

ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS DE PACIENTES TRATADOS COM QUIMIOTERAPIA

Study of bucal manifestations of patients treated with chemotherapy

Ângela Maria Dias Morais¹, Rosemeire Honda¹, Caio Rodrigo Pacheco Lopes¹,
Leandro Conceição¹, Lizandra Coimbra da Silva Felipe¹, Cristiane Milhomem¹

¹Faculty of Science of Tocantins

Resumo

As taxas de prevalência para todos os tipos de câncer têm aumentado no Brasil. A quimioterapia tem sido um dos métodos de tratamento mais empregados e que tem mostrado bons resultados; dentre os efeitos do uso de antineoplásicos se destacam as manifestações orais. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar uma pesquisa epidemiológica na cidade de Araguaína/TO, do período de 2010 a 2012, no serviço de oncologia do hospital regional, observando os pacientes em quimioterapia com diversos tipos de câncer e em terapias variadas. A pesquisa foi realizada por meio da coleta de dados pelo próprio pesquisador nos prontuários de pacientes que estiveram em tratamento oncológico, onde foram avaliadas as prevalências das manifestações orais em relação ao gênero, idade e o tipo de tumor. Dos pacientes observados neste estudo, 56% apresentaram algum tipo de manifestação oral associada à quimioterapia, sendo que o gênero feminino foi mais prevalente. A faixa etária entre 51-60 anos, respondeu pela maior prevalência, ocorrendo manifestação e as manifestações orais mais frequentes foram a xerostomia, disgeusia e candidíase.

Palavras-chave: Câncer; quimioterapia; manifestações bucais.

Abstract

Incidence rates for all types of cancer has increased in Brazil. Chemotherapy has been one of the most used treatment methods and has shown good results; one of the side effects produced by the use of antineoplastic is oral manifestations. Thus, the aim of this study was to conduct an epidemiological research in the city of Araguaína / TO, from 2010 to 2012, in the oncology service regional hospital, observing patients with various types of cancer going through chemotherapy and other therapies. Data was collected by one researcher from the medical records of patients who were undergoing cancer treatment. The research evaluated the prevalence of oral manifestations in relation to sex, age and type of tumor. From all of the patients observed in this study, 56% had some type of oral manifestation associated with chemotherapy, and the frequency was higher for female patients. The most affected age group was 51-60 years with a prevalence of 55%. Among the oral manifestations observed the most frequent were xerostomia, dysgeusia and candidiasis.

Keywords: Cancer; chemotherapy; oral manifestations.

INTRODUÇÃO

As neoplasias são a segunda causa de morte por doença no mundo, e cerca de 70% dos pacientes doentes recebem quimioterapia antineoplásica no decorrer do tratamento. Na literatura 40% dos pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico apresentam manifestações orais decorrentes de estomatotoxicidade direta ou indireta, como mucosite, xerostomia, infecções fúngicas ou virais¹.

Os pacientes oncológicos e onco-hematológicos geralmente apresentam manifestações orais em decorrência da intensa imunossupressão obtida através da quimioterapia. Essas manifestações orais podem ser graves e interferir nos resultados da terapêutica médica, levando a complicações sistêmicas importantes, que podem aumentar o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento e afetar a qualidade e vida dos pacientes¹.

As lesões na cavidade bucal compreendem as mais frequentes complicações da quimioterapia antineoplásica, devido à alta sensibilidade dos tecidos e das estruturas bucais aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos², uma vez que as fases do ciclo celular são iguais tanto nas células normais que se proliferam com rapidez (medula óssea, peles e mucosa do tubo digestivo) como nas neoplásicas^{3,4}.

Devido à imunossupressão causada pelo tratamento antineoplásico, são comuns as manifestações bucais, podendo estas serem graves a ponto de interferir na terapêutica médica, aumentando a morbidade, o tempo de internação e os custos do tratamento⁵.

A magnitude destes efeitos depende de uma série de fatores relacionados ao tratamento, ao tumor e ao paciente. A compreensão destes sinais e sua correlação com sintomas e drogas ou radiação utilizada nos tratamentos oncológicos torna estes tipos de manifestações mais previsíveis, o que facilita a prevenção e tratamento des-

tas condições, oferecendo uma melhor qualidade de vida a estes pacientes, sendo de grande importância a integração da Odontologia na equipe Médica de Oncologia¹.

