

O efeito dos agentes quimioterápicos sobre o periodonto: revisão narrativa de literatura

The effect of antineoplastic agents on the periodontium: a narrative literature review

El efecto de los agentes antineoplásicos en el periodoncio: una revisión narrativa de la literatura

Recebido: 01/07/2022 | Revisado: 16/07/2022 | Aceito: 18/07/2022 | Publicado: 26/07/2022

David Jonathan Rodrigues Gusman

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0071-1630>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: davidgusman2@gmail.com

Priscila Arisa Sasaki

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8764-6183>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: arisasasakp@hotmail.com

Paula Lazilha Faleiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9726-690X>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: paulal.faleiros@hotmail.com

Patricia Monteiro Seraphim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2145-6640>
Universidade Estadual Paulista, Brasil
E-mail: pm.seraphim@unesp.br

Christine Men Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5429-509X>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: christinemen@hotmail.com

Bruna Millena da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3581-5085>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: brumillena@gmail.com

Amanda Munarolo Piacenza de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0076-7853>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: amanda.munaroloo@gmail.com

Eder da Silva Dolens

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1538-7434>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: ederdolens@gmail.com

Juliano Milanezi de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5995-5747>
Universidade Estadual Paulista, Brasil
E-mail: jumilanezi@hotmail.com

Resumo

Objetivo: O objetivo deste trabalho é descrever uma revisão narrativa de literatura sobre os efeitos dos agentes quimioterápicos no periodonto e salientar sobre a importância clínica dos cirurgiões dentistas durante a terapia multidisciplinar em pacientes oncológicos. *Metodologia:* Uma pesquisa bibliográfica exploratória foi realizada nas bases de dados eletrônicas Pubmed/Medline, Embase, Scopus e Scielo, utilizando os termos de busca “chemotherapy and periodontitis”, “chemotherapy and gingivitis” e “chemotherapy and periodontal disease”, sendo considerado os artigos publicados até junho de 2022. *Resultados e discussão:* Os quimioterápicos não atuam sobre células específicas, eles afetam células de rápida proliferação celular e causam citotoxicidade várias células do tecido conjuntivo. Desta forma, os quimioterápicos causam destruição do epitélio juncional e exacerbam o processo inflamatório do tecido conjuntivo gengival. Quando a periodontite que ocorre pela interação placa bacteriana e o hospedeiro se instala, os quimioterápicos agravam sua progressão. Além disso, quimioterápicos podem afetar os tecidos periodontais de maneira indireta por causar xerostomia e aumentar a quantidade de bactérias da boca. As doenças periodontais são fatores de risco para doenças sistêmicas como: doenças cardiovasculares, doenças do trato respiratório, diabetes, doença de Alzheimer e resultados adversos da gravidez e cabe ao cirurgião dentista da equipe multidisciplinar acompanhar e identificar possíveis riscos no tratamento bucal de pacientes oncológicos. *Conclusão:* Dentro dos limites da presente revisão de literatura, pode-se concluir que os tecidos periodontais são agredidos pela utilização dos

quimioterápicos e medidas de prevenção ou formas de tratamento devem ser levadas em consideração pelo cirurgião dentista da equipe multidisciplinar oncológica.

Palavras-chave: Agentes antineoplásicos; Doenças periodontais; Gingivite; Periodontite; Perda do osso alveolar.

Abstract

Objective: The aim of this study is to describe a narrative review about the effects of chemotherapeutic agents on periodontium and emphasize the clinical importance of dentists during multidisciplinary therapy in cancer patients. *Methods:* A exploratory research process was performed in the electronic databases Pubmed/Medline, Embase, Scopus and Scielo, using search terms: “chemotherapy and periodontitis”, “chemotherapy and gingivitis” and “chemotherapy and periodontal disease”, and it was considered articles published until June 2022. *Results and discussion:* Chemotherapeutic agents do not act on specific cells, they affect rapidly proliferating cells and cause cytotoxicity to connective tissue cells. Therefore, chemotherapeutic agents cause destruction of the junctional epithelium and exacerbates the inflammatory process of the gingival connective tissue. Once periodontitis that occurs by the interaction between bacterial plaque and the host is located, chemotherapeutic agents aggravates its progression. In addition, chemotherapy drugs can affect periodontal tissues indirectly by xerostomia and increasing the amount of bacteria in the mouth. Periodontal diseases are risk factors for systemic diseases such as: cardiovascular diseases, respiratory diseases, diabetes, Alzheimer's disease and adverse pregnancy outcomes and it is up to the dentist of multidisciplinary team to monitor and identify possible risks in the oral treatment of cancer patients. Within the limits of this literature review, it can be concluded that periodontal tissues are harmed by chemotherapy and prevention measures or forms of treatment must be taken into account by the dentists of the multidisciplinary oncology team.

Keywords: Antineoplastic agents; Periodontal diseases; Gingivitis; Periodontitis; Alveolar bone loss.

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo es describir una revisión narrativa de la literatura sobre los efectos de los agentes antineoplásicos en el periodoncio y enfatizar la importancia clínica de los cirujanos dentistas durante la terapia multidisciplinaria en pacientes con cáncer. *Metodología:* Se realizó una búsqueda bibliográfica exploratoria en las bases de datos electrónicas Pubmed/Medline, Embase, Scopus y Scielo, utilizando los términos de búsqueda “quimioterapia and periodontitis”, “quimioterapia and gingivitis” y “quimioterapia and periodontal disease”, considerándose los artículos publicados hasta junio de 2022. *Resultados y discusión:* Los quimioterápicos no actúan sobre células específicas, afectan las células que proliferan rápidamente y causan citotoxicidad en varias células del tejido conectivo. De esta forma, los quimioterápicos provocan la destrucción del epitelio de unión y exacerbaban el proceso inflamatorio del tejido conectivo gingival. Cuando aparece la periodontitis que se produce por la interacción entre la placa bacteriana y el huésped, los agentes antineoplásicos empeoran su progresión. Además, los medicamentos de quimioterapia pueden afectar indirectamente los tejidos periodontales al causar xerostomía y aumentar la cantidad de bacterias en la boca. Las enfermedades periodontales son factores de riesgo para enfermedades sistémicas como: enfermedades cardiovasculares, enfermedades del tracto respiratorio, diabetes, enfermedad de Alzheimer y resultados adversos del embarazo, y corresponde al cirujano dentista en el equipo multidisciplinario monitorear y identificar posibles riesgos en el tratamiento oral de pacientes con cáncer. *Conclusión:* Dentro de los límites de la presente revisión bibliográfica, se puede concluir que los tejidos periodontales son atacados por el uso de quimioterapia y las medidas de prevención y formas de tratamiento deben ser tenidas en cuenta por el cirujano dentista del equipo oncológico multidisciplinario.

Palabras clave: Agentes antineoplásicos; Enfermedades periodontales; Gingivitis; Periodontitis; Pérdida de hueso alveolar.

