

Mucosite oral em crianças e adolescentes: uma revisão integrativa da literatura

Oral mucositis in children and adolescents: an integrative literature review

Mucositis oral en niños y adolescentes: una revisión integradora de la literatura

Recebido: 03/04/2023 | Revisado: 16/04/2023 | Aceitado: 17/04/2023 | Publicado: 21/04/2023

Cinthy Gabriella dos Santos Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4701-180X>
Centro Universitário Professor Osman Lins, Brasil
E-mail: cinthyalimaa7@gmail.com

Mayara Kevelin Lima da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6462-7441>
Centro Universitário Professor Osman Lins, Brasil
E-mail: mahkevelin@gmail.com

Maria Eduarda Guimarães de Andrade Teixeira Ramalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6797-2849>
Centro Universitário Professor Osman Lins, Brasil
E-mail: duda_allana@hotmail.com

Regitânia Vieira Dourado

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4852-4104>
Centro Universitário Professor Osman Lins, Brasil
E-mail: regitania@outlook.com

Victória Gabriela Brasil Rego

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0564-4993>
Centro Universitário Estácio de Sá, Brasil
E-mail: gabrielabrasilvitoria@gmail.com

Nyedja Myllena de Lima Souto

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4184-6153>
Centro Universitário Estácio de Sá, Brasil
E-mail: nyedjamyllena@gmail.com

Elizabeth Louisy Marques Soares da Silva-Selva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1093-9367>
Centro Universitário Professor Osman Lins, Brasil
Centro Universitário Estácio de Sá, Brasil
E-mail: beth_louisy@hotmail.com

Resumo

A mucosite oral (MO) é uma doença inflamatória aguda observada em pacientes oncológicos, provocada pelas terapias antineoplásicas. Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo verificar, na literatura disponível, os tipos de tratamento, prevenção e características gerais da MO. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura através da busca nas bases de dados eletrônicas PubMed e Periódicos CAPES. A estratégia de busca foi baseada na pesquisa dos descritores “oral mucositis”, “child”, “adolescent”. Foram selecionados artigos publicados, no idioma inglês, entre os anos de 2017 e 2022. Assim, a busca online resultou em 49 estudos selecionados de acordo com os descritores utilizados, sendo 20 provenientes da base de dados PubMed e 29 do Periódico CAPES. Destes, 19 artigos atenderam à abordagem do tema, considerados estudos relevantes e incluídos nesta revisão de literatura. Entretanto, este trabalho contribuiu para identificar as diferentes formas de tratar a MO em pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia, que ainda assim não apresenta um único protocolo. O conhecimento sobre a causa da MO, bem como suas características gerais, é de fundamental importância para o desenvolvimento, prevenção e contribuição para a saúde de forma geral da criança submetida ao tratamento de câncer.

Palavras-chave: Mucosite oral; Criança; Adolescente.

Abstract

Oral mucositis (OM) is an acute inflammatory disease observed in cancer patients, caused by antineoplastic therapies. Therefore, the present study aimed to verify, in the available literature, the types of treatment, prevention and general characteristics of OM. An integrative literature review was carried out by searching the electronic databases PubMed and Periodicals CAPES. The search strategy was based on the search for the descriptors “oral mucositis”, “child”, “adolescent”. Articles published in English between the years 2017 and 2022 were selected. Thus, the online search resulted in 49 studies selected according to the descriptors used, 20 from the PubMed database and 29 from the CAPES Journal. Of these, 19 articles addressed the theme, considered relevant studies, and included in this literature review. However, this work contributed to identify the different ways of treating OM in patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy, which still does not have a single protocol. Knowledge about the cause of OM, as well as its general

characteristics, is of fundamental importance for the development, prevention, and contribution to the general health of children undergoing cancer treatment.

Keywords: Oral mucositis; Child; Adolescent.

Resumen

La mucositis oral (MO) es una enfermedad inflamatoria aguda observada en pacientes con cáncer, causada por terapias antineoplásicas. Por lo tanto, el presente estudio tuvo como objetivo verificar, en la literatura disponible, los tipos de tratamiento, prevención y características generales de la OM. Se realizó una revisión integrativa de la literatura mediante la búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed y Periódicos CAPES. La estrategia de búsqueda se basó en la búsqueda de los descriptores “mucositis oral”, “niño”, “adolescente”. Se seleccionaron artículos publicados en inglés entre los años 2017 y 2022. Así, la búsqueda en línea resultó en 49 estudios seleccionados según los descriptores utilizados, 20 de la base de datos PubMed y 29 de la Revista CAPES. De estos, 19 artículos abordaron el tema, considerados estudios relevantes e incluidos en esta revisión de literatura. Sin embargo, este trabajo contribuyó a identificar las diferentes formas de tratar la OM en pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia, que aún no cuenta con un protocolo único. El conocimiento sobre la causa de la OM, así como sus características generales, es de fundamental importancia para el desarrollo, prevención y contribución a la salud general de los niños en tratamiento oncológico.

Palabras clave: Mucositis oral; Niño; Adolescente.

1. Introdução

O câncer infanto-juvenil engloba um grupo de várias doenças caracterizado pela proliferação descontrolada de células anormais e que pode acontecer em qualquer local do organismo. Os cânceres mais comuns nessa população são as leucemias, os de acometimento do sistema nervoso central e os linfomas (Inca, 2020; Hunhoff et al., 2022).

Dentre as modalidades terapêuticas para o câncer infanto-juvenil, existem a cirurgia, a quimioterapia (QT), a radioterapia (RTX) ou a combinação entre elas. O tipo de tratamento depende do grau de malignidade, do estadiamento clínico e das condições gerais do paciente (Lopes et al., 2020).

A QT é o tratamento mais amplamente empregado para este tipo de câncer, tendo como objetivo destruir as células neoplásicas. Porém, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesionando tanto células malignas quanto normais (Campos et al., 2018). Os efeitos adversos orais do tratamento antineoplásico incluem desconforto bucal, dor, sangramento espontâneo, alterações no paladar, maior suscetibilidade as infecções por vírus e bactérias, além da ocorrência de mucosite oral (MO) (Franklin et al., 2018; Pereira et al., 2022).

A MO é uma doença inflamatória aguda observada em pacientes oncológicos, provocada pelas terapias antineoplásicas, sendo possível identificar seu desenvolvimento em cinco fases: iniciação, resposta primária ao dano, sinalização e amplificação, ulceração com inflamação e cicatrização. A manifestação de cada estágio não ocorre indispensavelmente em todos os casos (Oliveira *et al.*, 2020). É caracterizada pelo surgimento de lesões eritematosas, erosivas, ulcerativas, dolorosas e limitantes, podendo afetar na realização da higiene bucal do paciente e em sua alimentação (Muniz et al., 2021).

