

Orientações odontológicas aos pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica

Dental guidelines for patients undergoing antineoplastic chemotherapy

Fernanda Angelio da Costa*

Mailon Cury Carneiro*

Erica Ayumi Hoshino*

Elen de Souza Toletino**

Mariliani Chicarelli da Silva**

Nelí Pieralisi***

Resumo

Objetivo: este trabalho propõe condutas bucais aos pacientes com indicação quimioterápica, a partir de uma revisão de literatura, visto que o paciente é pouco orientado em muitos casos. Material e métodos: a busca foi realizada a partir da base de dados PubMed/Medline. Apenas estudos observacionais e revisões da literatura, em inglês, espanhol e português, publicados entre 2001 e 2019, que abordassem o tratamento antineoplásico e apresentassem complicações bucais foram incluídos. Resultados: dez artigos preencheram os critérios de inclusão. Notou-se que a maioria dos efeitos adversos cessam ao fim da quimioterapia. As principais alterações bucais observadas foram mucosite, xerostomia e candidose. Diversas alternativas terapêuticas se mostraram eficazes, sendo fundamental individualizar o paciente e propor a melhor opção para o quadro específico apresentado. Considerações finais: A participação do cirurgião-dentista na equipe oncológica é extremamente importante, realizando intervenções odontológicas e orientando os pacientes, colaborando para uma melhor qualidade de vida e contribuindo significativamente no prognóstico da doença.

Palavras-chave: Quimioterapia. Efeitos adversos. Câncer de cabeça e pescoço.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i3.9629>

*Acadêmica de Odontologia, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

**Doutora, professora das disciplinas Estomatologia e Radiologia, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

***Doutora, professora da disciplina Estomatologia, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

Introdução

A quimioterapia antineoplásica (QmT) abrange cerca de 70% dos tratamentos oncológicos¹, sendo empregada de maneira isolada ou associada a outras técnicas, como a radioterapia e a cirurgia². Ainda que seu objetivo seja destruir as células neoplásicas, a maioria dos quimioterápicos antineoplásicos atuam de forma não específica e acabam por afetar as células normais, gerando efeitos orgânicos adversos³. O impacto desses efeitos pode ser tão significativo que, ao manifestá-los, estima-se que os pacientes oncológicos tenham quatro vezes mais chances de cometer suicídio que a população em geral⁴.

Os quimioterápicos antineoplásicos podem produzir efeitos adversos locais ou sistêmicos⁵ que se manifestam na mucosa bucal de 40% dos pacientes sob protocolo quimioterápico realizado de duas a três vezes semanais⁶. Além disso, podem induzir manifestações bucais e exigem precauções durante o tratamento odontológico. Uma variedade de manifestações como leucopenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, vômitos, diarreia e fotossensibilidade podem ser observadas⁵. Em boca, várias complicações são promovidas por esses medicamentos, como a mucosite oral (MO), infecções (bacterianas, virais e fúngicas), neurotoxicidade, disgeusia e tendência ao sangramento⁷. Os mais utilizados são a bleomicina, cisplatina, metotrexato, 5-fluoruracila, vimblastina e a ciclofosfamida, podendo produzir efeitos adversos bucais⁷. Além disso, o uso de bisfosfonatos para controle de metástases ósseas também deve ser considerado, visto que esses fármacos atuam no processo de remodelação óssea, favorecendo o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares quando os pacientes são submetidos a procedimentos odontológicos, como exodontias por exemplo⁷.

Com tantas implicações, infelizmente, a intimidade de muitos cirurgiões-dentistas com as consequências da QmT ainda é pequena, especialmente quanto às formas de prevenção e intervenção nesses casos⁸. Assim, o presente estudo tem como objetivo orientar o cirurgião-dentista e propor condutas bucais aos pacientes com indicação quimioterápica.

