais, como dor intensa, aumento do risco de infecções sistêmicas e prolongamento do tempo de hospitalização (PIRES et al., 2020).

Diversos fatores de risco específicos aumentam a probabilidade de desenvolvimento de mucosite em pacientes pediátricos. Crianças possuem um epitélio oral de rápida renovação, tornando-o mais vulnerável aos efeitos citotóxicos dos tratamentos oncológicos. A imaturidade do sistema imunológico em pacientes mais jovens também contribui para a progressão mais rápida da mucosite e o aumento do risco de infecções secundárias (SPIELBERGER et al., 2016).

Além disso, o tipo de câncer, o regime quimioterápico utilizado (por exemplo, metotrexato e citarabina em altas doses) e a administração de radioterapia na cavidade oral são fatores de risco adicionais. Crianças que necessitam de TCTH ou que possuem estado nutricional comprometido também são mais propensas a desenvolver formas graves da condição (VIANA FILHO et al., 2023).

Pesquisas recentes indicam que a incidência e a gravidade da mucosite oral podem variar conforme a técnica de administração dos tratamentos. Por exemplo, a administração de quimioterapia em infusão contínua, ao invés de em bolus, tem sido associada a menor risco de mucosite severa (DE SOUSA SÁ; DE SOUSA; DE VASCONCELOS BRITO, 2018). Além disso, a escolha de protocolos de quimioterapia com menor potencial mucotóxico, quando possível, é uma estratégia em consideração para reduzir a incidência da condição. A avaliação contínua da eficácia desses métodos e a personalização dos regimes de tratamento são essenciais para melhorar os resultados clínicos (MACEDO, 2020).

Outras áreas de foco incluem a investigação de biomarcadores para identificar pacientes em risco elevado de desenvolver mucosite oral, permitindo intervenções mais precoces e personalizadas. Atualmente já se explora a utilização de tecnologias de imagem avançadas para monitorar a evolução da mucosite em tempo real, facilitando o ajuste rápido das estratégias de manejo (DANTAS et al., 2024). Combinando essas abordagens com pesquisas sobre o impacto de fatores dietéticos e suporte nutricional, a meta é desenvolver um conjunto abrangente de estratégias que possa efetivamente minimizar a carga da mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos (SANTOS, 2022).

3.3. Sintomas e diagnóstico

O diagnóstico precoce e preciso da mucosite é crucial para otimizar o manejo e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A avaliação inicial envolve uma anamnese detalhada e um exame físico rigoroso, focando na identificação de sinais precoces de inflamação e lesão na mucosa oral. A utilização de escalas de avaliação padronizadas, como a da Organização Mundial da Saúde (OMS) e o National Cancer Institute (NCI), é fundamental para a classificação da severidade da mucosite e para orientar a estratégia de tratamento (SOARES, 2024).

Os sinais e sintomas iniciais da mucosite oral geralmente incluem eritema e edema na mucosa oral. O paciente pode relatar sintomas de ardência e desconforto, que frequentemente precedem a formação de lesões ulcerativas. O eritema é uma indicação de inflamação leve, que pode evoluir para ulcerações dolorosas à medida que a condição progride. A detecção precoce desses sinais é essencial para implementar intervenções preventivas e paliativas, evitando a progressão para formas mais graves da mucosite (SANTOS, 2022).

À medida que a mucosite oral avança, os sintomas podem se intensificar e se manifestar como úlceras extensas e dolorosas. O paciente pode apresentar dificuldades significativas para a alimentação, com a necessidade de dietas líquidas ou semissólidas. Em casos graves, as úlceras podem comprometer a capacidade de ingestão oral, levando à necessidade de nutrição parenteral e aumentando o risco de infecções secundárias. A gravidade dos sintomas é avaliada por escalas clínicas, que ajudam a determinar a severidade e orientar o tratamento adequado (PIRES et al., 2020).

O diagnóstico diferencial da mucosite oral inclui a distinção entre outras condições inflamatórias e infecciosas da cavidade oral, como estomatite herpética e candidíase oral. A mucosite oral se caracteriza por lesões difusas e eritematosas que podem evoluir para úlceras dolorosas, ao contrário de outras condições que podem ter manifestações clínicas distintas. A avaliação laboratorial, como exames microbiológicos e análises de biomarcadores inflamatórios, pode ser necessária para confirmar o diagnóstico e descartar outras etiologias (DANTAS et al., 2024).