1. Introdução

No Brasil, a estimativa para o ano de 2020, que será válida também para o ano de 2021, aponta para a ocorrência de aproximadamente 626 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. O câncer de pele do tipo não melanoma (449 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de mama feminina (66 mil), próstata (65 mil), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (16 mil) (Ministério da Saúde, 2020).

De acordo com a Sociedade Americana de Câncer, o número de pessoas que sobrevivem à doença está aumentando a cada ano, isso ocorre como resultado do crescimento e envelhecimento da população, bem como aumento da sobrevivência devido a mudanças nas práticas de detecção precoce e avanços no tratamento (American Cancer Society, 2022).

Até mesmo quando o prognóstico é sombrio, a terapia paliativa é utilizada para melhoria da qualidade de vida do paciente, auxiliando também seus familiares. Seus cuidados incluem todo o suporte, orientações e cuidados com questões pessoais e familiares, em todas as áreas médicas, psicológicas e odontológicas (Dy, et al., 2017).

Atualmente, os tratamentos convencionais de câncer baseiam-se em: cirurgia e/ou radioterapia e/ou quimioterapia (Liauw, et al., 2013). Esta última é frequentemente o tratamento de eleição para a maioria dos tumores, independentemente de suas toxicidades associadas. A quimioterapia consiste na aplicação sistêmica de fármacos antiproliferativos e citotóxicos que agem principalmente por antagonizar mecanismos essenciais da divisão celular. Dentre os quimioterápicos mais utilizados estão: 5-fluorouracil (Heidelberger et al., 1957), cisplatina (Lorch et al., 2011), carboplatina, paclitaxel (Marshall Jr, 1964), doxorubicina, ifosfamida (Ratan & Patel, 2016) e ciclofosfamida (Teles et al., 2017).

Esses medicamentos têm uma alta atividade biológica que leva à ablação de células cancerígenas. Todavia, isso não ocorre de forma seletiva, sendo também responsáveis por altas toxicidades no corpo do paciente (Pin, et al., 2018). Durante ou após o tratamento quimioterápico, podem ocorrer manifestações orais como dor, sangramento, mucosite, distúrbios do paladar e xerostomia. Além disso, a patogenicidade de bactérias, fungos e vírus pode aumentar concomitante com o aumento da susceptibilidade do hospedeiro (Theodoro et al., 2016).

O efeito dos quimioterápicos parece também afetar o periodonto de proteção (gengiva) e de sustentação (ligamento periodontal, osso alveolar e cimento), tanto na normalidade como no processo de patogênese das doenças periodontais (Theodoro et al., 2016; Gusman et al., 2019; Novaes et al., 2022). As principais doenças periodontais são gengivite e periodontite. A gengivite ocorre devido a presença da placa bacteriana ao redor dos tecidos periodontais que desencadeia uma resposta imuno-inflamatória no tecido conjuntivo gengival, sendo considerada uma forma antecedente da periodontite (Michaud et al., 2017). A periodontite, por sua vez, ocorrerá quando a placa bacteriana não é removida e a modulação entre resposta imune-inflamatória do hospedeiro e as bactérias periodontopatogênicas resultará em perda dos tecidos de suporte, podendo levar a perdas dentárias (Taba, et al., 2012).

Os pacientes que estão sob o tratamento de quimioterapia geralmente necessitam de ciclos de internação para a administração do medicamento quimioterápico intravenoso que irá até mesmo diminuir sua imunidade (Liauw et al., 2013). Neste tratamento complexo, a terapia multidisciplinar para prevenção de outras doenças oportunistas e melhora dos sintomas do paciente decorrentes do diagnóstico e tratamento são necessários (American Cancer Society, 2021). O cirurgião dentista faz parte deste tratamento multidisciplinar, devendo estar atento para prevenir doenças oportunistas e auxiliar no processo de recuperação do paciente neste momento.

Desta forma, o objetivo deste trabalho é descrever uma revisão narrativa de literatura sobre os efeitos dos agentes quimioterápicos no periodonto e salientar sobre a importância clínica dos cirurgiões dentistas durante a terapia multidisciplinar em pacientes oncológicos.

2. Metodologia

Optou-se na utilização deste estudo pelo desenho metodológico de uma revisão narrativa de literatura buscando responder a seguinte pergunta “Quais os efeitos dos quimioterápicos sobre os tecidos periodontais?”. Segundo Robinson e Lowe, (2015) uma revisão narrativa é importante para descrever e discutir o desenvolvimento de um dado assunto, sob ponto de vista teórico ou contextual.

A pesquisa bibliográfica exploratória foi realizada nas bases de dados eletrônicas National Library of Medicine (PubMed), Excerpta Medica Database (Embase), Scopus e Scientific Electronic Library Online (SciELO), por dois pesquisadores independentes (DJRG e PAS), a fim de identificar trabalhos em inglês que satisfizessem o objetivo do estudo,

sem restrição inicial de período (de Almeida et al., 2017), sendo eles publicados até junho de 2022, utilizando os termos de busca “chemotherapy and periodontitis”, “chemotherapy and gingivitis” e “chemotherapy and periodontal disease”,

Como critério de exclusão seguiu-se artigos que estivessem disponíveis apenas o título e resumo. No que se refere a análise dos dados, inicialmente foi feita uma leitura exploratória e seletiva de títulos para verificar o conteúdo dos estudos, posteriormente foi avaliado os resumos pré-selecionados destacando os principais estudos conforme o objetivo desta pesquisa (Lima et al., 2021). Em seguida, utilizou-se a técnica de análise temática nos artigos selecionados para aprofundar o conhecimento e descrever os resultados.

Vale ressaltar que a revisão narrativa não exige protocolos rígidos e explícitos de busca e seleção, nem demanda necessidade de esgotamento das fontes (Green, et al., 2006; Lima et al., 2021). Ademais, permite conhecer o estado da arte do objeto de estudo e a sua proposição, contribuindo para a construção de novas perspectivas sobre o assunto, diferenciando-se da revisão sistemática porquanto não restringe a busca dos estudos a meios muito criteriosos e por utilizar a subjetivação como possibilidade para interpretação dos resultados (Robinson & Lowe, 2015; Lima et al, 2021). E sobre o tema “efeito dos quimioterápicos sobre o periodonto”, poucos estudos clínicos foram encontrados na literatura, necessitando um destaque sobre o assunto na comunidade científica, justificando a importância do estudo em questão.

3. Resultados e Discussão

3.1 Busca dos artigos nas bases de dados

Durante a busca inicial foram encontrados 4.065 artigos (Quadro 1). Após a análise seletiva de títulos, resumos e artigos completos na íntegra foi alcançado um número total de 59 artigos (Quadro 2) para a descrição da revisão narrativa de literatura.

Quadro 1. Detalhes sobre as bases de dados, códigos de busca e quantidade de artigos encontrados.