Para a elaboração das orientações aos pacientes, uma revisão da literatura foi executada a partir das bases de dados PubMed/Medline, utilizando os termos em inglês: “chemotherapy”, “oral complications”, “oral care”, “buccal manifestations”, “oral mucositis”, “xerostomia”, “oral infection”, “head and neck cancer”, “oral cancer” e “treatment”. Foram incluídos estudos observacionais e revisões da literatura em inglês, espanhol e português, publicados entre 2001 e 2019, que abordassem uma ou mais complicações bucais da terapia quimioterápica no câncer de cabeça e pescoço, associada ou não à radioterapia.

Resultados e Discussão

Um total de 1278 artigos foram encontrados, dos quais a leitura dos títulos e resumos permitiu excluir aqueles que não mostravam associação específica da QmT com alguma complicação bucal, bem como os estudos cujos efeitos fossem exclusivos da radioterapia ou de procedimentos cirúrgicos. Dez artigos preencheram esses critérios (Tabela 1). Esses foram selecionados para serem lidos e avaliados na íntegra, permitindo extrair informações sobre as complicações bucais e sistêmicas mais comuns.

Tabela 1 – Cruzamento de termos para seleção dos artigos

Cruzamento de termos	Artigos	
	Total	Selecionados
<i>chemotherapy AND mucositis</i>	77	4
<i>chemotherapy AND oral complications</i>	848	1
<i>chemotherapy AND xerostomia</i>	57	2
<i>chemotherapy AND oral care AND head AND neck cancer</i>	25	1
<i>chemotherapy AND buccal manifestations</i>	54	1
<i>xerostomia AND treatment AND chemotherapy AND cancer</i>	217	1
Total	1278	10

Fonte: autores

Os efeitos adversos mais frequentes em mucosa bucal foram a mucosite oral, xerostomia e candidose. Um resumo das respectivas condutas

sugeridas por alguns estudos, para cada complicação, também foi registrado (Tabela 2).

Tabela 2 – Principais complicações bucais dos quimioterápicos antineoplásicos e respectivas condutas

Mucosite Oral		
Autores (ano)	Tipo de estudo	Conduta/ Resultados
Campos <i>et al.</i> ¹⁰ (2014)	Revisão	Recomenda-se crioterapia, laserterapia, pentoxifilina, talidomida e sinvastatina, hidrogel com glutamina e protetores de mucosa.
Eduardo <i>et al.</i> ¹¹ (2015)	Pesquisa	A associação de crioterapia com laserterapia proporcionou uma regressão para grau I mais rapidamente (8 dias).
Hayashi <i>et al.</i> ¹² (2016)	Revisão	O uso de pastilha de polaprezinco parece atuar prevenção, mas não diminui efeitos adversos da QmT.
Chaveli-López e Bagán-Sebastián ¹³ (2016)	Revisão	Indica-se instrução de higiene oral, antimicrobianos, anti-inflamatórios, agentes citoprotetores, crioterapia e laserterapia.
Carneiro-Neto <i>et al.</i> ¹⁴ (2017)	Revisão	Recomenda-se laserterapia e colutórios. Além disso, MuGard hidrogel resultou em 80% de redução.
Cheng <i>et al.</i> ¹⁵ (2018)	Pesquisa	CAM2820 demonstrou ação analgésica satisfatória na escala de dor de Likert.
Xerostomia		
Epstein <i>et al.</i> ¹⁶ (2012)	Pesquisa	Aconselhamento na dieta e estimuladores de salivação.
Eduardo <i>et al.</i> ¹¹ (2015)	Pesquisa	A associação de crioterapia com laserterapia proporcionou uma regressão para grau I mais rapidamente (8 dias).
Hayashi <i>et al.</i> ¹² (2016)	Revisão	O uso de pastilha de polaprezinco parece atuar prevenção, mas não diminui efeitos adversos da QmT.
Candidose		
Hespanhol <i>et al.</i> ⁶ (2010)	Pesquisa	Indica-se o uso de antifúngicos locais e sistêmicos.
Chaveli-López ¹⁸ (2014)	Revisão	Fluconazol (100 mg) reduziu para 1,9% a incidência da infecção. Mas é possível prescrever outros antifúngicos.