Além dos sintomas físicos, a mucosite oral tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes pediátricos. A dor intensa e as dificuldades alimentares podem afetar o estado nutricional e o bem-estar geral da criança. Aspectos psicológicos, como o estresse e a ansiedade relacionados à condição crônica e ao tratamento, também devem ser considerados (VIANA FILHO et al., 2023).

3.4. Fisiopatologia molecular da mucosite oral

A mucosite oral é caracterizada por um processo dinâmico de lesão tecidual, envolvendo cinco fases distintas. A fase de iniciação ocorre imediatamente após a exposição à quimioterapia ou radioterapia, com danos diretos ao DNA das células epiteliais e à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). A fase de sinalização primária é marcada pela ativação de vias moleculares que envolvem a liberação de fatores pró-inflamatórios, como TNF- α , que promovem a morte celular (SOARES, 2024).

A amplificação dessas sinalizações ocorre à medida que os macrófagos e fibroblastos locais aumentam a produção de citocinas e quimiocinas, exacerbando a inflamação. A fase de inflamação ulcerativa é caracterizada por necrose e formação de úlceras extensas na mucosa, o que leva a dor intensa e risco elevado de infecção. Por fim, a fase de cura envolve a migração de novas células epiteliais e a reestruturação do tecido, com restauração da integridade da mucosa oral (SOUSA SÁ; SOUSA; VASCONCELOS BRITO, 2018).

Os tratamentos oncológicos como quimioterapia e radioterapia geram danos significativos ao DNA celular, tanto diretamente, por quebras na dupla hélice, quanto indiretamente, por meio da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). As ROS provocam estresse oxidativo, danificando proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (SONIS, 2019).

A quimioterapia também afeta diretamente os mecanismos de reparo do DNA, induzindo mutações e alterações epigenéticas que alteram a expressão gênica. Isso resulta na ativação de vias apoptóticas, levando à morte celular programada (SANTOS, 2022). A disfunção genética e epigenética, especialmente em células de rápida divisão como as epiteliais da mucosa oral, agrava a resposta inflamatória e contribui para o desenvolvimento de ulcerações severas durante a mucosite (VIANA FILHO et al., 2023).

A ativação de vias inflamatórias desempenha um papel central na progressão da mucosite oral. Citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, são liberadas em resposta ao dano tecidual inicial induzido por quimioterapia e radioterapia (SOARES, 2024). O TNF- α amplifica a cascata inflamatória, intensificando o recrutamento de leucócitos e a liberação de enzimas proteolíticas que degradam a matriz extracelular, resultando na destruição tecidual e necrose. IL-1 β e IL-6, por sua vez, promovem o influxo de neutrófilos e outras células imunes, exacerbando o dano inflamatório local e contribuindo para a formação de úlceras dolorosas. Essas citocinas não apenas promovem a apoptose das células epiteliais, mas também retardam o processo de reparo tecidual, prolongando a duração dos sintomas da mucosite (SANTOS, 2022).

A fisiopatologia da mucosite oral também envolve uma resposta complexa da microbiota oral. A ruptura da barreira mucosa facilita a invasão de patógenos oportunistas, como bactérias, vírus e fungos, que colonizam as ulcerações e exacerbam a inflamação local (SOARES, 2024). A disbiose da microbiota oral, associada à mucosite, agrava o quadro clínico, aumentando a probabilidade de infecções sistêmicas, especialmente em pacientes imunocomprometidos. A intervenção precoce para manter o equilíbrio microbiano, por meio de medidas de higiene oral rigorosas e uso de antimicrobianos, pode mitigar a severidade das complicações (MUNIZ et al., 2021).

Outro aspecto importante na fisiopatologia molecular da mucosite é a participação dos fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Esses fatores desempenham papéis cruciais na regeneração tecidual, mas seu funcionamento pode ser comprometido devido ao ambiente inflamatório persistente (SANTOS, 2022). A diminuição da expressão de EGF e VEGF nas fases agudas da mucosite prejudica a cicatrização das lesões, prolongando o desconforto e aumentando o risco de complicações. Intervenções terapêuticas que visam restaurar esses fatores de crescimento podem acelerar o processo de recuperação (VIANA FILHO et al., 2023).