Base de dados	Código da busca	Artigos encontrados
National Library of Medicine (PubMed)	((chemotherapy and periodontitis) AND (chemotherapy and gingivitis)) AND (chemotherapy and periodontal disease)	3.044
Excerpta Medica Database (Embase)	Chemotherapy and periodontitis OR Chemotherapy and Gingivitis OR chemotherapy and periodontal disease	518
Scopus	chemotherapy AND periodontitis OR chemotherapy AND gingivitis OR chemotherapy AND periodontal AND disease)	495
Scientific Eletronic Library Online (SciELO)	(chemotherapy) AND (periodontitis) OR (gingivitis) OR (periodontal disease)	8

Fonte: autores.

Quadro 2. Distribuição dos estudos utilizados na revisão narrativa de literatura conforme autor, ano de publicação, título e desenho dos artigos.

Autor / Ano	Título do artigo	Tipo do estudo
Guggenheimer et al., 1977	Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa	Estudo <i>post-mortem</i>
Sanavi et al., 1985	The colonization and establishment of invading bacteria in periodontium of ligature-treated immunosuppressed rats	Estudo experimental controlado em ratos
Minah et al., 1986	Oral succession of gram-negative bacilli in myelosuppressed cancer patients	Estudo clínico em humanos
Rowat et al., 1986	Rates of epithelial cell proliferation in the oral mucosa and skin of the tamarin monkey (<i>Saguinus fuscicollis</i>)	Estudo experimental em macacos
Peterson et al., 1987	Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients	Estudo clínico em humanos
Reynalds et al., 1989	Periodontal disease and oral microbial successions during myelosuppressive cancer chemotherapy	Estudo clínico em humanos
Kaplan & Baum, 1993	The functions of saliva	Revisão de literatura
Guchelaar et al., 1998	Apoptosis- and necrosis-inducing potential of cladribine, cytarabine, cisplatin, and 5-fluorouracil in vitro: a quantitative pharmacodynamic model	Estudo <i>in vitro</i>
Harrison et al., 1998	Salivary sIgA concentrations and stimulated whole saliva flow rates among women undergoing chemotherapy for breast cancer: an exploratory study	Estudo clínico controlado em humanos
Kobayashi et al., 2000	Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction	Estudo experimental controlado em camundongos
Chan et al., 2003	Oral complications in Chinese cancer patients undergoing chemotherapy	Estudo clínico em humanos
Kudo et al., 2003	Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism	Estudo <i>in vitro</i>
Mcguire, 2002	Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than mucositis and mouthwash	Revisão de literatura
Shimono et al., 2003	Biological characteristics of the junctional epithelium	Revisão de literatura
Coleman, 2005	Bisphosphonates in breast cancer	Revisão de literatura
Hortobagyi, 2005	Progress in the management of bone metastases: one continent at a time?	Revisão de literatura
Scully, Sonis & Diz, 2006	Oral mucositis	Revisão de literatura
Arias, 2008	Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems	Revisão de literatura
Drake, Clarke & Khosla, 2008	Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice	Revisão de literatura
Harris et al., 2008	Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis	Revisão de literatura
Jensen et al., 2008	Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction	Estudo clínico controlado em humanos
Jham et al., 2008	Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy	Estudo clínico em humanos
Rubenstein et al., 2008	Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis	Revisão de literatura
Grundmann, Mitchell & Limesand, 2009	Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies	Revisão de literatura
Kinumatsu et al. 2009	Involvement of laminin and integrins in adhesion and migration of junctional epithelium cells	Estudo experimental em camundongos

Mazzeo et al., 2009	Oral signs of intravenous chemotherapy with 5-Fluorouracil and Leucovorin calcium in colon cancer treatment	Estudo clínico em humanos
Jensen et al., 2010	A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life	Revisão sistemática de literatura
Krafts, 2010	Tissue repair: The hidden drama	Revisão de literatura
Vissink et al., 2010	Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers	Revisão de literatura
Michelet, 2012	Caries and periodontal disease in cancer survivors	Revisão sistemática de literatura
Tsukamoto et al., 2012	Role of the junctional epithelium in periodontal innate defense and homeostasis	Estudo experimental controlado em camundongos
Okamoto et al., 2013	Zoledronic acid produces combinatory anti-tumor effects with cisplatin on mesothelioma by increasing p53 expression levels	Estudo experimental controlado em camundongos
Winter et al., 2013	Neoadjuvant chemotherapy with or without zoledronic acid in early breast cancer--a randomized biomarker pilot study	Estudo clínico em humanos
Beech et al., 2014	Dental management of patients irradiated for head and neck cancer	Revisão de literatura
Brar, Hong & Wright, 2014	Multidisciplinary cancer care: does it improve outcomes?	Revisão de literatura
Chaveli-López, 2014	Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review	Revisão sistemática de literatura
Jiang et al., 2014	Morphological and functional characteristics of human gingival junctional epithelium	Estudo clínico controlado em humanos
Lalla et al., 2014	MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy	Revisão sistemática de literatura
van't Hof et al., 2014	Antimicrobial defense systems in saliva	Revisão de literatura
Barkokebas et al., 2015	Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer	Estudo clínico em humanos
Dawes et al., 2015	The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI	Revisão de literatura
Garcia et al., 2015	Evaluation of the progression and treatment of experimental periodontitis in rats subjected to chemotherapy with 5-fluorouracil	Estudo experimental controlado em ratos
Rice et al., 2015	The management of osteoradionecrosis of the jaws--a review	Revisão de literatura
Vozza et al., 2015	Periodontal disease and cancer patients undergoing chemotherapy	Estudo clínico em humanos
Sa et al., 2016	Histological features of oral epithelium in seven animal species: As a reference for selecting animal models	Estudo comparativo entre diferentes espécies
Theodoro et al., 2016	Effect of low-level laser therapy as an adjuvant in the treatment of periodontitis induced in rats subjected to 5-fluorouracil chemotherapy	Estudo experimental controlado em ratos
Rapone et al., 2017	Oral hygiene in patients with oral cancer undergoing chemotherapy and/or radiotherapy after prosthesis rehabilitation: protocol proposal	Estudo clínico em humanos
Akcalı & Lang, 2018	Dental calculus: the calcified biofilm and its role in disease development	Revisão de literatura
Carrizales-Sepúlveda et al., 2018	Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease	Revisão de literatura
Gusman et al., 2019	Antineoplastic agents exacerbate periodontal inflammation and aggravate experimental periodontitis	Estudo experimental controlado em ratos