Chaveli-López e Bagán-Sebastián ¹³ (2016)	Revisão	Indica-se instrução de higiene oral, antimicrobianos, anti-inflamatórios, agentes citoprotetores, crioterapia e laserterapia.
Carneiro-Neto <i>et al.</i> ¹⁴ (2017)	Revisão	Recomenda-se laserterapia e colutórios. Além disso, MuGard hidrogel resultou em 80% de redução.
Cheng <i>et al.</i> ¹⁵ (2018)	Pesquisa	CAM2820 demonstrou ação analgésica satisfatória na escala de dor de Likert.
Xerostomia		
Epstein <i>et al.</i> ¹⁶ (2012)	Pesquisa	Aconselhamento na dieta e estimuladores de salivação.
Gil-Montoya <i>et al.</i> ¹⁷ (2016)	Revisão	Recomenda-se a utilização de medicamentos que estimule salivação.
Candidose		
Hespanhol <i>et al.</i> ⁶ (2010)	Pesquisa	Indica-se o uso de antifúngicos locais e sistêmicos.
Chaveli-López ¹⁸ (2014)	Revisão	Fluconazol (100 mg) reduziu para 1,9% a incidência da infecção. Mas é possível prescrever outros antifúngicos.

Fonte: autores

Mucosite oral (MO)

Trata-se de uma inflamação da mucosa bucal resultante da QmT e/ou radioterapia¹⁹. Alguns autores²⁰ sugerem que essa lesão acomete a maioria dos pacientes que são submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Além disso, aproximadamente, 40% dos pacientes que recebem doses convencionais de QmT e 80% dos que recebem doses altas também apresentam MO. Sua sintomatologia, normalmente, se inicia nas primeiras duas semanas do início do tratamento, apresentando eritema, úlceras e dor, podendo evoluir conforme a progressão das lesões e formação de pseudomembranas²⁰. Com base nos sinais (vermelhidão ou eritema e desenvolvimento da úlcera) e nos sintomas (capacidade de deglutir e sensibilidade da mucosa) detectados, a Escala de Toxicidade Oral da Organização Mundial da

Saúde (OMS) permite classificar a MO em quatro níveis. No Grau 0, nenhuma alteração é observada na mucosa bucal durante o tratamento, enquanto no Grau I há presença de dor e eritema na mucosa, gengiva, língua ou palato. No Grau II, persistem o eritema e as úlceras que ainda permitem realizar alimentação normal. Já no Grau III, as úlceras presentes suportam alimentação “pastosa”, apenas. No grau IV, a alimentação fica impossibilitada, em função das extensas úlceras, eritema e dor.

Apesar de não haver protocolos preventivos e terapêuticos únicos para MO, um exame clínico criterioso e instrução de higiene bucal são importantes⁹. Escovas de dentes macias e cremes dentais com pH neutro devem ser indicados. Caso o paciente apresente neutropenia grave ou trombocitopenia, recomenda-se evitar traumas teciduais e o uso de escova de espuma passa a ser indicado⁵. Além disso, recomenda-se a paralisação de tratamentos ortodônticos e instruções quanto aos cuidados com as próteses dentárias, bem como, eliminar focos de infecções²¹.

Alguns ensaios controlados²²⁻²⁴ mostraram que a crioterapia-sucção de gotas de gelo por 30 a 60 minutos durante a QmT- chega a reduzir a incidência da MO em até 50%. Outro estudo²⁵ indica o uso de Benadryl ou Maalox (Sanofi, Gentilly, França) para lesões menores que 1,5 cm de diâmetro, porém, sabe-se que sua ação é passageira.