Além disso, avanços na compreensão da resposta celular ao estresse oxidativo indicam que a ativação inadequada de mecanismos antioxidantes contribui significativamente para a progressão da mucosite. Pesquisas recentes sugerem que o aumento da expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase, pode reduzir o impacto das ROS no tecido mucoso. Terapias baseadas no reforço dessas defesas antioxidantes, como o uso de suplementos e antioxidantes tópicos, estão sendo estudadas como estratégias para limitar o dano tecidual e melhorar o prognóstico de pacientes oncológicos (SCULLY & SONIS, 2020).

3.5. Mecanismos de toxicidade induzida pelos agentes antineoplásicos

Drogas quimioterápicas como metotrexato, doxorrubicina e 5-fluorouracil estão fortemente associadas ao risco de mucosite oral devido à sua ação tóxica sobre células que se dividem rapidamente, como as da mucosa oral. O metotrexato atua inibindo uma enzima essencial para a produção de nucleotídeos, levando à morte celular e provocando ulcerações severas na boca (MACEDO, 2020).

A doxorrubicina, por sua vez, gera espécies reativas de oxigênio (ROS) e interage diretamente com o DNA, causando quebras na sua estrutura e levando à morte das células. O 5-fluorouracil interfere na síntese de DNA e RNA, resultando na morte das células da mucosa e agravando o processo inflamatório, o que aumenta o risco de infecções. O uso dessas drogas em doses elevadas eleva o risco de mucosite severa, complicando o tratamento oncológico (DE SOUSA SÁ; DE SOUSA; DE VASCONCELOS BRITO, 2018).

As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas em pacientes pediátricos influenciam diretamente a toxicidade dos quimioterápicos na mucosa oral. Crianças possuem sistemas metabólicos imaturos, incluindo enzimas hepáticas como o citocromo P450, o que pode levar à metabolização mais lenta ou inadequada de

drogas como metotrexato e doxorrubicina. Isso aumenta a concentração sistêmica dos fármacos e prolonga a exposição das células da mucosa oral a seus efeitos tóxicos (MACEDO, 2020).

Além disso, a depuração renal em crianças menores é reduzida, o que pode aumentar a toxicidade de medicamentos como o 5-fluorouracil. Farmacodinamicamente, o tecido epitelial de crianças é mais susceptível a danos por quimioterápicos devido à sua rápida taxa de divisão celular, o que, em combinação com a imaturidade dos mecanismos de reparo celular, torna os pacientes pediátricos mais vulneráveis ao desenvolvimento de mucosite severa (PIRES et al., 2020).

Adicionalmente, fatores genéticos podem influenciar como as crianças reagem aos quimioterápicos. Algumas variações nos genes que ajudam a processar esses medicamentos podem tornar os pacientes mais suscetíveis a efeitos colaterais, como a mucosite oral. Testes genéticos podem identificar essas variações e ajudar a ajustar os tratamentos para reduzir o risco de mucosite, tornando o tratamento mais seguro para as crianças (MUNIZ et al., 2021).

3.6. Tratamentos da mucosite oral

O manejo odontológico de lesões ulcerativas severas, comuns na mucosite oral, envolve o uso de pomadas tópicas e gel bioadesivo, como ácido hialurônico ou hidroxietilcelulose, que ajudam a proteger a mucosa e aliviar a dor. Esses agentes formam uma barreira protetora sobre as úlceras, reduzindo o atrito mecânico e promovendo um ambiente de cicatrização. Além disso, a utilização de anestésicos tópicos pode ser indicada para controlar a dor, permitindo que o paciente mantenha a ingestão alimentar e a comunicação, aspectos frequentemente prejudicados pela presença de ulcerações dolorosas (NASCIMENTO et al., 2023).

A mucosite oral aumenta o risco de infecções secundárias, como a candidíase oral, devido à ruptura da barreira mucosa e ao desequilíbrio da flora oral. O cirurgião-dentista tem um papel essencial na identificação precoce dessas infecções oportunistas e no tratamento adequado com o uso de agentes antifúngicos tópicos e sistêmicos. Medicamentos como nistatina ou fluconazol são amplamente utilizados para combater infecções fúngicas. O controle rigoroso dessas infecções é fundamental para prevenir complicações graves, como bacteremias, especialmente em pacientes imunossuprimidos (SPIELBERGER et al., 2016).

O controle da microbiota oral é crucial para manter o equilíbrio do microbioma e prevenir a colonização por patógenos que podem agravar a mucosite oral. Intervenções odontológicas, como o uso de probióticos orais e agentes antimicrobianos, visam manter a homeostase microbiana e reduzir o risco de infecções secundárias. Os probióticos ajudam a repovoar a cavidade oral com bactérias benéficas, enquanto os agentes antimicrobianos, como clorexidina, são usados para controlar o crescimento excessivo de microrganismos prejudiciais, minimizando a inflamação (LALLA et al., 2014).