Selby et al., 2019	The Value and Future Developments of Multidisciplinary Team Cancer Care	Revisão de literatura
Genco & Sanz, 2020	Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview	Revisão de literatura
Ishii & Ishii, 2020	Review of cancer-associated fibroblasts and their microenvironment in post-chemotherapy recurrence	Revisão de literatura
Nazir et al., 2020	Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance	Estudo ecológico
Ferlay et al., 2021	Cancer statistics for the year 2020: An overview	Revisão de literatura
Fi & Wo, 2021	Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses	Revisão de literatura
Soutome et al., 2021	Effect of Cancer Treatment on the Worsening of Periodontal Disease and Dental Caries: A Preliminary, Retrospective Study	Estudo clínico em humanos
Van Poznak et al., 2021	Association of Osteonecrosis of the Jaw With Zoledronic Acid Treatment for Bone Metastases in Patients With Cancer	Estudo clínico em humanos
Novaes et al., 2022	Influence of the treatment with the antineoplastic agents 5-fluorouracil and cisplatin on the severity of experimental periodontitis in rats	Estudo experimental controlado em ratos

Fonte: autores

3.2 Efeito direto dos quimioterápicos no periodonto de proteção

Na literatura é descrito uma classificação de acordo com a rapidez com que as células se dividem, podendo regenerar ou reparar um tecido ou um órgão. Desta forma, as células lábeis são células de rápida proliferação celular, enquanto as estáveis são de moderada proliferação celular e as permanentes não se dividem (Krafts, 2010).

Os quimioterápicos não possuem ação sobre células específicas, eles afetam células de rápida proliferação celular (células lábeis), devido as características de rápida proliferação dos tumores malignos (Gusman et al., 2019). Portanto, a ação inespecífica dos quimioterápicos, vai resultar em apoptose celular tanto para células malignas como para as células lábeis normais (Arias, 2008; Guchelaar et al., 1998; Guggenheimer et al., 1977; Mcguire, 2002).

O epitélio oral está localizado voltado para a cavidade oral e é um tecido epitelial de revestimento, ou seja, células de rápida proliferação (Sa et al., 2016), e os quimioterápicos podem provocar alterações clínicas como eritema, edema ou ulceração que pode ser acompanhada de alterações que vão desde uma leve sensação de queimação até úlceras grandes e dolorosas que pioram a qualidade de vida do paciente e limitam as funções orais básicas, como fala, deglutição de saliva ou alimentação (Chan et al., 2003; Scully, et al., 2006; Chaveli-López, 2014) essas características são condizentes com a mucosite, que podem diminuir a qualidade de vida destes pacientes (Barkokebas et al., 2015).

Além de afetar as células epiteliais, os quimioterápicos podem causar danos no periodonto de proteção (gengiva) por suas ações nas células do tecido conjuntivo, uma vez que os quimioterápicos causam apoptose de fibroblastos e das células endoteliais vasculares (Ishii & Ishii, 2020).

Em uma base mecânica, o dano celular endotelial pode ocorrer resultante da perda de secreção de fatores de crescimento epitelial, como o fator de crescimento de queratinócitos (KGF) (Scully et al., 2006; Chaveli-López, 2014), como também pela a liberação precoce de citocinas inflamatórias (fator nuclear kappa B [NF- κ B], fator de necrose tumoral [TNF- α] e as interleucinas [IL] 6 e 1). Acredita-se também que a colonização bacteriana nas lesões ulceradas prolongue os tempos de cicatrização do epitélio oral (Scully et al., 2006). No entanto, hipóteses recentes e dados clínicos sugerem que a infecção não é um elemento central no desenvolvimento da mucosite (Rubenstein et al., 2008; Harris et al., 2008; Lalla et al., 2014).

Além disso, no periodonto de proteção, o epitélio juncional é responsável por manter a homeostase periodontal, uma vez que promove a união dentogengival, permitindo assim que ocorra uma proteção do hospedeiro frente à agressão bacteriana

(Tsukamoto et al., 2012). Desta forma, o epitélio juncional tem como característica: promover o efeito antimicrobiano dos anticorpos e fagocitária dos neutrófilos e macrófagos presentes no fluido gengival crevicular, descamar regularmente as células epiteliais para a cavidade oral removendo bactérias, promover uma barreira epitelial intacta evitando a entrada de bactérias e auxilia no fluxo positivo do fluido gengival crevicular do sulco gengival removendo os microorganismos da região subgengival (Shimono et al., 2003; Jiang et al., 2014).

As células do epitélio juncional são renovadas por um período de quatro a sete dias, sendo descamadas para a região do sulco gengival, portanto o epitélio juncional possui um alto índice de renovação (Rowat et al., 1986; Shimono et al., 2003; Kinumatsu et al., 2009; Jiang et al., 2014) sendo uma célula alvo dos quimioterápicos.

Sobre este tema, Gusman et al. (2019) avaliou os efeitos dos quimioterápicos sobre o epitélio juncional de ratos que foram submetidos a administração sistêmica de 5-fluorouracil e cisplatina. Em seus achados histológicos, foi observado moderada destruição do epitélio juncional em animais sem a periodontite experimental induzida. No entanto, nos animais que tiveram a doença periodontal induzida, foi observado uma severa destruição do epitélio juncional. Isso pode fazer com que o epitélio juncional não cumpra com suas funções de maneira eficiente, permitindo uma maior invasão bacteriana ao hospedeiro.

Com relação aos achados clínicos sobre o periodonto de proteção, é possível observar que Mazzeo et al. (2009) identificou um aumento do sangramento a sondagem em pacientes que fizeram utilização do 5-fluorouracil. A maior prevalência do sangramento a sondagem foi revertida no final do tratamento com os quimioterápicos. Além disso, o estudo de Voza et al. (2015) identificou que pacientes que faziam uso de somente de quimioterápicos possuíam maior sangramento a sondagem entre os ciclos da quimioterapia comparado ao momento inicial (baseline).

Michelet (2012) cita em seu estudo que a prevalência ponderada de gengivite grave em pacientes que utilizaram drogas anticâncer (radioterapia associado ou não a quimioterapia) foi de 20,3%. Resultando semelhante ao de Soutome et al. (2021), uma vez que foi observado que o tratamento com drogas anticâncer exacerbou o risco da doença periodontal (gengivite e periodontite) em 21%.

3.3 Efeito direto dos quimioterápicos no periodonto de sustentação

Com relação ao periodonto de sustentação (cimento, ligamento periodontal e osso alveolar) vários trabalhos em animais demonstram que os quimioterápicos podem exacerbar o processo inflamatório na região de furca e acelerar a destruição do osso alveolar comparado a animais que receberam solução salina como controle (Theodoro et al., 2016; Garcia et al., 2015; Gusman et al., 2019; Novaes et al., 2022).

O aumento da inflamação nos tecidos de sustentação após à administração sistêmica de quimioterápicos foi demonstrado nesses estudos pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α) na região de furca (Theodoro et al., 2016; Gusman et al., 2019; Novaes et al., 2022). O aumento de citocinas pró-inflamatórias pode justificar a maior destruição do osso alveolar uma vez que várias citocinas, como TNF- α , IL-1 β e IL-6 são capazes de induzir a formação de osteoclastos por um mecanismo independente de independente de RANKL (Kobayashi et al., 2000; Kudo et al., 2003; Harrison et al., 1998).