A quimioterapia pode ser diretamente tóxica e pode afetar a mucosa bucal através da circulação sistêmica. Além disso, muitas vezes, ocorre a secreção de alguma droga na saliva, o que resulta na exposição tóxica do medicamento ao ambiente bucal.

Algumas das manifestações orais mais frequentes são:

Mucosite:

Mucosite é um termo designado genericamente para a ocorrência de alterações em todas as mucosas (bucal, esofágica, entérica, retal e vaginal) atingidas pela citotoxicidade dos oncoterápicos⁷, enquanto o termo estomatite pode se referir tanto à mucosite que ocorre no tecido bucal, quando à integridade da mucosa, perdida devido a um trauma local⁸.

Considerada a estomatotoxicidade direta mais comum, a mucosite pode ocorrer devido à ação direta do quimioterápico sobre as células da mucosa bucal ou pode ser resultado do tratamento mielossupressor, que leva à ocorrência de infecção bacteriana, fúngica, viral e sangramento anormal, paciente neutropênico fator de risco quatro vezes maior para infecção sistêmica⁹.

Clinicamente, observa-se redução da espessura do epitélio, queratinização, descamação superficial, eritema intenso, ulceração traumática e atraumática de algumas ou de todas as superfícies mucosas, apresentando-se como uma condição ulcerativa difusa geralmente da mucosa bucal não ceratinizada, não envolvendo a gengiva, superfície dorsal da língua e o palato duro. As áreas centrais das úlceras podem se apresentar necrosadas, podendo ou não apresentar sangramento¹⁰.

Segundo dados encontradas no site Socie-

dade Brasileira de Estomatologia e Patologia Oral (SOBEP), são ilustrados os graus de mucosite, que estão caracterizados na tabela de Stone ¹¹:

- a) Grau 0: não há alterações;
- b) grau 1: sensibilidade e eritema;
- c) grau 2: eritema extenso e doloroso, podendo ter até mesmo edemas, úlcera indolor, que pode favorecer o surgimento de outras infecções, o paciente pode deglutir alimentos sólidos;
- d) grau 3: eritema, úlcera confluentes e dolorosas, não se pode deglutir dieta sólida;
- e) grau 4: úlcera, mucosite extensa, já não é possível deglutição, sendo necessária nutrição enteral.

A mucosite é um efeito colateral dispendioso na terapia do câncer, pois aumenta o tempo de internamento e o custo com medicamentos utilizados no controle das infecções, das hemorragias e da desnutrição, e como não há nenhum tratamento efetivo, a prevenção é a maneira mais eficiente de combatê-la. A incidência é aumentada por fatores como o fumo e o álcool ¹³.

Dentre as drogas que causam a mucosite, destaca-se uma maior ocorrência com o tratamento realizado com o metotrexato, fluouracil, doxorubicina, dactinomicina, bleomicina e quando se faz uso de associações, a floxuridina, mitomicina, vincristina e vinorelbina tendem a potencializar a ocorrência da mucosite – Micromedex¹⁴.

Xerostomia:

O fluxo salivar é necessário para manter a saúde bucal, pois as glicoproteínas da saliva (mucinas) diminuem a permeabilidade da mucosa e promove uma lubrificação, facilitando a fonação, mastigação e deglutição. Na saliva encontramos também lisozimas, lactoperoxidasas, imunoglobulinas, lactoferrinas e histamina que possuem atividade antimicrobiana ¹⁵.

A ação de drogas altera esse mecanismo quantitativa e qualitativamente, reduzindo a ami-

lase salivar e IgA ¹⁶, aumentando a viscosidade salivar causando dificuldade de deglutição, acúmulo de placa bacteriana, que associada a alimentação pastosa e rica em carboidratos aumenta a incidência de cáries.

Dentre as intercorrências bucais a xerostomia é a mais frequentemente tratada com terapia de doxorubicina, porém outros medicamentos não relacionados à quimioterapia, mas que o paciente possa estar usando, como hipertensivos, antidepressivos, tranqüilizante, antihistamínico e diuréticos podem produzi-las também.