A composição do microbioma oral pode influenciar diretamente a severidade da mucosite. A presença de bactérias patogênicas, como *Streptococcus mutans* e *Candida albicans*, está associada a um aumento da inflamação e à progressão da mucosite. A odontologia desempenha um papel fundamental na modulação do microbioma, utilizando intervenções que preservam uma microbiota equilibrada e previnem a disbiose. Essas medidas não apenas reduzem a gravidade da mucosite, mas também favorecem a cicatrização e a recuperação oral (SONIS, 2019).

A crioterapia oral, que envolve o uso de gelo ou técnicas de resfriamento intraoral, é uma estratégia preventiva eficaz para reduzir a inflamação e vasoconstrição, mitigando o desenvolvimento da mucosite. Essa abordagem é frequentemente utilizada durante a administração de certos quimioterápicos, como 5-fluorouracil, e

tem mostrado diminuir a gravidade da mucosite ao limitar o fluxo sanguíneo para a mucosa oral, o que reduz o impacto das drogas citotóxicas (BARROS, 2020).

O uso de revestimentos protetores bioadesivos, como carboximetilcelulose e hidrogéis, tem sido eficaz na formação de uma barreira mecânica sobre a mucosa oral. Esses agentes criam uma película protetora que ajuda a proteger a mucosa dos danos causados por quimioterápicos e radioterapia, reduzindo a fricção e o desconforto associados ao consumo de alimentos e à fala. Essas barreiras também ajudam a prevenir infecções secundárias e facilitam a cicatrização das úlceras orais (SPIELBERGER et al., 2016).

Biomarcadores moleculares desempenham um papel crucial na previsão da gravidade e progressão da mucosite. O fator nuclear kappa B (NF- κ B) é um regulador central da resposta inflamatória e é ativado em resposta ao dano tecidual induzido por quimioterapia e radioterapia, exacerbando a produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α (SOUSA SÁ; SOUSA; VASCONCELOS BRITO, 2018).

A proteína supressora tumoral p53 é um marcador de apoptose, ativada quando o DNA é danificado, levando à morte celular programada. As caspases, especialmente a caspase-3, também são responsáveis pela execução da apoptose e são preditores da extensão da destruição tecidual na mucosite. A identificação desses biomarcadores permite um prognóstico mais preciso e estratégias de intervenção antecipada para mitigar os efeitos da mucosite (MACEDO, 2020).

A detecção precoce de mucosite pode ser realizada através de análises moleculares não invasivas, como a análise de saliva e sangue. Citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1 β e IL-6, podem ser monitoradas como indicadores da resposta inflamatória que precede o desenvolvimento clínico da mucosite (SANTOS, 2022). Além disso, a presença de proteínas associadas ao estresse oxidativo e apoptose, como a p53 e as caspases, também pode ser quantificada para prever a gravidade da mucosite. Sugere-se que esses marcadores podem ser utilizados para monitorar a evolução da condição, permitindo ajustes no tratamento oncológico antes que a mucosite se torne clinicamente significativa (VIANA FILHO et al., 2023).

Os antagonistas de citocinas, como inibidores de TNF- α e IL-1 β , têm mostrado potencial no controle da inflamação associada à mucosite. Ao bloquear essas citocinas, é possível interromper a cascata inflamatória que exacerba a destruição tecidual na mucosa oral (SOARES, 2024). Fármacos como o etanercepte, um inibidor de TNF- α , têm sido explorados em ensaios clínicos para reduzir a inflamação e melhorar a cicatrização em pacientes com mucosite severa. Esses tratamentos atuam diretamente nas vias moleculares envolvidas na lesão tecidual, oferecendo uma abordagem personalizada para o manejo da mucosite (DANTAS et al., 2024).

As espécies reativas de oxigênio (ROS), geradas em resposta à quimioterapia e radioterapia, desempenham um papel crucial no estresse oxidativo que agrava a mucosite. Terapias antioxidantes, como o uso de amifostina e glutathione, têm sido utilizadas para neutralizar os efeitos deletérios das ROS e proteger as células epiteliais da mucosa (VIANA FILHO et al., 2023). Esses agentes atuam como varredores de radicais livres, prevenindo a peroxidação lipídica e o dano ao DNA celular, reduzindo assim a incidência e gravidade da mucosite. O uso de antioxidantes representa uma abordagem promissora para reduzir a toxicidade oral associada aos tratamentos oncológicos (GOMES et al., 2024).