Agentes citoprotetores foram recomendados por alguns estudos²⁶⁻²⁸. Alguns autores^{5,29,30}, entretanto, ressaltam que nem todo medicamento age, igualmente, em pacientes diferentes, sendo importante individualizar cada caso. Além disso, outros autores¹² mostraram valores de redução de grau da MO utilizando pastilha de polaprezinc. Já Allison *et al.*³¹ (2014) indicaram MuGard (Norgine, Amsterdam, Holanda) para graus I e II.

Especificamente para o grau I, Lanzós *et al.*³² (2010) receita o tratamento combinado de PerioAid® (Dentaide, Cerdanyola, Barcelona, Espanha), com 0,12%

de clorexidina e 0,05% de cloreto de cetilpiridínio. Para a dor da MO moderada a grave, Hadjieva *et al.*³³ (2014) empregaram a CAM2028, uma solução lipídica de formação de barreira

bioadesiva que protege o tecido danificado pela QmT e/ou radioterapia, associada a 28,2 mg/mL de benzydamina. Outro estudo¹⁵ analisou que tal medicamento possui ação analgésica de até seis horas, sendo confortável ao uso. Ainda, para os graus III e IV, resultantes de cirurgia, radioterapia e QmT associados, Allison *et al.*³¹ (2014) sugerem enxaguante bucal durante um minuto, quatro vezes ao dia, podendo ser combinado com analgésicos e antifúngicos.

A palifermina (Kepivance®, Sobi, Estocolmo, Suécia), também relatada nos estudos, é um fator de crescimento de queratinócitos humanos que está envolvido em vários processos de proteção celular, tais como supressão da apoptose, atividade anti-inflamatória e redução de espécies reativas de oxigênio, auxiliando na conservação da integridade da barreira epitelial. Deve ser administrada por via intravenosa. A dose recomendada é de 60 µg/kg/dia, durante três dias consecutivos antes e após a radioterapia/QmT^{0,34}.

Recentemente, o laser de baixa intensidade vem mostrando bons resultados na abordagem da MO, uma vez que controla a dor, estimula a regeneração tecidual e reduz a inflamação³⁵. Carvalho *et al.*³⁶ (2011) recomendaram o laser de arseneto de alumínio e gálio (660 nm, 15 mW, tamanho do ponto 4 mm e 3,8 J/cm²) para profilaxia, sem que a área do tumor fosse irradiada pelo laser. Também, excluindo a área do tumor, na MO de graus III e IV, o laser foi aplicado por dez segundos antes das sessões de QmT, em cinco dias consecutivos, nas sete semanas de tratamento. Acredita-se que o mecanismo de ação envolvido nesses processos se deva, principalmente, aos efeitos provocados nas etapas da inflamação, reduzindo a produção de espécies reativas de oxigênio, além de estimular a proliferação de fibroblastos, produção de colágeno e outros componentes reparatórios³⁵.

Xerostomia

A saliva é muito importante ao meio bucal, realizando diversas funções. Durante o tratamento, o paciente pode apresentar sensação de boca seca ou xerostomia, que pode estar associada à redução da produção salivar ou hipossalivação,

afetando diversas funções do sistema estomatognático. Os estudos aconselham, caso a xerostomia seja exacerbada por uma medicação, reduzir a dose abaixo do limiar de secura bucal¹⁶, aumentar consumo de água³⁷ e leite³⁸, dieta com baixo teor de açúcar e estimular a salivação com goma de xilitol³⁹. Deve-se evitar cafeína, alimentos cítricos e tabaco. Além disso, respiração bucal pode aumentar a complicação, devendo ser tratada³⁹. Ambientes umidificados podem ser benéficos³⁸.