Com relação a destruição do osso alveolar pelos mecanismos dependentes de RANKL, alguns autores (Theodoro et al., 2016; Garcia et al., 2015; Gusman et al., 2019; Novaes et al., 2022) encontraram maior padrão de imunomarcagem para RANKL nos animais que tiveram administração sistêmica dos quimioterápicos e com periodontite experimental induzida comparado aos animais com periodontite experimental induzida e administração de solução salina sistêmica como controle.

Sobre a ação dos osteoclastos na região de furca, estudos (Theodoro et al., 2016; Garcia et al., 2015) avaliaram imunomarcações de Fosfatase Ácida Resistente ao Tartarato (TRAP), e pode-se observar um aumento nos números de osteoclastos imunomarcados nos animais que tiveram e periodontite experimental induzida e administração dos

quimioterápicos comparado com os animais que tiveram a periodontite experimental induzida e administração de solução salina sistêmica como controle.

Com relação aos achados clínicos em humanos, somente o estudo de Soutome et al. (2021) foi encontrado na literatura, citando em seus resultados que drogas anticâncer exacerbou o risco da doença periodontal (gingivite e periodontite) em 21%.

A pouca quantidade de estudos clínicos em humanos pode justificada pela dificuldade de se fazer trabalhos nos pacientes oncológicos que geralmente estão em condições debilitadas, com imunossupressão e pela dificuldade de se isolar os quimioterápicos em um estudo uma vez que estes pacientes tomam vários medicamentos. No entanto, entender os danos dos tratamentos dos quimioterápicos ao periodonto se torna relevante uma vez que a prevalência de doenças periodontais e do câncer são altas (Nazir et al., 2020; Ferlay et al., 2021).

3.4 Fatores indiretos em que quimioterápicos podem afetar o periodonto

Estudos sugerem que algumas quimioterapias (combinação do 5-fluorouracil, ciclofosfamida, metotrexato e epirrubicina) diminuam o fluxo salivar e alteram a composição da saliva em pacientes com câncer (Harrison et al., 1998; Jensen et al., 2008), podendo afetar os tecidos de revestimento da cavidade oral. Além disso, outras terapias podem estar associadas a quimioterapia como radioterapia, no qual, a prevalência de xerostomia é muito alta durante o tratamento da irradiação, ocorrendo em cerca de 93% dos pacientes, continuando após dois anos do término do tratamento em 85% dos pacientes (Grundmann, et al., 2009; Jensen et al., 2010; Vissink et al., 2010).

A saliva desempenha uma infinidade de funções orais, incluindo funções antimicrobianas, depuração, umedecimento e lubrificação, constantemente protegendo as superfícies da mucosa oral de lesões e infecções bacterianas (Kaplan & Baum, 1993; van't Hof et al., 2014; Dawes et al., 2015).

Além disso, alguns estudos (Minah et al., 1986; Peterson et al., 1987; Reynolds et al., 1989) analisaram a microflora subgingival antes e durante a quimioterapia intensiva. Mais bastonetes Gram-negativos estritamente anaeróbios pigmentados de preto foram encontrados em locais com doença periodontal em pacientes com câncer do que em pacientes com um grau semelhante de doença periodontal, mas sem câncer (Peterson et al., 1987). Minah et al. (1986), encontraram aumentos proporcionais de pneumonia por *Klebsiella* e *Pseudomonas* spp. em mais de 50% dos pacientes com câncer mielossuprimidos em tratamentos com quimioterápicos. Proporções aumentadas de bacilos entéricos subgingivais, estafilococos e *Candida albicans* foram relatadas por Reynolds et al. (1989) após 14 dias de quimioterapia de alta dose.

Regimes quimioterápicos intensivos facilitam a colonização de tecidos gengivais subepiteliais e a invasão bacteriana, como demonstrado por Sanavi et al. (1985) em modelo animal. Além disso, esse aumento de bactérias periodontopatogênicas pode servir como uma porta de entrada da invasão bacteriana sistêmica pelas bactérias Gram-negativas em pacientes com câncer (Fi & Wo, 2021).

3.5 Importância clínica do cirurgião dentista durante a terapia oncológica multidisciplinar

Diante do supracitado, os quimioterápicos podem exacerbar o processo inflamatório gengival ou aumentar a progressão da periodontite, podendo facilitar a ocorrência de bolsas periodontais leves, moderadas e profundas, acarretando mobilidade e até mesmo a perdas dentárias. Além disso, uma vez que as bactérias presentes na placa bacteriana subgingival e seus produtos adentram a corrente sanguínea, pode acarretar riscos para doenças sistêmicas (Genco & Sanz, 2020), desta forma, a periodontite é vista como fator de risco para doenças cardiovasculares (aterosclerose e endocardite bacteriana) (Carrizales-Sepúlveda et al., 2018), doenças do trato respiratório (pneumonia, doença pulmonar obstrutiva crônica), diabetes,

doença de Alzheimer e resultados adversos da gravidez (Fi & Wo, 2021). O quadro de imunossupressão também é um fator agravante da situação clínica, podendo aumentar o risco desses pacientes desenvolverem doenças sistêmicas.

Um paciente que passa por ciclos de quimioterapia endovenosa, podendo estar ou não associados com radioterapia, pode passar por períodos de estado físico debilitado, com dificuldade de escovação e higienização (Rapone et al., 2017). Além disso, uma vez que a placa bacteriana recebe íons de cálcio e fosfato da saliva, se mineraliza, tornando-se o cálculo dentário não saindo mais pela escovação e se tornando um fator retentivo de placa bacteriana (Akcalı & Lang, 2018). Neste momento, a intervenção pela terapia periodontal básica pelo cirurgião dentista é essencial para remoção do cálculo dentário, bactérias e seus produtos da superfície dentária, e deveria ser discutido com a equipe multidisciplinar o momento mais oportuno para promover esse tratamento em pacientes oncológicos.

Além disso, medicamentos utilizados em conjunto com os quimioterápicos também podem ocasionar outras doenças relacionadas aos tecidos periodontais. A utilização do ácido zoledrônico emergiu como uma opção terapêutica para complicações esqueléticas, alívio de dor e prevenção de metástases ósseas em neoplasias malignas osteotrópicas (mama, rim, pulmão e próstata) e é utilizado em associação a quimioterapia (Coleman, 2005; Drake, et al., 2008; Hortobagyi, 2005; Okamoto et al., 2013; Winter et al., 2013). No entanto, esta associação pode ser fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares associado a bisfosfonatos, que pode comprometer seriamente a qualidade de vida dos pacientes oncológicos. Além disso, a radioterapia também pode ser fator de risco para mucosite, xerostomia, cárie de radiação, trismo, osteorradionecrose dos maxilares (Jham et al., 2008; Beech et al., 2014; Rice et al., 2015; Van Poznak et al., 2021), devendo os cirurgiões dentistas ficar atentos a estas condições.