Infecção fúngica:

A mais frequente é a Candidose, que pode ocorrer na forma de placas, áreas eritematosas, atrófica crônica e quelite angular. Em estudo microbiológico em pacientes neoplásicos terminais, Sweeney¹⁷ et al. detectaram a presença de fungos em 26% dos pacientes, sendo que ao exame clínico, a alteração na mucosa em forma de quelite angular foi detectada em 11% e candidose pseudomembranosa em 9% dos pacientes.

A quimioterapia promove a imunossupressão, pois age também nas células normais, comprometendo o sistema imune e a homeostasia salivar, predispondo assim a infecções pelo fungo na mucosa oral ¹⁸. Ocorre com menos frequência que as infecções bacterianas, mas também pode causar sepse pela disseminação hematogênica, e está entre os patógenos responsáveis por 85% das septicemias no paciente oncológico, apresentando mortalidade por infecção sistêmica de 2 a 3 vezes maior que outras infecções ¹⁷.

Disgeusia:

Constitui-se na alteração ou perda de paladar, onde a percepção do ácido e amargo é afetada primariamente, seguida do doce e salgado. Isso se deve ao fato das papilas gustativas expostas à

irradiação sofrerem atrofia, levando o paciente à dificuldade na percepção do paladar e temperatura dos alimentos. O aumento da viscosidade do fluxo salivar também forma uma barreira mecânica de saliva espessa que dificulta o contato físico entre a saliva e os alimentos¹².

A quimioterapia promove citotoxicidade direta às papilas, o restabelecimento do paladar é bastante variável entre os pacientes, a percepção pode se normalizar gradualmente ou ficar permanente em casos de xerostomia severa. A prevenção e manejo da disgeusia incluem cuidados nutricionais, bochechos com água bicarbonatada, ingestão frequente de líquidos, substitutos da saliva e uso de sulfato de zinco¹².

Wilberg¹⁹ et al. (2015) realizaram um estudo para verificar as manifestações bucais em pacientes submetidos a quimioterapia para tratamento do câncer, a condição bucal foi avaliada por um cirurgião-dentista. Dos 226 pacientes examinados, a xerostomia foi relatada por 59%, alterações do paladar em 62%, desconforto oral, por 41%, e 27 % tiveram problemas para comer.

Portanto, este trabalho buscou avaliar a prevalência das manifestações bucais decorrentes de tratamento oncológico, em pacientes submetidos à quimioterapia correlacionando com a localização primária do tumor e tipo de droga.

MATERIAIS E MÉTODOS

- Aspectos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital Regional de Araguaína.

- Materiais utilizados

Foram utilizados para realização da pesquisa, coletas de dados de prontuários clínicos de pacientes que estiveram em tratamento quimioterápico no período de janeiro de 2010 a setembro de 2012.

- Localidade do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Regional de Araguaína.

- Tamanho da amostra

A amostra foi constituída de 50 prontuários de pacientes entre 10 a 80 anos.

- Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa os pacientes submetidos à quimioterapia entre 10 a 80 anos. Pacientes com toda documentação completa, ou seja, nos seus prontuários continham todos os exames laboratoriais e Imaginológicos solicitados pelo médico responsável e cópias de todos os seus documentos pessoais. Não foram incluídos na pesquisa pacientes com idade inferior a 10 anos e nem maior que 80 anos.

- Critérios de exclusão

Foram excluídos na pesquisa pacientes com idade inferior a 10 anos e acima de 80 anos de idade e pacientes que não tinham documentação completa.

Metodologia

Os dados foram coletados dos prontuários de pacientes em tratamento quimioterápico, esses dados foram coletados pela própria pesquisadora no período de trinta dias e tabulados numa planilha de dados com o nome do paciente, idade, gênero, tipo de tumor, droga utilizada e as manifestações bucais mais frequentes destes pacientes submetidos à quimioterapia no período de janeiro de 2010 a setembro de 2012. Essas informações foram realizadas também pela própria pesquisadora de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os prontuários não eram digitais e sim documentados em pastas, onde havia todos os dados pessoais dos pacientes, assim como seus exames laboratoriais e imaginológicos atualizados.