Adicionalmente, pode-se indicar estimulantes colinérgicos para estimular a produção salivar fisiológica, como o cloridrato de pilocarpina 5 mg, três vezes ao dia⁴⁰ ou a cevimelina 30 mg, três vezes ao dia⁴¹. No entanto, ambos estão contraindicados em pacientes com asma não controlada, glaucoma e inflamação aguda da íris (irite), bem como é necessário ter precaução frente às doenças da vesícula biliar³⁹. Na revisão realizada por Gil-Montoya *et al.*¹⁷ (2016), indicou-se o cloridrato de pilocarpina 5 mg quatro vezes ao dia.

Candidose

Entre as infecções mais frequentes durante o tratamento oncológico está a candidose, uma infecção oportunista em pacientes imunossuprimidos, refletindo disgeusia, anorexia, desnutrição e disfagia. Normalmente, indica-se antifúngicos locais e sistêmicos, como o cetoconazol (200 mg/dia), miconazol e nistatina (100.000 UI/ml 3-4 vezes/dia)⁶. Preventivamente, em pacientes com mielossupressão, o protocolo é usar fluconazol⁴². No caso de resistência, o itraconazol (200-400 mg/dia), a anfotericina B e novas classes de antifúngicos, incluindo equinocandinas, são empregadas¹⁸. A anfotericina B (20 mg/dia) é receitada para os casos de infecções muito extensas e graves¹⁸.

Recomendações quanto ao tratamento odontológico

Antes do início da QmT, o paciente deve ser instruído sobre a necessidade de um tratamento odontológico prévio⁵. É essencial reforçar a instrução de higiene bucal⁴³ e realizar aplicação tópica de flúor⁴⁴. O ajuste da relação oclusal e das próteses também deve ser realizado⁴³.

O *checkup* radiográfico, em especial das condições periodontais e endodônticas colabora com a remoção dos focos de infecção⁴⁴.

Diante de infecção aguda, a escolha do tratamento dependerá do estado geral de saúde do paciente e, caso o dente apresente um prognóstico questionável, deve ser extraído entre duas e três semanas antes do início da QmT⁴⁴.

Durante o tratamento oncológico, pode-se realizar aplicação de flúor, indicar o uso de clorexidina e, se oportuno, fármacos como paracetamol ou metamizol¹⁷. Para a mucosite, o uso de gelo e benzidamina como enxaguante bucal pode ser indicado^{9,34}.

Após 48 horas da infusão do quimioterápico no organismo, as células da medula óssea interrompem seu processo de divisão, ocasionando uma queda considerável da contagem de células hematopoiéticas circulantes no sangue periférico. Essa mielossupressão, conhecida como “nadir”, ocorre por um período de 10 a 14 dias, e os pacientes estarão mais susceptíveis a infecções e condições de hemorragia primária, levando à necessidade de internação e tratamento em ambiente hospitalar, além de possível atraso no tratamento antineoplásico⁴⁵. Com isso, as exodontias são realizadas apenas em extrema necessidade, sendo fundamental o uso de antibióticos. Com plaquetas em até 50.000/mm³, procedimentos invasivos não devem ser realizados⁵.

Finalizada a QmT, é importante contatar o oncologista, com o objetivo de obter informações sobre a condição sistêmica, procurando remover os focos remanescentes de infecção⁷. As exodontias permanecem recomendadas para os casos de grande necessidade e sob antibioticoterapia por 7 a 15 dias e sem o uso de próteses durante um ano⁴³. É possível restaurar a estética e a eficiência funcional⁷, assim como, recomendar uma dieta adequada, além da utilização de clorexidina e cremes dentais com flúor⁴⁴. A preservação odontológica deve ser mensal inicialmente, passando para intervalos trimestrais e, finalmente, semestrais. McCaul⁴³ (2012) recomenda que essas consultas sejam de 4-6 meses após terapia.