Lesões ulceradas em crianças e adolescentes imunocomprometidos poderão ser porta de entrada para microrganismos, os quais podem causar danos locais e infecções sistêmicas. Normalmente, seu aparecimento pode ocorrer por volta de 3 a 10 dias após o início da QT, podendo persistir por 3 semanas (Silva et al., 2018).

Os principais sítios acometidos das lesões envolvem tecidos não queratinizados da cavidade oral, especialmente no ventre e na borda lateral da língua, no fundo de vestíbulo labial, no assoalho da boca e no palato mole. Em quadros mais severos, pode envolver áreas queratinizadas como palato duro, dorso de língua e gengiva. Essa condição surge na maioria dos pacientes que recebem RTX para câncer de cabeça e pescoço e em 80% dos pacientes que recebem QT em altas doses, que entre as drogas quimioterápicas utilizadas o metotrexato (MTX) possui um potencial citotóxico significativo para mucosas orais (Oliveira et al., 2020; Neves et al., 2021).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) apresenta uma das escalas mais utilizadas para a avaliação da MO, classificando-a em 5 categorias, conforme a toxicidade aguda: no grau 0 (zero) quando há ausência de MO; grau 1 - quando há presença de eritema sem necessidade de tratamento; no grau 2 ocorre quadro doloroso sem necessidade de analgésicos; no grau 3, há presença de ulceração dolorosa exigindo o uso de analgésicos e dificultando a alimentação sólida. Já no grau 4 caracteriza-se pela presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral (Cicchelli et al., 2017).

Os tratamentos disponíveis para MO são diversos e envolvem a crioterapia, analgésicos opióides, protocolos específicos de higiene bucal, uso de produtos vegetais (camomila), de agentes antimicrobianos, de medicamentos anti-inflamatórios, agentes citoprotetores, substâncias modificadoras da resposta biológica ou terapias físicas tais como a aplicação da fotobiomodulação (Anschau et al., 2019).

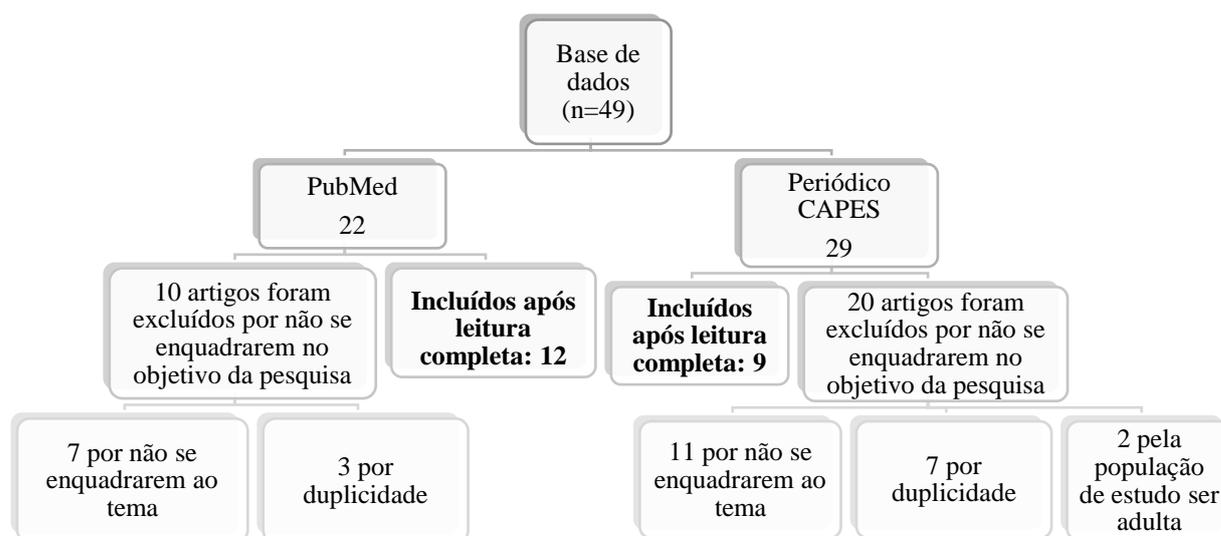
Dessa forma, observa-se a importância do conhecimento acerca dos aspectos relacionados à MO na população infanto-juvenil, tais como o diagnóstico, sinais e sintomas e tratamentos, promovendo uma abordagem mais completa do paciente frente a essas lesões (Albuquerque et al., 2017).

Sendo assim, o presente estudo tem como objetivo verificar, na literatura disponível, os tipos de tratamento, de prevenção e as características gerais da MO.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura (Hermont et al., 2022) que sintetiza e analisa os resultados de estudos publicados sobre mucosite oral em crianças e adolescentes, através da busca avançada nas bases de dados eletrônicas PubMed e Periódicos CAPES. A estratégia de busca foi baseada na pesquisa dos descritores “oral mucositis”, “child”, “adolescent”. Foram selecionados artigos publicados, no idioma inglês e português, entre os anos de 2017 e 2022, justificando-se pela busca da atualização do tema e que envolvessem as características gerais da condição, além de formas de prevenção e tratamento para a MO.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos selecionados.



Fonte: Autoria própria (2022).

3. Resultados

A busca online resultou em 49 estudos selecionados de acordo com os descritores utilizados, sendo 20 provenientes da base de dados PubMed e 29 do Periódico CAPES. Destes, 19 artigos atenderam à abordagem do tema (sendo 10 do PubMed e 09 do Periódico CAPES), considerados estudos relevantes e incluídos nesta revisão de literatura. Trinta artigos foram excluídos por não se enquadrarem no objetivo da pesquisa.

Na Tabela 1 observamos os estudos selecionados para esta revisão de literatura que abordam o tratamento da MO, por ordem cronológica de publicação. Dos 21 estudos incluídos na metodologia proposta, 08 (38%) estão relacionados ao tratamento, todos publicados no idioma inglês. Os estudos elencam diversos assuntos, com alguns avaliando o uso do laser, uso do enxaguante bucal com camomila, uso da crioterapia oral, spray oral, enxágue com fosfato de cálcio supersaturado, uso da medicina tradicional chinesa, entre outros.

Tabela 1 - Síntese dos estudos selecionados para esta revisão de literatura sobre o tratamento da MO, organizados em ordem cronológica de publicação.