No entanto, baseado na complexidade de um paciente oncológico a multidisciplinaridade é essencial para qualquer decisão sobre os tratamentos (Brar, et al., 2014). Os efeitos psicológicos ao paciente e toda sua família de um diagnóstico de câncer associado aos efeitos físicos do tratamento com quimioterapia e ou radioterapia requerem atenção e humanização a todos profissionais deste processo (Selby et al., 2019).

4. Conclusão

Dentro dos limites da presente revisão de literatura, pode-se concluir que:

1. Poucos trabalhos clínicos foram evidenciados na literatura e torna-se necessário a exploração mais detalhada do efeito dos quimioterápicos em relação aos seus impactos clínicos sobre os tecidos periodontais, avaliando-se por completo os índices periodontais destes pacientes;
2. Os estudos pré-clínicos e os poucos estudos clínicos indicam que os tecidos periodontais de proteção e de sustentação são agredidos pela utilização dos quimioterápicos e medidas de prevenção ou formas de tratamento devem ser levadas em consideração pelo cirurgião dentista da equipe multidisciplinar para pacientes oncológicos.

Referências

- Akcalı, A., & Lang, N. P. (2018). Dental calculus: the calcified biofilm and its role in disease development. *Periodontology* 2000, 76(1), 109–115. <https://doi.org/10.1111/prd.12151>
- American Cancer Society. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society; 2022. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/cancer-treatment-and-survivorship-facts-and-figures/2022-cancer-treatment-and-survivorship-fandf-acf.pdf>
- Arias J. L. (2008). Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 13(10), 2340–2369. <https://doi.org/10.3390/molecules13102340>

- Barkokebas, A., Silva, I. H., de Andrade, S. C., Carvalho, A. A., Gueiros, L. A., Paiva, S. M., & Leão, J. C. (2015). Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 44(9), 746–751. <https://doi.org/10.1111/jop.12282>
- Beech, N., Robinson, S., Porceddu, S., & Batstone, M. (2014). Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Australian dental journal*, 59(1), 20–28. <https://doi.org/10.1111/adj.12134>
- Brar, S. S., Hong, N. L., & Wright, F. C. (2014). Multidisciplinary cancer care: does it improve outcomes?. *Journal of surgical oncology*, 110(5), 494–499. <https://doi.org/10.1002/jso.23700>
- Carrizales-Sepúlveda, E. F., Ordaz-Farías, A., Vera-Pineda, R., & Flores-Ramírez, R. (2018). Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart, lung & circulation*, 27(11), 1327–1334. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.05.102>
- Chan, C. W., Chang, A. M., Molassiotis, A., Lee, I. Y., & Lee, G. C. (2003). Oral complications in Chinese cancer patients undergoing chemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 11(1), 48–55. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0413-9>
- Chaveli-López B. (2014). Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 6(1), e81–e90. <https://doi.org/10.4317/jced.51337>
- Coleman R. E. (2005). Bisphosphonates in breast cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 16(5), 687–695. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi162>
- Dawes, C., Pedersen, A. M., Villa, A., Ekström, J., Proctor, G. B., Vissink, A., Aframian, D., McGowan, R., Aliko, A., Narayana, N., Sia, Y. W., Joshi, R. K., Jensen, S. B., Kerr, A. R., & Wolff, A. (2015). The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of oral biology*, 60(6), 863–874. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.004>
- de Almeida, J. M., Matheus, H. R., Rodrigues Gusman, D. J., Faleiros, P. L., Januário de Araújo, N., & Noronha Novaes, V. C. (2017). Effectiveness of Mechanical Debridement Combined With Adjunctive Therapies for Nonsurgical Treatment of Periimplantitis: A Systematic Review. *Implant dentistry*, 26(1), 137–144. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000469>
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic proceedings*, 83(9), 1032–1045. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
- Dy, S. M., Isenberg, S. R., & Al Hamayel, N. A. (2017). Palliative Care for Cancer Survivors. *The Medical clinics of North America*, 101(6), 1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.06.009>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 10.1002/ijc.33588. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Fi, C., & Wo, W. (2021). Periodontal disease and systemic diseases: an overview on recent progresses. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 35(1 Suppl. 1), 1–9.
- Garcia, V. G., Novaes, V. C., de Almeida, J. M., Longo, M., Ervolino, E., Bomfim, S. R., & Theodoro, L. H. (2015). Evaluation of the progression and treatment of experimental periodontitis in rats subjected to chemotherapy with 5-fluorouracil. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(7), 2007–2017. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2563-y>
- Genco, R. J., & Sanz, M. (2020). Clinical and public health implications of periodontal and systemic diseases: An overview. *Periodontology 2000*, 83(1), 7–13. <https://doi.org/10.1111/prd.12344>
- Green, B. N., Johnson, C. D., & Adams, A. (2006). Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. *Journal of chiropractic medicine*, 5(3), 101–117. [https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60142-6](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60142-6)
- Grundmann, O., Mitchell, G. C., & Limesand, K. H. (2009). Sensitivity of salivary glands to radiation: from animal models to therapies. *Journal of dental research*, 88(10), 894–903. <https://doi.org/10.1177/0022034509343143>
- Guchelaar, H. J., Vermes, I., Koopmans, R. P., Reutelingsperger, C. P., & Haanen, C. (1998). Apoptosis- and necrosis-inducing potential of cladribine, cytarabine, cisplatin, and 5-fluorouracil in vitro: a quantitative pharmacodynamic model. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 42(1), 77–83. <https://doi.org/10.1007/s002800050788>
- Guggenheimer, J., Verbin, R. S., Appel, B. N., & Schmutz, J. (1977). Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 44(1), 58–63. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(77\)90244-4](https://doi.org/10.1016/0030-4220(77)90244-4)
- Gusman, D., Ervolino, E., Theodoro, L. H., Garcia, V. G., Nagata, M., Alves, B., de Araujo, N. J., Matheus, H. R., & de Almeida, J. M. (2019). Antineoplastic agents exacerbate periodontal inflammation and aggravate experimental periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 46(4), 457–469. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13101>
- Harris, D. J., Eilers, J., Harriman, A., Cashavelly, B. J., & Maxwell, C. (2008). Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clinical journal of oncology nursing*, 12(1), 141–152. <https://doi.org/10.1188/08.CJON.141-152>
- Harrison, T., Bigler, L., Tucci, M., Pratt, L., Malamud, F., Thigpen, J. T., Streckfus, C., & Younger, H. (1998). Salivary sIgA concentrations and stimulated whole saliva flow rates among women undergoing chemotherapy for breast cancer: an exploratory study. *Special care in dentistry: official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 18(3), 109–112. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.1998.tb00914.x>
- Heidelberger, C., Chaudhuri, N. K., Danneberg, P., Mooren, D., Griesbach, L., Duschinsky, R., Schnitzer, R. J., et al. (1957). Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature*, 179(4561), 663–666. <https://doi.org/10.1038/179663a0>