A terapia com células-tronco mesenquimais (CTMs) tem emergido como uma alternativa inovadora no tratamento da mucosite oral, devido às suas propriedades imunomoduladoras e de regeneração tecidual. CTMs podem secretar fatores anti-inflamatórios e promover a proliferação celular, facilitando a cicatrização da mucosa danificada (SANTOS, 2022). Ensaios clínicos em modelos animais mostraram que a administração local de CTMs resulta em uma redução significativa da inflamação e aceleração da cicatrização de úlceras orais. Essa

abordagem biotecnológica representa uma estratégia avançada para o manejo da mucosite em pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia (HOWARD et al., 2016).

A laserterapia de baixa intensidade (LLLT) é uma técnica comprovada para a prevenção e tratamento da mucosite oral. O mecanismo de ação da LLLT envolve a estimulação da atividade mitocondrial, o que aumenta a produção de ATP e promove a regeneração celular (VIANA FILHO et al., 2023). A LLLT pode reduzir a severidade da mucosite, acelerar a cicatrização tecidual e proporcionar alívio significativo da dor. Além disso, a LLLT reduz a resposta inflamatória local, diminuindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias e ROS. Esse tratamento não invasivo tem se mostrado particularmente eficaz em pacientes pediátricos e adultos que sofrem de mucosite severa (MUNIZ et al., 2021).

Os protocolos de LLLT variam de acordo com a dosagem, a frequência e a localização anatômica das lesões. A dosagem recomendada geralmente é aplicada de 2 a 3 vezes por semana diretamente sobre as áreas de mucosa afetada ou em risco. A localização anatômica precisa, como a mucosa bucal e o palato, deve ser selecionada com base nas áreas de maior susceptibilidade ao desenvolvimento de ulcerações (NASCIMENTO et al., 2023).

A aplicação de agentes antimicrobianos tópicos, como clorexidina e nistatina, é amplamente utilizada no manejo da mucosite, particularmente em pacientes pediátricos, onde a prevenção de infecções secundárias é essencial (SCULLY & SONIS, 2020). A clorexidina atua como um antisséptico de amplo espectro, prevenindo infecções bacterianas que podem complicar a mucosite, enquanto a nistatina é eficaz contra infecções fúngicas como a candidíase, que frequentemente coexiste com a mucosite oral. Embora a eficácia desses agentes seja comprovada na prevenção de infecções, seu impacto direto na cura da mucosite ainda é objeto de investigação (SANTOS CARVALHO; BLASCOVICH; PAULA MOREIRA, 2024).

Agentes queratolíticos, como a glutamina oral, são usados para fortalecer a mucosa oral e prevenir o desenvolvimento de mucosite. A glutamina é um aminoácido essencial para a proliferação de células epiteliais e tem mostrado reduzir a inflamação e promover a regeneração tecidual. O uso de glutamina pode diminuir a severidade da mucosite em pacientes oncológicos, melhorando a função da barreira mucosa e prevenindo ulcerações severas. Essa abordagem nutricional e farmacológica tem se mostrado eficaz, especialmente em pacientes pediátricos (HARRIS et al., 2018).

3.7. Impactos da mucosite oral na qualidade de vida

A mucosite oral afeta severamente a qualidade de vida dos pacientes pediátricos. Consequências notáveis incluem dificuldades na nutrição, pois a dor intensa pode levar à redução do consumo alimentar e à desnutrição. A incapacidade de comer adequadamente pode também provocar perda de peso significativa e enfraquecimento do sistema imunológico, exacerbando o quadro clínico (BARROS, 2020).

Além disso, a dor persistente associada à mucosite pode impactar o bem-estar psicológico das crianças, resultando em estresse, ansiedade e possíveis problemas emocionais. A alteração na rotina alimentar e o desconforto contínuo podem afetar negativamente o estado geral e a disposição dos pacientes jovens (VIANA FILHO et al., 2023).

Complicações sistêmicas também podem surgir em casos de mucosite severa, como infecções secundárias devido à integridade comprometida da mucosa oral. A dor intensa e a dificuldade em se alimentar podem levar a um quadro geral debilitado e aumento do risco de hospitalizações prolongadas (MUNIZ et al., 2021). A interação entre mucosite severa e outros tratamentos, como a quimioterapia, pode agravar o quadro clínico, tornando o manejo mais complexo. Nesse contexto, a coordenação da equipe multidisciplinar é crucial para o tratamento

eficaz da mucosite, visando minimizar complicações e melhorar a qualidade de vida do paciente (HOWARD et al., 2016).