Autor/A no	Objetivo	Tipos de estudos	Resultados	Conclusão
Kim et al. (2017)	O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança do spray oral de fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF) para mucosite oral (MO) induzida por quimioterapia intensiva com transplante de células-tronco hematopoiéticas.	Ensaio Clínico Randomizado	Neste estudo de fase 2, os pacientes foram randomizados para rhEGF (50 µg/mL) ou placebo em uma proporção de 1:1. O desfecho primário foi a incidência de grau do NCI ≥2 MO. Um total de 138 pacientes foram incluídos neste estudo. Na análise de intenção de tratar, o rhEGF não reduziu a incidência de grau NCI ≥2 MO (p = 0,717) nem reduziu sua duração (p = 0,725). Os desfechos secundários, incluindo o dia de início e a duração do grau NCI ≥ 2 MO, a incidência de grau NCI ≥ 3 MO e sua duração, e a qualidade de vida relatada pelo paciente também foram semelhantes entre os dois grupos.	Os eventos adversos foram leves e transitórios. Este estudo não encontrou evidências que sugiram que o spray oral de rhEGF reduz a incidência de MO. No entanto, mais estudos são necessários para investigar o efeito do rhEGF na redução da dor induzida pela MO após quimioterapia intensiva.
Gobbo et al. (2018)	Demonstrar a eficácia da FB a laser em comparação com o placebo na mucosite oral (MO) grave em pacientes oncológicos pediátricos.	Ensaio Clínico Randomizado	Cinquenta e um pacientes foram alocados no grupo FB e 50 no grupo sham. No total, 93,7% dos pacientes com PBM e 72% dos pacientes simulados apresentaram MO grau < 3 MOS no dia +7 (P = 0,01). Uma redução significativa da dor foi registrada no dia +7 no grupo FB versus sham (NRS 1 [0-3] vs. 2,5 [1-5], P <0,006). O uso reduzido de analgésicos foi relatado no grupo FB, embora não tenha sido estatisticamente significativo. Nenhum evento adverso significativo atribuível ao tratamento foi registrado.	A FB é um tratamento seguro, viável e eficaz para crianças afetadas por MO induzida por quimioterapia, pois acelera a recuperação da mucosa e reduz a dor.
Van der beek et al. (2019)	Este estudo teve como objetivo determinar a eficácia de diferentes regimes de Leucovorin para reduzir a mucosite oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda após altas doses de MTX.	Revisão sistemática da literatura	Como não foi realizado nenhum estudo controlado randomizado avaliando o efeito do Leucovorin, a eficácia do Leucovorin na redução da mucosite oral permanece desconhecida. A leucovorina foi iniciada 24, 36 ou 42 h após altas doses de MTX na dose de 15 ou 30 mg/m ² . Nenhuma meta-análise pode ser realizada, pois os regimes de tratamento diferiram. Ao comparar estudos com doses semelhantes de altas doses de MTX, observamos menores taxas de mucosite oral em regimes com doses cumulativas mais altas de Leucovorin e início precoce de Leucovorin após MTX.	Embora estudos futuros sejam necessários, doses cumulativas mais altas de Leucovorin e início precoce de Leucovorin após o início do MTX parecem reduzir a mucosite oral.
Noirit-esclassan et al. (2019)	O objetivo foi realizar um estudo de viabilidade na unidade de hematologia-oncologia pediátrica do Hospital Infantil X.	Ensaio Clínico Randomizado	O sucesso do procedimento foi de 77% em 1 ano, com inclusão de 84% dos pacientes (n=22) e 146 sessões de tratamento a laser (mediana de quatro por episódio de mucosite). Observamos excelente tolerância e alívio da dor com ganho de dois pontos na EVA e na escala de mucosite HEDEN.	Este estudo mostra que a fotobiomodulação que incorpora dois modos de aplicação (intra e extraoral) através da combinação de dois comprimentos de onda é viável quando

				integrada aos cuidados de um serviço de hematologia-oncologia pediátrica e é perfeitamente tolerada, mesmo por crianças pequenas. Juntamente com a higiene oral e o tratamento analgésico, alivia a dor associada à mucosite oral.
Mubarak et al. (2020)	Este estudo de intervenção prospectivo teve como objetivo avaliar a eficácia do enxágue com fosfato de cálcio supersaturado e o uso de uma escova de dentes extramacia duas vezes ao dia quando adicionado ao protocolo de higiene bucal existente.	Ensaio Clínico Randomizado	Os resultados do estudo não mostraram diferença significativa na incidência de mucosite oral entre os três grupos; no entanto, houve menor gravidade da mucosite oral no grupo de bochecho com fosfato de cálcio supersaturado quando comparado ao grupo controle ou ao grupo que utilizou escova extra macia com o regime controle.	Embora tenha sido observado um número marginalmente menor de casos e menor gravidade de mucosite oral no grupo que utilizou bochecho com fosfato de cálcio supersaturado, a falta de significância estatística sugere que as evidências para seu uso não são conclusivas.
Prakash et al. (2020)	Teve como objetivo testar a eficácia do enxaguatório bucal com cetamina na redução da dor severa na MO induzida por quimioterapia em crianças.	Ensaio Clínico Randomizado	As características basais foram comparáveis nos dois grupos. A dor média de MO em 60 min diminuiu 1,64 pontos (IC 1,13-2,14) no grupo cetamina e 1,32 pontos (IC 0,76-1,87) no grupo placebo (P = 0,425), com uma diferença de grupo de 0,32 pontos. A medicação de resgate da dor (em 60 min) foi necessária em 13,6% no grupo cetamina e 18,2% no grupo placebo (P = 1,000). Não foram observados eventos adversos significativos.	Entre as crianças em quimioterapia para câncer com MO grave, o enxaguatório bucal com cetamina na dose de 1 mg/kg não reduziu significativamente a dor na MO. Não diminuiu a necessidade de analgésicos de resgate. Mais pesquisas são necessárias para testar doses mais altas de cetamina para um efeito clinicamente significativo.
Alqahtani & Khan, (2022)	Crianças submetidas a quimioterapia ou transplante de células-tronco hematopoiéticas podem apresentar Mucosite Oral. Portanto, o objetivo desta revisão sistemática foi encontrar os protocolos que são utilizados no manejo da MO em crianças.	Revisão sistemática da literatura.	Bons cuidados bucais, glutamina, alguns agentes biológicos e Laserterapia tiveram efeito significativo na redução da sensação de dor e ocorrência de mucosite oral em crianças.	Concluiu-se que existem muitos tipos de manejo, como higiene bucal e Laserterapia, que podem ser utilizados para reduzir a gravidade da mucosite oral.
Redman, Harris & Philipps (2022)	Avaliar a eficácia da terapia oral LLLT na redução da mucosite oral vivenciada por crianças e jovens com câncer em tratamento quimioterápico.	Revisão sistemática da literatura.	14 estudos (n>416 crianças) foram incluídos na síntese narrativa da eficácia do LLLT. 5 estudos (n=380 crianças e jovens) foram incluídos nas meta-análises. Os resultados demonstram que a LLLT pode reduzir a gravidade da mucosite oral e o nível de dor oral, mas são necessários mais ensaios clínicos randomizados para confirmar ou negar isso. Há uma grande variação em diferentes protocolos de estudo. O cegamento insuficiente entre LLLT ou terapia/controle simulado levou a um forte risco de viés de desempenho. 75 estudos (abrangendo 2.712 pacientes de todas as idades que foram submetidos a LLLT) demonstraram reações adversas menores e infrequentes, mas a maioria dos estudos apresentou áreas significativas de fraqueza na qualidade.	A LLLT parece ser uma terapia segura, mas são necessárias mais evidências para avaliar sua eficácia como ferramenta de prevenção ou tratamento da mucosite oral em crianças com câncer.