- Hortobagyi G. N. (2005). Progress in the management of bone metastases: one continent at a time? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(15), 3299–3301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.931>
- Ishii, G., & Ishii, T. (2020). Review of cancer-associated fibroblasts and their microenvironment in post-chemotherapy recurrence. *Human cell*, 33(4), 938–945. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00417-8>
- Jensen, S. B., Mouridsen, H. T., Reibel, J., Br nner, N., & Nauntofte, B. (2008). Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral oncology*, 44(2), 162–173. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.01.015>
- Jensen, S. B., Pedersen, A. M., Vissink, A., Andersen, E., Brown, C. G., Davies, A. N., Dutilh, J., Fulton, J. S., Jankovic, L., Lopes, N. N., Mello, A. L., Muniz, L. V., Murdoch-Kinch, C. A., Nair, R. G., Nape nas, J. J., Nogueira-Rodrigues, A., Saunders, D., Stirling, B., von B ltzingsl wen, I., Weikel, D. S., Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO) (2010). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 18(8), 1039–1060. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0827-8>
- Jham, B. C., Reis, P. M., Miranda, E. L., Lopes, R. C., Carvalho, A. L., Scheper, M. A., & Freire, A. R. (2008). Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clinical oral investigations*, 12(1), 19–24. <https://doi.org/10.1007/s00784-007-0149-5>
- Jiang, Q., Yu, Y., Ruan, H., Luo, Y., & Guo, X. (2014). Morphological and functional characteristics of human gingival junctional epithelium. *BMC oral health*, 14, 30. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-30>
- Kaplan, M. D., & Baum, B. J. (1993). The functions of saliva. *Dysphagia*, 8(3), 225–229. <https://doi.org/10.1007/BF01354542>
- Kinumatsu, T., Hashimoto, S., Muramatsu, T., Sasaki, H., Jung, H.-S., Yamada, S., & Shimono, M. (2009). Involvement of laminin and integrins in adhesion and migration of junctional epithelium cells. *Journal of Periodontal Research*, 44(1), 13–20. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.01036.x>
- Kobayashi, K., Takahashi, N., Jimi, E., Udagawa, N., Takami, M., Kotake, S., Nakagawa, N., Kinoshita, M., Yamaguchi, K., Shima, N., Yasuda, H., Morinaga, T., Higashio, K., Martin, T. J., & Suda, T. (2000). Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *The Journal of experimental medicine*, 191(2), 275–286. <https://doi.org/10.1084/jem.191.2.275>
- Krafts K. P. (2010). Tissue repair: The hidden drama. *Organogenesis*, 6(4), 225–233. <https://doi.org/10.4161/org.6.4.12555>
- Kudo, O., Sabokbar, A., Pocock, A., Itonaga, I., Fujikawa, Y., & Athanasou, N. A. (2003). Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone*, 32(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00915-8](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00915-8)
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., McGuire, D. B., Migliorati, C., Nicolatou-Galitis, O., Peterson, D. E., Raber-Durlacher, J. E., Sonis, S. T., Elad, S., & Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453–1461. <https://doi.org/10.1002/ncr.28592>
- Liau, S. L., Connell, P. P., & Weichselbaum, R. R. (2013). New paradigms and future challenges in radiation oncology: an update of biological targets and technology. *Science translational medicine*, 5(173), 173sr2. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005148>
- Lima, W. F., Rodrigues, S. V., Silva, J. M., Martins, L. C., Negreiros, A. L. B., Silva, R. R., Guimar es, & M. R. (2021). Desafios e possibilidades do servi o social no cen rio educacional: revis o narrativa. *Research, Society and Development*, 10(14), 1-8. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22167>
- Lorch, A., Bascoul-Mollevi, C., Kramar, A., Einhorn, L., Necchi, A., Massard, C., De Giorgi, U., et al. (2011). Conventional-dose versus high-dose chemotherapy as first salvage treatment in male patients with metastatic germ cell tumors: evidence from a large international database. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(16), 2178–2184. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6678>
- Marshall, E. K., Jr (1964). Historical perspectives in chemotherapy. *Advances in chemotherapy*, 13, 1–8. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4831-9929-0.50006-1>
- Mazzeo, M. A., Linares, J. A., Campos, M. L., Busamia, B. E., Dubersarsky, C., Lavarda, M., Jarchum, G., & Finkelberg, A. B. (2009). Oral signs of intravenous chemotherapy with 5-Fluorouracil and Leucovorin calcium in colon cancer treatment. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 14(3), E108–E113.
- McGuire D. B. (2002). Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than mucositis and mouthwash. *Cancer practice*, 10(4), 179–191. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.2002.104009.x>
- Michaud, D. S., Fu, Z., Shi, J., & Chung, M. (2017). Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiologic reviews*, 39(1), 49–58. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxx006>
- Michelet M. (2012). Caries and periodontal disease in cancer survivors. *Evidence-based dentistry*, 13(3), 70–73. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6400870>
- Minah, G. E., Rednor, J. L., Peterson, D. E., Overholser, C. D., Depaola, L. G., & Suzuki, J. B. (1986). Oral succession of gram-negative bacilli in myelosuppressed cancer patients. *Journal of clinical microbiology*, 24(2), 210–213. <https://doi.org/10.1128/jcm.24.2.210-213.1986>
- Minist rio da Sa de. (2020) Estimativa 2020: Incid ncia de C ncer no Brasil. *INCA*. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- Nazir, M., Al-Ansari, A., Al-Khalifa, K., Alhareky, M., Gaffar, B., & Almas, K. (2020). Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance. *TheScientificWorldJournal*, 2020, 2146160. <https://doi.org/10.1155/2020/2146160>