A abordagem eficaz da mucosite oral exige a atuação de uma equipe de saúde multidisciplinar, composta por dentistas, enfermeiros e oncologistas. Dentistas desempenham um papel fundamental no diagnóstico precoce e no manejo da mucosite, fornecendo cuidados específicos para a mucosa bucal e orientações sobre cuidados orais adequados (HARRIS et al., 2018). Enfermeiros são essenciais para a administração de cuidados diários, monitoramento dos sintomas e suporte emocional, além de educar os pais e cuidadores sobre estratégias de manejo. Oncologistas, por sua vez, são responsáveis pela coordenação do tratamento geral e ajuste das terapias que podem estar contribuindo para o desenvolvimento ou agravamento da mucosite (SOUSA SÁ; SOUSA; VASCONCELOS BRITO, 2018).

Estratégias para melhorar a adesão ao tratamento incluem o desenvolvimento de planos de cuidados personalizados e a implementação de protocolos de manejo que considerem as necessidades específicas de cada paciente (SCULLY & SONIS, 2020). A educação contínua dos pacientes e familiares sobre a importância da adesão ao tratamento e as medidas preventivas é crucial. A colaboração estreita entre todos os membros da equipe de saúde permite uma abordagem integrada e eficaz, promovendo o bem-estar geral do paciente e melhorando os resultados do tratamento (LALLA et al., 2014).

3.8. Perspectivas futuras na oncologia pediátrica e mucosite oral

O desenvolvimento de protocolos preventivos inovadores tem mostrado promissora eficácia no manejo da mucosite oral, incluindo técnicas como a laserterapia de baixa intensidade e cuidados rigorosos com a higiene oral. A laserterapia, que utiliza lasers de baixa intensidade, tem sido estudada por sua capacidade de reduzir a inflamação e promover a cicatrização da mucosa bucal (SCULLY & SONIS, 2020). Juntamente com isso, o reforço dos cuidados com a higiene oral, como a utilização de enxaguantes bucais antissépticos e escovação adequada, é crucial para prevenir infecções secundárias e diminuir a gravidade da mucosite. Estas abordagens têm o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes, minimizando o impacto da mucosite (SANTOS, 2022).

Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos estão em constante evolução, oferecendo novas esperanças para o manejo da mucosite oral. A crioterapia, que envolve a aplicação de baixas temperaturas para aliviar a dor e reduzir a inflamação, tem sido considerada uma opção eficaz em alguns casos. Além disso, o uso de suplementos nutricionais, como vitaminas e minerais que promovem a saúde da mucosa, pode complementar o tratamento e acelerar a recuperação (MUNIZ et al., 2021). Os avanços recentes incluem a investigação de novas drogas e agentes terapêuticos que visam aliviar os sintomas e acelerar a regeneração da mucosa oral. Estudos recentes têm revelado novas abordagens terapêuticas que prometem melhorar o tratamento da mucosite oral e reduzir seu impacto clínico (PIRES et al., 2020).

O campo do tratamento da mucosite oral está se expandindo com novas abordagens terapêuticas que visam otimizar o manejo da condição. Pesquisas recentes têm explorado o uso de terapias celulares e biológicas, como o uso de fatores de crescimento e células-tronco para promover a regeneração da mucosa oral (SPIELBERGER et al., 2016). Além disso, novas formulações de géis e pastas orais com propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes estão sendo desenvolvidas para proporcionar alívio localizado e acelerar a recuperação. Essas abordagens emergentes têm o potencial de transformar o tratamento da mucosite oral, oferecendo soluções mais eficazes e menos invasivas (SPIELBERGER et al., 2016).

Além disso, o desenvolvimento de novas estratégias de manejo, como a personalização do tratamento com base em perfis genéticos e biomarcadores individuais, está se tornando uma realidade. Necessita-se entender melhor os mecanismos moleculares subjacentes à mucosite oral, o que pode levar ao desenvolvimento de terapias direcionadas mais precisas (BARROS, 2020). Potenciais tratamentos emergentes em fase de pesquisa clínica incluem novos agentes farmacológicos e combinações terapêuticas que visam melhorar a resposta ao tratamento e reduzir os efeitos colaterais associados. Esses avanços prometem oferecer novas opções para pacientes e melhorar significativamente os resultados do tratamento da mucosite oral (VIANA FILHO et al., 2023).