LLLT – low level laser therapy / Laserterapia de baixa potência; FB – fotobiomodulação; NCI - National Cancer Institute/Instituto Nacional do Câncer; IC – intervalo de confiança; MTX – metotrexato; EVA – escala visual analógica. Fonte: Autoria própria (2022).

Na Tabela 2, observamos os 07 estudos (ensaios clínicos randomizados, representando 33,3% da amostra final incluídos nesta pesquisa) que mencionam a prevenção da MO, em ordem cronológica de publicação, por meio de estratégias de diferentes tipos, entre elas evidenciando os resultados do uso da crioterapia oral e da glutamina.

Tabela 2 - Síntese dos estudos selecionados para esta revisão de literatura sobre prevenção da MO, organizados em ordem cronológica de publicação.

Autor/A no	Objetivo	Tipos de estudo	Resultados	Conclusão
Treister et al. (2017)	O objetivo primário foi determinar se Caphosol administrado topicamente, enxaguado oralmente quatro vezes ao dia no início do condicionamento, reduz a duração da mucosite oral (MO) grave em comparação com placebo em crianças e adolescentes submetidos ao TCTH.	Ensaio Clínico Randomizado	O estudo envolveu 220 participantes com idade média de 13,7 anos (intervalo 4,0-21,9); 163 (74%) receberam TCTH halogênico. A duração média (d.m.) da MO grave não foi reduzida entre os receptores de Caphosol (4,5±5,0 dias) versus placebo (4,5±4,8; P=0,99). A incidência de MO grave nos braços de Caphosol e placebo foi de 63% (57 de 91) e 68% (62 de 91), respectivamente (P = 0,44). Não houve diferenças significativas em nenhum dos desfechos secundários entre os grupos.	O caphosol não reduziu a MO grave quando comparado ao placebo em crianças e adolescentes submetidos a TCTH mieloablativo. Estudos para identificar intervenções efetivas para MO são necessários nessa população.
Pourdeg hatkar et al. (2017)	Este estudo foi conduzido para avaliar o efeito do enxaguante bucal de camomila na prevenção da mucosite oral em crianças com leucemia linfoblástica aguda.	Ensaio Clínico Randomizado	A gravidade da mucosite oral no sétimo e décimo quarto dia após a quimioterapia não teve diferença com o primeiro dia (P = 0,59). A incidência e a gravidade da mucosite oral não aumentaram 14 dias após quimioterapia em comparação com o sétimo dia.	O colutório de camomila pode ser eficaz na prevenção da incidência e gravidade da mucosite oral e pode ser usado como enxaguante bucal adequado em crianças submetidas à quimioterapia.
Pourdeg hatkar et al. (2017)	O objetivo foi comparar os efeitos de enxaguatório bucal tópico e camomila bochechos na prevenção da mucosite oral causada pela quimioterapia em crianças com câncer.	Ensaio Clínico Randomizado	Os resultados mostraram que a frequência de gravidade da mucosite oral em ambos os grupos não tiveram diferença significativa 7 dias após a quimioterapia (P=0,46). A gravidade da mucosite oral naqueles que usaram camomila bochechos 14 dias após a quimioterapia foi significativamente menor do que aqueles que usou enxaguante bucal tópico (Z=3,23, P=0,001).	Em curto prazo, o uso de bochechos de camomila e bochechos tópicos enxaguar para prevenir a mucosite oral é eficaz em crianças com câncer.
Funato, et al. (2018)	No presente estudo, o efeito profilático do PZ-AG contra a mucosite oral foi avaliado em pacientes pediátricos com neoplasias hematológicas que receberam quimioterapia de alta dose seguida de TCTH.	Ensaio Clínico Randomizado.	Mucosite oral de grau ≥ 3 ocorreu em 5 (83,3%) dos 6 pacientes que receberam gargarejo de azuleno, mas em 2 (20%) pacientes que tomaram PZ-AG (p=0,035). A prevalência de uso de analgésicos opioides também foi significativamente menor (30% vs. 100%, p=0,011), enquanto a duração média do uso de nutrição parenteral total foi significativamente menor (11,1 dias vs. 24,3 dias, p=0,016), no grupo PZ-AG do que no grupo azuleno. Por outro lado, o PZ-AG não teve influência significativa na incidência de outros eventos adversos, tempo médio de enxerto ou sobrevida global.	O PZ-AG mostrou-se altamente eficaz na prevenção da mucosite oral em pacientes pediátricos com neoplasias hematológicas recebendo quimioterapia de alta dose seguida de TCTH, como em pacientes adultos.
Widjaja et al. (2020)	Investigar o uso da glutamina administrada por via oral durante a quimioterapia com metotrexato para prevenir a mucosite oral e reduzir os custos hospitalares em crianças com LLA.	Ensaio Clínico Randomizado	A mucosite oral ocorreu em 4,2% do grupo glutamina e 62,5% no grupo placebo. O uso de glutamina foi diretamente associado à prevenção da mucosite oral do que placebo (OR 0,026; IC 95%: 0,003-0,228). A duração da internação hospitalar foi menor no grupo glutamina do que no grupo placebo ((8 vs 12 dias); p = 0,005). O custo hospitalar por dia para o grupo glutamina foi de 40 USD por dia, enquanto o grupo placebo foi de 48 USD por dia.	Houve diferença significativa na prevenção da mucosite oral por glutamina oral versus placebo. O custo hospitalar para suplementação de glutamina foi menor do que o grupo controle.
Kamsvåg et al. (2020)	Avaliar a viabilidade da CO em crianças e investigar se a CO reduz a incidência de mucosite oral (MO) grave, dor oral e uso de opioides em crianças submetidas ao TCTH.	Ensaio Clínico Randomizado	MO grave (WHO ≥ 3) foi registrada em 26 crianças (CO = 15, controle = 11). CO não reduziu a incidência de MO grave, dor oral ou uso de opióides.	Os critérios de viabilidade não foram atendidos, não podendo mostrar que a CO reduz a incidência de MO grave, dor oral ou uso de opióides em pacientes pediátricos tratados com uma variedade de regimes de condicionamento para TCTH.
Kitagawa et al. (2021)	Verificar a acurácia do efeito profilático do PZ contra a mucosite oral, realizamos um estudo multi-institucional prospectivo randomizado controlado.	Ensaio Clínico Randomizado	A incidência de mucosite oral Grau ≥ 2 , mas não Grau ≥ 3 , foi significativamente reduzida no grupo de prevenção em comparação com o grupo de controle.	Não houve diferenças significativas nas taxas de incidência de outros eventos adversos ou a taxa de enxerto (95,6% vs 97,2%, P = 0,693) entre os dois grupos. Esses achados sugerem que a pastilha de PZ