- Novaes, V., Ervolino, E., Fernandes, G. L., Cunha, C. P., Theodoro, L. H., Garcia, V. G., & de Almeida, J. M. (2022). Influence of the treatment with the antineoplastic agents 5-fluorouracil and cisplatin on the severity of experimental periodontitis in rats. Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 30(3), 1967–1980. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06586-y>
- Okamoto, S., Jiang, Y., Kawamura, K., Shingyoji, M., Fukamachi, T., Tada, Y., Takiguchi, Y., Tatsumi, K., Shimada, H., Hiroshima, K., Kobayashi, H., & Tagawa, M. (2013). Zoledronic acid produces combinatory anti-tumor effects with cisplatin on mesothelioma by increasing p53 expression levels. *PLoS one*, 8(3), e60297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060297>
- Peterson, D. E., Minah, G. E., Overholser, C. D., Suzuki, J. B., DePaola, L. G., Stansbury, D. M., Williams, L. T., & Schimpff, S. C. (1987). Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 5(9), 1461–1468. <https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.9.1461>
- Pin, F., Couch, M. E., & Bonetto, A. (2018). Preservation of muscle mass as a strategy to reduce the toxic effects of cancer chemotherapy on body composition. *Current opinion in supportive and palliative care*, 12(4), 420–426. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000382>
- Rapone, B., Nardi, G. M., DI Venere, D., Pettini, F., Grassi, F. R., & Corsalini, M. (2017). Oral hygiene in patients with oral cancer undergoing chemotherapy and/or radiotherapy after prosthesis rehabilitation: protocol proposal. *ORAL & implantology*, 9(Suppl 1/2016 to N 4/2016), 90–97. <https://doi.org/10.11138/orl/2016.9.1S.090>
- Ratan, R., & Patel, S. R. (2016). Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer*, 122(19), 2952–2960. <https://doi.org/10.1002/cncr.30191>
- Reynolds, M. A., Minah, G. E., Peterson, D. E., Weikel, D. S., Williams, L. T., Overholser, C. D., DePaola, L. G., & Suzuki, J. B. (1989). Periodontal disease and oral microbial successions during myelosuppressive cancer chemotherapy. *Journal of clinical periodontology*, 16(3), 185–189. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1989.tb01638.x>
- Rice, N., Polyzois, I., Ekanayake, K., Omer, O., & Stassen, L. F. (2015). The management of osteoradionecrosis of the jaws—a review. *The surgeon: journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 13(2), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2014.07.003>
- Robinson, P., & Lowe, J. (2015). Literature reviews vs systematic reviews. *Australian and New Zealand journal of public health*, 39(2), 103. <https://doi.org/10.1111/1753-6405.12393>
- Rowat, J. S., & Squier, C. A. (1986). Rates of epithelial cell proliferation in the oral mucosa and skin of the tamarin monkey (*Saguinus fuscicollis*). *Journal of dental research*, 65(11), 1326–1331. <https://doi.org/10.1177/00220345860650110901>
- Rubenstein, E. B., Peterson, D. E., Schubert, M., Keefe, D., McGuire, D., Epstein, J., Elting, L. S., Fox, P. C., Cooksley, C., & Sonis, S. T., Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer, & International Society for Oral Oncology (2004). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, 100(9 Suppl), 2026–2046. <https://doi.org/10.1002/cncr.20163>
- Sa, G., Xiong, X., Wu, T., Yang, J., He, S., & Zhao, Y. (2016). Histological features of oral epithelium in seven animal species: As a reference for selecting animal models. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 81, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.09.019>
- Sanavi, F., Listgarten, M. A., Boyd, F., Sallay, K., & Nowotny, A. (1985). The colonization and establishment of invading bacteria in periodontium of ligature-treated immunosuppressed rats. *Journal of periodontology*, 56(5), 273–280. <https://doi.org/10.1902/jop.1985.56.5.273>
- Scully, C., Sonis, S., & Diz, P. D. (2006). Oral mucositis. *Oral diseases*, 12(3), 229–241. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01258.x>
- Selby, P., Popescu, R., Lawler, M., Butcher, H., & Costa, A. (2019). The Value and Future Developments of Multidisciplinary Team Cancer Care. *American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting*, 39, 332–340. https://doi.org/10.1200/EDBK_236857
- Shimono, M., Ishikawa, T., Enokiya, Y., Muramatsu, T., Matsuzaka, K., Inoue, T., Abiko, Y., Yamaza, T., Kido, M. A., Tanaka, T., & Hashimoto, S. (2003). Biological characteristics of the junctional epithelium. *Journal of electron microscopy*, 52(6), 627–639. <https://doi.org/10.1093/jmicro/52.6.627>
- Soutome, S., Otsuru, M., Kawashita, Y., Funahara, M., Ukai, T., & Saito, T. (2021). Effect of Cancer Treatment on the Worsening of Periodontal Disease and Dental Caries: A Preliminary, Retrospective Study. *Oral health & preventive dentistry*, 19(1), 399–404. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b1757253>
- Taba, M., Jr, Souza, S. L., & Mariguela, V. C. (2012). Periodontal disease: a genetic perspective. *Brazilian oral research*, 26 Suppl 1, 32–38. <https://doi.org/10.1590/s1806-83242012000700006>
- Teles, K. A., Medeiros-Souza, P., Lima, F., Araújo, B. G., & Lima, R. (2017). Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Revista brasileira de reumatologia*, 57(6), 596–604. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.09.008>
- Theodoro, L. H., Longo, M., Ervolino, E., Duque, C., Ferro-Alves, M. L., Assem, N. Z., Louzada, L. M., & Garcia, V. G. (2016). Effect of low-level laser therapy as an adjuvant in the treatment of periodontitis induced in rats subjected to 5-fluorouracil chemotherapy. *Journal of periodontal research*, 51(5), 669–680. <https://doi.org/10.1111/jre.12347>
- Tsukamoto, Y., Usui, M., Yamamoto, G., Takagi, Y., Tachikawa, T., Yamamoto, M., & Nakamura, M. (2012). Role of the junctional epithelium in periodontal innate defense and homeostasis. *Journal of periodontal research*, 47(6), 750–757. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2012.01490.x>
- Van Poznak, C. H., Unger, J. M., Darke, A. K., Moinpour, C., Bagramian, R. A., Schubert, M. M., Hansen, L. K., Floyd, J. D., Dakhil, S. R., Lew, D. L., Wade, J. L., 3rd, Fisch, M. J., Henry, N. L., Hershman, D. L., & Gralow, J. (2021). Association of Osteonecrosis of the Jaw With Zoledronic Acid Treatment for Bone Metastases in Patients With Cancer. *JAMA oncology*, 7(2), 246–254. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6353>
- van 't Hof, W., Veerman, E. C., Nieuw Amerongen, A. V., & Ligtenberg, A. J. (2014). Antimicrobial defense systems in saliva. *Monographs in oral science*, 24, 40–51. <https://doi.org/10.1159/000358783>

Vissink, A., Mitchell, J. B., Baum, B. J., Limesand, K. H., Jensen, S. B., Fox, P. C., Elting, L. S., Langendijk, J. A., Coppes, R. P., & Reyland, M. E. (2010). Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 78(4), 983–991. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.06.052>

Vozza, I., Caldarazzo, V., Polimeni, A., & Ottolenghi, L. (2015). Periodontal disease and cancer patients undergoing chemotherapy. *International dental journal*, 65(1), 45–48. <https://doi.org/10.1111/idj.12133>

Winter, M. C., Wilson, C., Syddall, S. P., Cross, S. S., Evans, A., Ingram, C. E., Jolley, I. J., Hatton, M. Q., Freeman, J. V., Mori, S., Holen, I., & Coleman, R. E. (2013). Neoadjuvant chemotherapy with or without zoledronic acid in early breast cancer--a randomized biomarker pilot study. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19(10), 2755–2765. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3235>