3.9. Papel do cirurgião-dentista no cuidado multidisciplinar oncológico

O cirurgião-dentista desempenha um papel essencial no cuidado multidisciplinar oncológico, especialmente na prevenção e manejo da mucosite oral. Antes do início da quimioterapia ou radioterapia, é fundamental a realização de um exame odontológico completo para identificar e tratar problemas dentários preexistentes, como cáries, doença periodontal e infecções, que podem exacerbar a mucosite e aumentar o risco de complicações infecciosas durante o tratamento oncológico. A abordagem preventiva do cirurgião-dentista não só minimiza os impactos orais, mas também melhora a qualidade de vida do paciente ao reduzir a dor e a inflamação que frequentemente acompanham a mucosite (LALLA et al., 2014).

Durante o tratamento oncológico, o cirurgião-dentista deve monitorar continuamente o paciente para identificar precocemente os sinais de mucosite e implementar medidas preventivas. A detecção precoce de áreas de eritema ou inflamação na mucosa oral permite a introdução de terapias de suporte, como laserterapia de baixa intensidade, que pode reduzir a severidade da mucosite. O acompanhamento odontológico regular também facilita a adaptação de protocolos de higiene oral, garantindo que o paciente receba orientações adequadas para minimizar o desconforto e evitar infecções secundárias (MUNIZ et al., 2021).

Protocolos de higiene oral intensiva são cruciais na prevenção da mucosite oral em pacientes oncológicos. Esses protocolos incluem escovação suave com escovas de cerdas macias, uso de enxaguatórios bucais sem álcool e medidas de hidratação oral frequente. A implementação de rotinas rigorosas de higiene bucal ajuda a diminuir a colonização bacteriana e fúngica na mucosa oral, prevenindo infecções secundárias e exacerbando a condição da mucosite (SANTOS CARVALHO; BLASCOVICH; PAULA MOREIRA, 2024).

O uso de agentes tópicos específicos, como soluções de bicarbonato de sódio e enxaguatórios bucais à base de clorexidina, também é recomendado para reduzir o risco de infecções secundárias e auxiliar na cicatrização da mucosa (SPIELBERGER et al., 2016). Esses produtos têm propriedades antimicrobianas que ajudam a controlar a flora oral, protegendo as áreas ulceradas e inflamadas e promovendo uma recuperação mais rápida. A clorexidina, em particular, tem sido amplamente utilizada em protocolos preventivos pela sua eficácia na redução da carga bacteriana, minimizando o risco de complicações sérias durante o tratamento oncológico (PIRES et al., 2020).

A laserterapia de baixa intensidade tem ganhado destaque como uma intervenção eficaz no manejo da mucosite oral. A técnica pode reduzir significativamente a dor e a inflamação, promovendo a regeneração tecidual e acelerando o processo de cicatrização. A aplicação de laserterapia é particularmente benéfica em pacientes que não podem interromper o tratamento oncológico, oferecendo uma alternativa não invasiva para o controle dos sintomas sem interferir na terapia principal (SOUSA SÁ; SOUSA; VASCONCELOS BRITO, 2018).

Outra estratégia promissora é o uso de probióticos na prevenção e tratamento da mucosite oral. O equilíbrio da microbiota oral desempenha um papel crucial na manutenção da integridade da mucosa, e a administração de probióticos pode ajudar a reduzir a inflamação e o risco de infecções oportunistas. A inclusão de probióticos como

parte de um protocolo de cuidado multidisciplinar pode fortalecer as defesas naturais do paciente, oferecendo uma camada adicional de proteção contra os efeitos adversos do tratamento oncológico (BARROS, 2020).

4. CONCLUSÃO

Conclui-se na presente revisão de literatura que a mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos é uma complicação comum e grave, particularmente em tratamentos que envolvem quimioterapia e radioterapia. Fatores como o tipo de tratamento e a vulnerabilidade dos pacientes jovens aumentam tanto a incidência quanto a severidade da condição. Além de causar dor intensa, a mucosite compromete a qualidade de vida ao limitar a ingestão alimentar e aumentar o risco de infecções.