				é eficaz na profilaxia contra a mucosite oral de grau ≥ 2 associada à quimioterapia em pacientes submetidos ao TCTH sem qualquer influência no resultado do TCTH.
--	--	--	--	--

TCTH – transplante de células-tronco hematopoiéticas; LLA – Leucemia linfoblástica aguda; CO – crioterapia oral; MTX – metotrexato; USD – dólar americano; OMS – Organização Mundial de Saúde; PZ – polaprezinc; PZ-AG – polaprezinc em alginato de sódio. Fonte: Autoria própria (2022).

A Tabela 3 apresenta os demais estudos que mencionam os fatores gerais que envolvem a mucosite oral. Por fim, na análise destes 6 artigos restantes foram citados danos à cavidade oral como alterações nos lábios e na saliva, influência de alterações motoras na ocorrência da MO, além de encontradas correlações entre feridas e úlceras de difícil cicatrização e parâmetros de morfologia sanguínea.

Tabela 3 - Síntese dos estudos selecionados para esta revisão de literatura sobre fatores gerais da MO, organizados em ordem cronológica de publicação.

Autor/A no	Objetivo	Tipos de estudo	Resultados	Conclusão
Ribeiro et al. (2017).	Teve como objetivo identificar danos à cavidade oral decorrentes da quimioterapia em pacientes pediátricos com LLA.	Ensaio Clínico Randomizado	Alterações nos lábios e saliva normais foram positivamente relacionadas a um aumento no escore OAG durante todas as 10 semanas de avaliação. As alterações da mucosa labial foram correlacionadas com o aumento do escore OAG da 2ª para a 10ª semana, o que também foi encontrado para alterações na língua e na função de deglutição nas semanas 1, 6, 8, 9 e 10 e para gengiva muda da 5ª para a 7ª semana.	Alterações na mucosa dos lábios, bochecha e/ou palato, mucosa labial e gengiva e na função de deglutição foram positivamente correlacionadas com o aumento da gravidade da mucosite oral em pacientes com LLA após o início do tratamento quimioterápico.
Pels, (2017)	O objetivo do estudo foi avaliar a ocorrência de mucosite oral e avaliar as alterações na concentração salivar de IgA, IgG e IgM em crianças com leucemia linfoblástica aguda durante o tratamento antitumoral.	Ensaio Clínico Randomizado	Foram encontradas correlações entre feridas e úlceras de difícil cicatrização e parâmetros de morfologia sanguínea. A concentração média de IgA na saliva em crianças com LLA durante a quimioterapia foi significativamente menor do que em crianças do grupo controle. Uma comparação da IgG média da saliva em um determinado paciente em exames subsequentes revelou uma diminuição significativa da IgG da saliva ocorrendo entre o 1º e o 3º exame.	Uma baixa concentração de IgA salivar em crianças com LLA pode resultar no desenvolvimento e potencialização de lesões orais típicas de mucosite durante o tratamento antitumoral. Uma diminuição significativa nas concentrações salivares durante a quimioterapia pode causar potencialização de lesões patológicas na mucosa oral.
Oostero m et al. (2018)	Examinamos a prevalência de deficiência de vitamina D e estudamos a associação entre os níveis de vitamina D e mucosite oral induzida por MTX em LLA pediátrica.	Ensaio Clínico Randomizado.	A deficiência de vitamina D ocorreu em, respectivamente, 8% (< 30 nmol/L) e 33% (< 50 nmol/L) dos pacientes em T0, e mais frequentemente em crianças > 4 anos de idade em comparação com crianças entre 1 e 4 anos de idade. Uma diminuição nos níveis de 25(OH)D3 durante a terapia com altas doses de MTX foi associada ao desenvolvimento de mucosite oral grave (OR 1,6; IC 95% [1,1–2,4]). Os níveis de 25(OH)D3 e 24,25(OH)2D3 em T0 e a alteração nos níveis de 24,25(OH)2D3 durante a terapia não foram associados ao desenvolvimento de mucosite oral grave.	Este estudo mostrou que a deficiência de vitamina D ocorre com frequência em pacientes pediátricos com LLA acima de 4 anos de idade. Uma diminuição nos níveis de 25(OH)D3 durante a terapia com MTX foi observada em crianças com LLA que desenvolveram mucosite oral grave.

Lucena et al. (2019)	Este estudo teve como objetivo investigar a contribuição das alterações motoras para a mucosite oral em crianças e adolescentes com câncer em tratamento antineoplásico em um hospital de referência.	Estudo observacional.	Foi aplicado um questionário relacionado às condições socioeconômicas e clínicas dos pacientes. utilizado, seguido do OAG e domínios selecionados da seção de atividade e participação da ferramenta Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde.	Dentro das limitações deste estudo, conclui-se que alterações motoras podem contribuir para a ocorrência de mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos.
Damasce na et al. (2020)	Este trabalho investiga a ocorrência de mucosite oral grave e fatores associados em pacientes pediátricos com câncer de sangue e sólidos submetidos ao tratamento oncológico, por meio de uma análise de sobrevivência.	Ensaio Clínico Randomizado.	Os tempos médios para ocorrência de mucosite oral grave foram 35,3 e 77,1 dias para pacientes com neoplasias hematológicas e tumores sólidos, respectivamente. O modelo de Cox mostrou que alterações de leucócitos e plaquetas, bem como o uso de quimioterápicos naturais, são fatores de risco para a ocorrência de mucosite oral em pacientes com neoplasias hematológicas.	Entre os pacientes com tumores sólidos, a ocorrência de mucosite oral foi associada ao sexo feminino, etnia mista, presença de metástase, níveis alterados de creatinina, combinação de quimioterapia, radioterapia e cirurgia e administração de quimioterápicos incluídos no grupo variado. O tempo de ocorrência da mucosite oral grave e seus fatores associados variou de acordo com o tipo de câncer.
Guimarães et al. (2021)	Este foi um estudo longitudinal, retrospectivo e observacional que determinou a incidência de MO severa seus locais de ocorrência em pacientes oncológicos pediátricos.	Ensaio Clínico Randomizado.	Observou-se aumento na ocorrência de MO severa ao longo do TQ ($P = 0,05$), variando de 12,5% na 1ª semana a 35,7% na 5ª semana de TQ. Na 1ª semana de TQ houve predomínio de alterações nos lábios (5,5%) e saliva (5,5%), enquanto na 5ª, a mucosa jugal/palato (21,4%) permaneceu o local mais acometido pela MO severa. Diferenças na gravidade da MO severa na mucosa jugal/palato ($P = 0,01$) e na mucosa labial ($P = 0,04$) foram observadas ao longo do tempo. Na 5ª semana de TQ, a probabilidade de desenvolver MO severa foi 13,3 vezes maior (IC 95%: 1,5 - 105,6) em pacientes com tumores hematológicos.	A incidência de MOS foi maior na 5ª semana de TQ, acometendo mais comumente a mucosa jugal/palato, e os pacientes com tumores hematológicos foram mais propensos a desenvolver MO severa.