Conclusão

Apesar de ainda não existir um protocolo padrão para manejo de cada uma das complicações bucais advindas do tratamento antineoplásico, as diferentes terapêuticas disponíveis devem ser adotadas a partir das necessidades e limitações individualizadas. A presença do cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar é essencial, desde o processo de prevenção das sequelas da quimioterapia antineoplásica, remoção de focos de infecção e realização de possíveis tratamentos odontológicos prévios, até o manejo dos efeitos adversos durante e após o tratamento antineoplásico. É imprescindível que o profissional esteja a par de qual protocolo antineoplásico foi utilizado em cada paciente, atentando-se a todos os efeitos colaterais que cada terapia pode gerar à mucosa bucal e sabendo conduzir cada caso da melhor forma possível, tendo impacto terapêutico e prognóstico, além de contribuir para a sobrevivência do paciente.

Abstract

Objective: This study suggests oral management for chemotherapy patients, through a literature review, considering that patients are poorly instructed in most cases. **Material and methods:** The search was performed in the PubMed / Medline database. Only observational studies and literature reviews in English, Spanish, and Portuguese, published between 2001 and 2019, which discussed antineoplastic treatment and presented oral complications were included. **Results:** Ten articles met the inclusion criteria. Most adverse effects were observed to cease at the end of chemotherapy. The main oral changes observed were mucositis, xerostomia, and candidosis. Several therapeutic alternatives seem to be effective, and it is essential to individualize the patient and propose the best option for the specific condition. **Final considerations:** The participation of dentists in the cancer team is extremely important for performing dental interventions, guiding patients, helping to provide a better quality of life, and contributing significantly to the prognosis of the disease.

Keywords: Chemotherapy. Adverse effects. Head and neck cancer.

Referências

1. Osterne RLV, Brito RGM, Nogueira RLM, Soares ECS, Alves APNN, Moura JFB, *et al.* Saúde bucal em pacientes portadores de neoplasias malignas: estudo clínico-epidemiológico e análise de necessidades odontológicas de 421 pacientes. *Rev Bras Cancerol.* 2008;54(3):221–6.
2. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(4):562–8.
3. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim Nov.* 2005;28(1):118–29.
4. Zeller JL. High suicide risk found for patients with head and neck cancer. *JAMA.* 2006;296(14):1716–7.
5. Pouloupoulos A, Papadopoulos P, Andreadis D. Chemotherapy: oral side effects and dental interventions. A review of the literature. *Stomatol Dis Sci.* 2017;1(2):35–9.
6. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Cien Saude Colet.* 2010;15(1):1085–94.
7. López BC, Esteve CG, Pérez MGS. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent.* 2011;3(1):31–42.
8. Brennan MT, Hasséus B, Hovan AJ, Raber-Durlacher JE, Blijlevens NMA, Huysmans MC, *et al.* Impact of oral side effects from conditioning therapy before hematopoietic stem cell transplantation: protocol for a multicenter study. *J Med Internet Res.* 2018;7(4):1–8.
9. Alvarado Y, Bellm LA, Giles FJ. Oral mucositis: Time for more studies. *Hematology.* 2002;7(5):281–9.
10. Campos MIC, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJV. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(3):337–40.
11. Eduardo FDP, Bezinelli LM, De Carvalho DLC, Lopes RMDG, Fernandes JF, Brumatti M, *et al.* Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatr Transplant.* 2015;19(3):316–25.
12. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Yamada Y, Ishida M, Shakui T, *et al.* Preparation and clinical evaluation of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, for prevention of oral mucositis in patients with hematological cancer who received high-dose chemotherapy. *Med Oncol.* 2016;33(8):1–7.
13. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent.* 2016;8(2):201–9.
14. Carneiro-Neto JN, De-Menezes JDS, Moura LB, Massucato EMS, De-Andrade CR. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: systematic review and meta-analysis current. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(1):15–23.
15. Cheng Y, Qin SK, Chen YP, Dong IH, Sun XD, Yu SY, *et al.* Local analgesic effect of a bioadhesive barrier-forming oral liquid in cancer patients with oral mucositis caused by chemotherapy and/or radiotherapy: a randomized multicenter, single-use, positive-controlled, open-label study. *Oncotargets Ther* [Internet]. 2018;11:8555–64. Available from: <https://www.dovepress.com/local-analgesic-effect-of-a-bioadhesive-barrier-forming-oral-liquid-in-peer-reviewed-article-OTT>

16. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, *et al.* Oral complications of cancer and cancer therapy. *A Cancer J Clin.* 2012;00(0):1–22.
17. Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(3):355–66.
18. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: a systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):81–90.
19. Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, Basile D, Vitale MG, Fanotto V, *et al.* New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front Pharmacol.* 2017;8:1–16.
20. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–61.
21. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2000;8(1):68–71.
22. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003;66(3):253–62.
23. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer.* 2004;100(9):1995–2025.
24. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004;100(9):2026–46.
25. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(2):3–11.
26. De Souza CA, Santini G, Marino C, Nati S, Congiu AM, Vigorito AC, *et al.* Amifostine (WR-2721), a cytoprotective agent during high-dose cyclophosphamide treatment of non-Hodgkin's lymphomas: a phase II study. *Brazilian J Med Biol Res.* 2000;33(7):791–8.
27. Fahlke J, Ridwelski K, Lippert H. High-dose therapy with combined 5-fluorouracil and folinic acid with and without amifostine in the treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Color Dis.* 1999;14(2):128–30.
28. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(5):290–315.
29. Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E, Alberti W. Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol.* 2004;70(3):261–4.
30. Capelli D, Santini G, De Souza C, Poloni A, Marino G, Montanari M, *et al.* Amifostine can reduce mucosal damage after high-dose melphalan conditioning for peripheral blood progenitor cell autotransplant: a retrospective study. *Br J Haematol.* 2000;110(2):300–7.
31. Allison RR, Ambrad AA, Arshoun Y, Carmel RJ, Ciuba DF, Feldman E, *et al.* Multi-institutional, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of a mucoadhesive hydrogel (MuGard) in mitigating oral mucositis symptoms in patients being treated with chemoradiation therapy for cancers of the head and neck. *Cancer.* 2014;120(9):1433–40.
32. 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):732–8.
33. Hadjieva T, Cavallin-Ståhl E, Linden M, Tiberg F. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Support Care Cancer.* 2014;22(6):1557–62.
34. Raber-Durlacher JE, Von Bültzingslöwen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, *et al.* Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21(1):343–55.
35. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Sonis ST, Elad S, *et al.* Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer.* 2016;24(6):2781–92.
36. Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2011;47(12):1176–81.
37. Imai H, Soeda H, Komine K, Otsuka K, Shibata H. Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer. *BMC Palliat Care.* 2013;12(1):1–5.
38. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology.* 2003;20(2):64–77.
39. Friedman PK, Isfeld D. Xerostomia: the “invisible” oral health condition. *Today's FDA.* 2010;22(1):61–3.
40. Atkinson JC, Baum BJ. Salivary enhancement: current status and future therapies. *J Dent Educ [Internet].* 2001;65(10):1096–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11699983>.
41. Chambers MS, Posner M, Jones CU, Biel MA, Hodge KM, Vitti R, *et al.* Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(4):1102–9.
42. Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, Peters N, Sherlock CH. The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(6):712–6.
43. McCaul LK. Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy. *Dent Updat.* 2012;39(2):135–40.
44. Hong CHL, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, *et al.* A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1007–21.
45. Duarte BG, Maciel AP, Gonçalves ES, Santos PSDS. Avaliação perioperatória de indivíduos em quimioterapia com necessidade de intervenção cirúrgica odontológica. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med St Casa São Paulo.* 2018;63(2):105–9.

Endereço para correspondência:

Fernanda Angelio da Costa
Avenida Mandacaru 1550 – Centro.
CEP 87080-000 Maringá, PR, Brasil
Telefone/Fax: (+55) (44) 3011-9052
E-mail: fernanda.angelio@gmail.com

Recebido: 10/07/19. Aceito: 05/12/19.