Para prevenir e manejar a mucosite, esta revisão evidenciou a importância das intervenções odontológicas antes e durante o tratamento oncológico. Protocolos como a laserterapia de baixa intensidade e a implementação de rotinas rigorosas de higiene oral têm mostrado eficácia na redução dos sintomas. O acompanhamento contínuo por uma equipe multidisciplinar é fundamental para minimizar as complicações e melhorar o bem-estar dos pacientes pediátricos, reforçando a necessidade de cuidados integrados e pesquisas adicionais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, P. "Câncer Infantil: Leucemia, Tumores do Sistema Nervoso Central e Linfomas são os Mais Comuns". **Revista Saúde Pública**, v. 28, n. 3, p. 45-52, 2020.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer **Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

DANTAS, F. S. B. et al. Caracterização da intensidade da dor de pacientes infantojuvenis e sua relação com mucosite oral induzida por antineoplásico. **Contribuciones a las Ciencias Sociales**, v. 17, n. 4, p. e6269-e6269, 2024.

GOMES, C. M. et al. Abordagens Multimodais no Tratamento do Câncer: Uma Análise Atualizada. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n 4, p. 210-225, 2023.

HARRIS, D. J. et al. Impact of oral mucositis on children and their parents: A qualitative study. **Journal of pediatric oncology nursing**, v.35, n.6, p. 449-45, 2018.

HOWARD, S. C.; JONES, D. P.; PUI, C. H. The tumor lysis syndrome. **New England Journal of Medicine**, v.364, v.19, p. 1844-1854, 2016.

INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes>. Acesso em: 15 de maio de 2024.

LALLA, R. V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 120, n.10, p. 1453-1461, 2014.

MACÊDO, T. S. **Características clínicas e socioeconômicas demográficas de crianças e adolescentes com recorrência de mucosite oral quimioinduzida**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco. 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37712> Acesso em: 10 de setembro de 2024.

MUNIZ, A. B. et al. Mucosite oral em crianças com câncer: dificuldades de avaliação e de terapia efetiva. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e435101120018-e435101120018, 2021.

NASCIMENTO, J. M. L. et al. Características gerais da mucosite oral em pacientes oncológicos: uma revisão integrativa. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 9, p. 4828-4837, 2023.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Childhood cancer**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/childhood-cancer>. 2020. Acesso em: 15 de maio de 2024.

PIRES, S. S. et al. Strategies for preventing oral mucositis in pediatric patients: an integrative review. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v.28, e3252, 2020.

SANTOS, M. F. P. M. **Abordagens terapêuticas da mucosite oral induzida por tratamento anti-neoplásico na população pediátrica: uma revisão sistemática**. Dissertação (Mestrado). Universidade Católica Portuguesa, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ucp.pt/handle/10400.14/38576>. Acesso em: 10 de setembro de 2024.

SANTOS CARVALHO, M. B.; BLASCOVICH, H. B.; PAULA MOREIRA, T. G. Fotobiomodulação com duplo comprimento de onda na prevenção de mucosite oral em crianças e adolescentes com câncer. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 98, n. 1, p. e024255-e024255, 2024.

SCULLY, C.; SONIS, S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. **Head & neck**, v.33, n.1, p. 81-82, 2020.

SOUSA SÁ, O. M.; SOUSA, G. S.; VASCONCELOS BRITO, J. S. Repercussão do ciclo quimioterápico no estado nutricional de crianças e adolescentes em Teresina-PI. **Revista Interdisciplinar**, v. 11, n. 3, p. 67-74, 2018.

SOARES, J. B. **Escalas de avaliação da mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos e adolescentes: uma revisão sistemática**. Dissertação Mestrado (Odontologia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2024. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/275817/001201328.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acesso em: 10 de setembro de 2024.

SONIS, S. T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncology**, v.45, n.12, p.1015-1020, 2019.

SPIELBERGER, R. et al. Palifermin for the treatment and prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Oncology**, v.17, n.2, p.145-155, 2016.

STELIAROVA-FOUCHER, E.; COLOMBET, M.; RIES, L. A. G.; MORENO, F.; DOLYA, A.; BRAY, F.; SHIN, H. Y. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. **The Lancet Oncology**, v.18, n.6, p. 719-731, 2017.

VIANA FILHO, J. M. C. et al. **Influência de marcadores genéticos e epigenéticos na ocorrência de mucosite oral quimioinduzida em pacientes oncopediátricos**. Tese (Pós-Graduação em Odontologia). Universidade Federal da Paraíba, 2023. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/27180>. Acesso em: 10 de setembro de 2024.