LLA – Leucemia linfoblástica aguda; OAG – Oral Assessment Guide (Guia de Avaliação Oral); MTX – metotrexato; TQ – tratamento quimioterápico. Fonte: Autoria própria (2022).

4. Discussão

Este trabalho teve como objetivo verificar, na literatura disponível, os tipos de tratamento, prevenção e características gerais da MO. A mucosite oral, se manifesta clinicamente de várias formas, dessa maneira o estudo de Ribeiro et al. (2017) identificaram algumas alterações na mucosa dos lábios, bochecha e/ou palato, mucosa labial e gengiva e na função de deglutição que foram positivamente correlacionadas com o aumento da gravidade da mucosite oral em pacientes com LLA após o início do tratamento quimioterápico. Guimarães et al. (2021) mostraram que a incidência de mucosite oral grave foi maior na 5ª semana de transplante de células acometendo mais comumente a mucosa jugal/palato, e os pacientes com tumores hematológicos foram mais propensos a desenvolver MO.

Pels (2017) avaliou as alterações na concentração salivar de IgA, IgG e IgM em crianças sob tratamento antineoplásico. Sendo assim, apresentou uma baixa concentração de IgA salivar em crianças com LLA, o que pode resultar no desenvolvimento e potencialização de lesões orais típicas de mucosite durante o tratamento antitumoral.

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel e importante hormônio envolvido em muitos processos fisiológicos do corpo humano. Dessa maneira, Oosterom et al. (2018) examinaram a prevalência de deficiência de vitamina D em paciente com MO, mostrando que esta deficiência ocorre com frequência em pacientes pediátricos com LLA acima de 4 anos de idade.

Lucena et al. (2019) investigaram a contribuição das alterações motoras para a mucosite oral em crianças e adolescentes, revelaram que alterações motoras podem contribuir para a ocorrência de mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos. Pois, crianças e adolescentes com câncer apresentaram coordenação motora alterada. Consequentemente, eles tendem a ficar restritos a uma cama e requerem ajuda de terceiros, o que pode impactar negativamente, devido sua dependência e limitações para realização de higiene bucal, ficando assim mais suscetível a MO.

Damascena et al. (2020) estudaram a ocorrência da MO em pacientes com tumores sólidos, onde o acontecimento foi associado ao sexo feminino, etnia mista, presença de metástase, níveis alterados de creatinina, combinação de quimioterapia, radioterapia e cirurgia e administração de quimioterápicos incluídos no grupo variado.

Nos resultados obtidos para a prevenção da MO, Treister et al. (2017) realizaram um ensaio clínico randomizado, que teve como objetivo determinar se Caphosol administrado topicamente, bochechado quatro vezes ao dia no início do condicionamento, reduz a duração MO grave em comparação com placebo. Realizado o estudo concluiu-se que o Caphosol não reduziu a duração da MO quando comparado ao placebo em crianças e adolescentes.

A camomila é uma das ervas mais utilizadas em produtos farmacêuticos em todo o mundo e o enxaguante bucal com camomila é produzido a partir do extrato desta planta. Em suma, de acordo com os resultados dos estudos realizados para prevenção da MO, bochechos de camomila podem ser eficaz na incidência e gravidade da mucosite oral devido às suas propriedades anti-inflamatória, antibacteriana, antiflogística e antifúngica (Pourdeghatkar et al., 2017).

Funato et al. (2018) realizaram um estudo para esclarecer a efeito profilático do polaprezinc (PZ-AG) contra a mucosite oral em crianças, visto que já é eficaz em adultos, sendo assim o PZ-AG também se mostrou altamente eficaz na prevenção da mucosite oral em pacientes pediátricos. Este composto é altamente seguro e aprovado no Japão como medicamento antiulcerativo com ação mucoprotetora. Kitagawa et al. (2021) também verificaram a acurácia do efeito profilático do PZ, com esses achados sugerindo que a pastilha de PZ é eficaz na profilaxia contra a MO de grau ≥ 2 associada à quimioterapia em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH).

O uso da glutamina na prevenção MO em crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) após altas doses de quimioterapia com metotrexato é amplamente utilizada. O estudo mostrou que houve diferença significativa na prevenção da mucosite oral por glutamina oral versus placebo. O custo hospitalar para suplementação de glutamina foi menor do que o grupo controle (Widjaja et al., 2020).

De acordo com Kamsvåg et al. (2020), seu estudo verificou a eficácia da crioterapia oral (CO) em crianças, que é o resfriamento da boca durante as infusões de quimioterapia, dado que já tem comprovações em adultos. Assim, os critérios de viabilidade não foram atendidos em pacientes pediátricos, mesmo sendo efetiva em adultos.

Um dos tratamentos propostos é a fotobiomodulação a laser, visto que é um tratamento seguro, viável e eficaz para crianças acometidas por MO induzida por quimioterapia, acelerando a recuperação da mucosa e reduzindo a dor (GOBBO et al. 2018). Redman, Harris & Philipps (2022) também estudaram o efeito da fotobiomodulação, onde realizaram uma revisão sistemática para averiguar sua eficácia em crianças, onde mostra que a LLLT é uma terapia segura, mas afirmam que ainda são necessárias mais evidências para avaliar sua eficácia como ferramenta de tratamento em pacientes pediátricos.

Noirrit-esclassan et al. (2019) mostraram que a fotobiomodulação que incorpora dois modos de aplicação (intra e extraoral), através da combinação de dois comprimentos de onda é viável, quando integrada aos cuidados de um serviço de oncologia pediátrica e é perfeitamente tolerada, mesmo por crianças pequenas. Juntamente com a higiene oral e o tratamento analgésico, alivia a dor associada à mucosite oral.

De acordo com a eficácia de diferentes regimes de Leucovorin como tratamento da MO, podemos ver que doses cumulativas mais altas de Leucovorin, com início precoce após o início do MTX parecem reduzir a mucosite oral, porém mais estudos ainda devem ser realizados (Van Der Beek, et al. 2019). Mubarak et al. (2020) mostraram como tratamento a eficácia do enxaguatório com fosfato de cálcio supersaturado e o uso de uma escova de dentes extra macia duas vezes ao dia quando adicionado ao protocolo de higiene bucal existente, fato de que métodos físicos, como escovas de dentes, são mais eficazes do que os métodos químicos sozinhos.

Ao avaliar a eficácia e segurança do spray oral de fator de crescimento epidérmico humano recombinante para tratamento, foi visto que mesmo os efeitos adversos sendo leves e transitórios, este estudo não encontrou evidências que sugiram que o spray oral de rhEGF reduza a incidência de MO (Kim et al. 2017). Prakash et al. (2020) para tratamento da MO, testaram a eficácia do enxaguatório bucal com cetamina na redução da dor severa na MO, porém o produto não reduziu significativamente a dor. Além disso, não diminuiu a necessidade de analgesia de resgate.

Alqahtani, e Khan (2022), realizaram uma revisão sistemática na literatura abordando o tratamento da MO, principalmente, focando no alívio dos sintomas através das aplicações de antifúngicos, anestésicos ou mesmo combinações de placebo. Muitos tratamentos e protocolos estão disponíveis para o gerenciamento de MO, como bicarbonato de sódio, iodo, soro fisiológico, benzidamina, fatores de crescimento, Vitamina E, LLLT, povidona, zinco, glutamina, crioterapia e palifermina. Uma boa saúde bucal pode reduzir significativamente a desenvolvimento de MO sem aumento de infecção e septicemia na cavidade oral.

Assim, com os resultados acima apresentados nesta revisão integrativa da literatura conseguimos identificar os tratamentos indicados, métodos de prevenção e características específicas e gerais que a MO apresenta.

5. Conclusão

Levando em consideração os estudos encontrados neste trabalho, foi possível analisar e entender os aspectos relacionados à MO na população infanto-juvenil submetida ao tratamento antineoplásico. Além disso, este trabalho contribuiu para identificar as diferentes formas de tratar a MO, que ainda não apresenta um único protocolo. O conhecimento sobre a causa da MO, bem como suas características gerais, é de fundamental importância para o desenvolvimento, prevenção e contribuição para a saúde de forma geral da criança submetida ao tratamento de câncer. Mais estudos sobre os fatores e intervenções nos casos de MO são importantes para elucidar dúvidas e somar conhecimentos.

Referências

- Albuquerque, M. E. C. A., Barros, B. S., Peixoto, F. B., Mendonça, I. C. G., & Peixoto, M. O. B. (2017). Abordagens terapêuticas da mucosite oral. *Revista Virtual da Academia Brasileira de Odontologia*. 26, 53-7.
- Alqahtani, S. S., & Khan, S. D. (2022). Management of oral mucositis in children. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 26(5), 1648-57.
- Amadori, F., Bardellini, E., Conti, G., & Majorana, A. (2017). Oral Mucosal Lesions in Teenagers: A Cross-sectional Study. *Italian Journal of Pediatrics*. 43(1), 43-50.
- Anschau, F., Webster, J., Capra, M. E. Z., Silva, A. L. F. A., & Stein, A. T. (2019). Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers In Medical Science*. 34(6), 1053-62.
- Bardellini, E., Amadori, F., Conti, G., & Majorana, A. (2020). Photobiomodulation therapy for the management of recurrent aphthous stomatitis in children: clinical effectiveness and parental satisfaction. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 4(25), 549-53.
- BRASIL. Ministério da Saúde. (2020). Instituto Nacional do Câncer. o que é câncer. Inca.
- Campos, F. A. T. Carvalho, A. K. F. A. C., Cabral, G. M. P., Tavares, I. P. S., Silva, C. A. M., & Ferreira, M. F. (2018). Manifestações bucais decorrentes da quimioterapia em crianças. *Revista Campo do Saber*. 4(5), 136-59.
- Cicchelli, M. Q., Guerreiro, L., Costa, A. S., Marques, R. S. O., Carrera, M., Martins, G. B., Lima, H. R., & Medrado, A. P. (2017). Mucosite oral induzida por terapia oncológica – uma revisão de literatura. *Rev. Ciênc. Méd. Biol., Salvador*. 16(1), 85-88.
- Damascena, L. C. L., Lucena, N. N. N., Ribeiro, I. L. A., Pereira, T. L., Lima-filho, L. M. A., & Valença, A. M. G. (2020). Severe Oral Mucositis in Pediatric Cancer Patients: survival analysis and predictive factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17(4), 1235.
- Franklin C. C. Q., Costa, B. A. O., Gonçalves, C. F., Santos, P. S. S., & Junior, L. A. V. S. (2018). Laserterapia para mucosite oral em pediatria. *J orof invest*. 5(1).
- Funato, M., Ozeki, M., Suzuki, A., Ishihara, M., Robayashi, R., Nozawa, A., Yasue, S., Endo-Ohnishi, S., Fukao, T., & Itoh, Y. (2018). Prophylactic Effect of Polaprezinc, a Zinc-L-carnosine, Against Chemotherapy-induced Oral Mucositis in Pediatric Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Anticancer Research*. 38(8), 4691-97.
- Gobbo, M., Verzeznassi, F., Ronfani, F., Zanon, D., Melchionda, F., Bagattoni, S., Majorana, A., Bardellini, E., Mura, R., Piras, A., Petris, M. G., Mariuzzi, M. L., Barone, A., Merigo, E., Decembrino, N., Vitale, M. C., Berger, M., Defabianis, P., Biasotto, M., Ottaviani, G., & Zanazzo, G. A. (2018). Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: lampo rct. *Pediatric Blood & Cancer*. 65 (8), 27098.
- Guimarães, J. R., Carvalho, L. G., Damascena, L. C., Sampaio, M. E., Ribeiro, I. L., Sousa, S. A., & Valença, A. M. (2021). The incidence of severe oral mucositis and its occurrence sites in pediatric oncologic patients. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 26(3), 299-303.
- Hermont, A. P., Zina, L. G., Silva, K. D., Silva, J. M., & Martins-Júnior, P. A. (2022). Revisões integrativas em Odontologia: conceitos, planejamento e execução. *Arquivos em Odontologia*, 57(e01), 3–7.
- Hunhoff, B. L., Luckmann, L., & Lima, I. A. B. (2022). Oral manifestations in pediatric cancer patients: literature review. *Research, Society and Development*, 11(15), e217111537258.
- Kamsvåg, T., Svanverg, A., Legert, K. G., Arvidson, J., Von Essen, L., Mellgren, K., Toporski, J., Winiarski, J., & Ljungman, G. (2020). Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations—a feasibility study and randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*. 28(10), 4869-79.
- Kim, J-W., Kim, M. G., Lee, H. J., Koh, Y., Kwon, J-H., Kim, I., Park, S., Kim, B. K., Oh, J. M., Kim, K. I., & Yoon, S-S. (2017). Topical Recombinant Human Epidermal Growth Factor for Oral Mucositis Induced by Intensive Chemotherapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation: final analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Plos One*. 12(1), 0168854.
- Kitagawa, J., Kobayashi, R., Nagata, Y., Kasahara, S., Ono, T., Sawada, M., Ohata, K., Kato-Hayashi, H., Hayashi, H., Shimizu, M., Itoh, Y., Tsumuri, H., & Suzuki, A. (2020). Polaprezinc for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation: a multi :institutional randomized controlled trial. *International Journal of Cancer*. 148 (6), 1462-69.
- Lopes, R. B., Júnior, J. J. V., França, M. M. C., Sousa, G. A., Sousa, E. A. E., & Mendes, E. M. (2020). Principais complicações orais da radioterapia de cabeça e pescoço: revisão de literatura. *Revista de odontologia contemporânea*. 3(1).
- Lucena, N. N. N., Damascena, L. C. L., Ribeiro, I. L. A., Lima-Filho, L. M. A. & Valença, A. M. G. (2019). The Contribution of Motor Changes to Oral Mucositis in Pediatric Cancer Patients: a cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 16(18), 3395.
- Mubarak, S., Pani, S. C., Alseraihy, A., Abed, H., & Alkhayal, Z. (2020). The efficacy of two different oral hygiene regimens on the incidence and severity of oral mucositis in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: a prospective interventional study. *Special Care in Dentistry*. 40(6), 566-73.
- Muniz, A. B., Holanda, M. A. R., Abreu, K. N., Macedo, S. B., Bessa, E. R. L., Leite, L. D. P., Vegian, M. R. C., Cavalcante, R. R. H., & Rodrigues, R. A. (2021). Mucosite Oral Em Crianças Com Câncer: Dificuldades De Avaliação E De Terapia Efetiva. *Research, Society And Development*. 10(11).
- Neves L.J., Boldrini, E., Tanimoto, H. M., Trevisani, D. M., Lopes, L. F., & Macari, K. S. M. (2021). Avaliação do Efeito do Laser Preventivo na Mucosite Oral Quimioinduzida em Pacientes Submetidos a Altas Doses de Metotrexato. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 67(1).

- Noirrit-Esclassan, E., Valera, M. C., Vignes, E., Munzer, C., Bonal, S., Daries, M., Vaysse, F., Puisieux, C., Castex, M. P., Boulanger, C., & Pasquet, M. (2019). Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: the pedialase feasibility study. *Archives de Pédiatrie*. 26(5), 268-74.
- Oliveira, E. L., Cabral, G. M. P., Galvão, A. K. F. C., Pedrine, J. A. G. D., Silva, M. C. V. S., & Dantas, M. A. P. D. (2018). Mucosite - uma revisão sistemática. *Revista campo do saber*. 4(5), 2447 - 5017.
- Oosterom, N., Dirks, M. F., Heil, S. G., Jonge, R., Tissing, W. J. E., Pieters, R., Van den Heuvel-Eibrink, Heijboer, A. C., & Pluijm, S. M. F. (2018). A decrease in vitamin D levels is associated with methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Supportive Care in Cancer*. 21(1), 183-90.
- Pels, E. (2017). Oral mucositis and saliva IgA, IgG, and IgM concentration during anti-tumor treatment in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. *Advances In Clinical and Experimental Medicine*. 26(9), 1351-58.
- Pereira, E. M. L., Ferreira, G. L. C., Vasconcelos, M. A. C., Sousa, A. C. de C., Viegas, R. de O., Castro, F. Ângela S., Gomes, A. V. S. F., Carvalho, R. de A., Fontenele, M. Éryka G. de B., & Fortaleza, V.G. (2022). Oral manifestations in pediatric oncology patients. *Research, Society and Development*, 11(5), e31811528191.
- Pourdeghatkar, F., Motaghi, M., Darbandi, B., & Baghersalimi, A. (2017). Comparative effect of chamomile mouthwash and topical mouth rinse in prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in Iranian pediatric patients with acute Lymphoblastic leukemia. *Iranian Journal of Blood and Cancer*. 9(3), 84–8.
- Pourdeghatkar, F., Motaghi, M., Darbandi, B., & Baghersalimi, A. (2017). The Effect of Chamomile Mouthwash on the Prevention of Oral Mucositis Caused by Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 7(2), 76–81.
- Prakash, S., Meena, J. P., Gupta, A. K., Bakshshi, S., Velpandian, T., Pandey, R. M., & Seth, R. (2020). Ketamine mouthwash versus placebo in the treatment of severe oral mucositis pain in children with cancer: a randomized double :blind placebo :controlled trial. *Pediatric Blood & Cancer*. 67(9), 28573.
- Redman, M. G., Harris, K., &Phillips, B. (2021). Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer. *Archives Of Disease in Childhood*. 107(2), 128-33.
- Ribeiro, I. L. A., Limeira, R. R. T., Castro, R. D., Bonan, P. R. F., & Valença, A M. G. (2017). Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 14(12),1468.
- Silva, V.C.R., Silveira, F. M. M., Monteiro, M. G. B., Cruz, M. M. D., Júnior, A. F. C., & Godoy, G. P. (2018). Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagnosis And Photodynamic Therapy*. 21, 115-20.
- Treister, N., Nieder, M., Baggott, C., Olson, E., Chen, L. Dang, H., Krailo, M., August, A., & Sung, L. (2017). Caphosol for prevention of oral mucositis in pediatric myeloablative haematopoietic cell transplantation. *British Journal of Cancer*. 116(1), 21-7.
- Van Der Beek, J. N., Oosterom, N., Pieters, R., Jonge, R., Van Den Heuvel-Eibrink, M. M., & Heil, S. G. (2019). The effect of leucovorin rescue therapy on methotrexate-induced oral mucositis in the treatment of paediatric ALL: a systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 142, 1-8.
- Widjaja, N. A., Pratama, A., Prihaningtyas, R., & Irawan R. (2020). Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 21(7), 2117-21.