Os dados coletados foram quantificados e analisados estaticamente, utilizando os recursos

do Software Microsoft Office Excel 2010

RESULTADOS

Os dados obtidos do prontuário de cinquenta pacientes apresentaram a idade, o tipo de tumor, o estágio do ciclo de quimioterapia, o sexo e as manifestações bucais associadas. Em todos os prontuários observados foi constatada avalia-

ção odontológica, sendo relatados os casos em que houve ou não manifestações bucais associadas ao tratamento quimioterápico.

O gráfico 1 demonstra os dados obtidos nos prontuários, relacionados ao tipo de manifestação observado em todas as idades, sexo, tipo de tumor e ciclo de quimioterapia, levando em consideração aqueles pacientes que apresentaram alguma manifestação bucal.

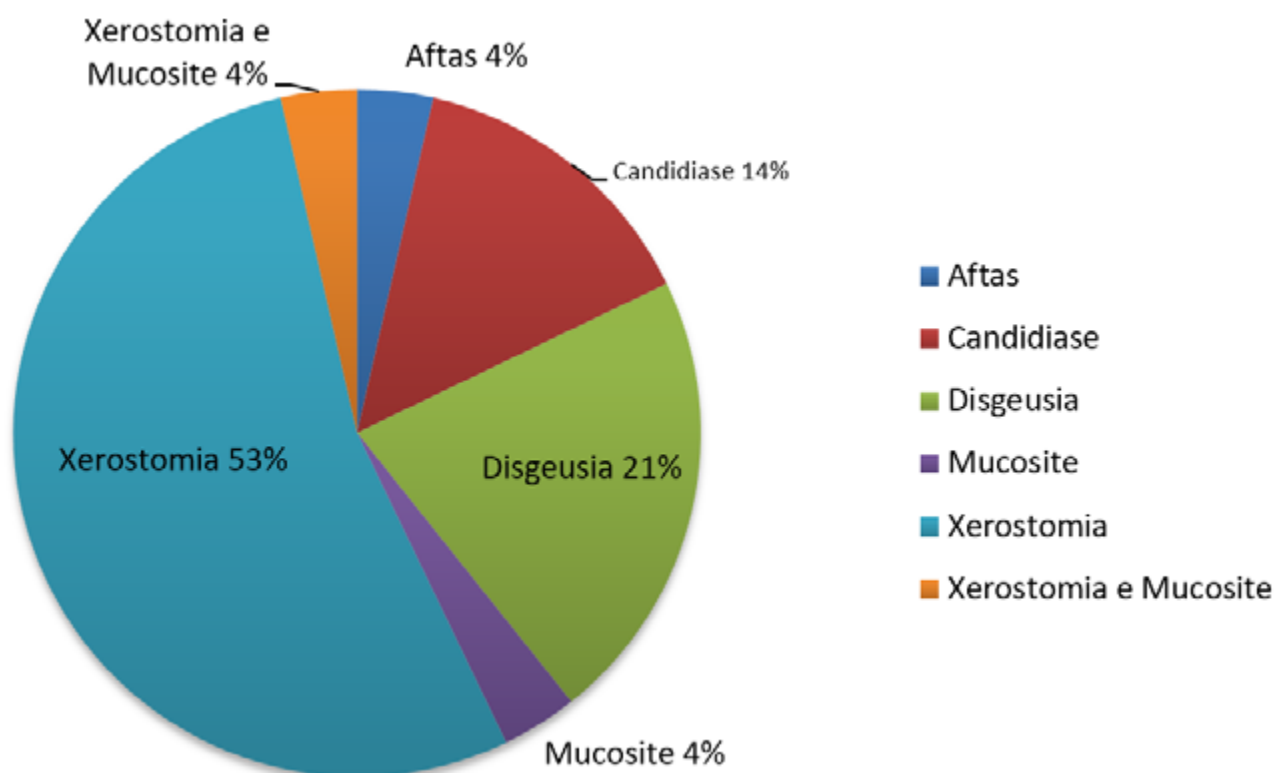


Gráfico 1 - Manifestações orais associadas à quimioterapia.

Dos pacientes atendidos no serviço de quimioterapia no período de 2010 à 2012, 56% (28 pacientes) apresentaram algum tipo de manifestação bucal, sendo a xerostomia, a mais comum delas, responsável por 53%(15 pacientes) dos casos em que houve alguma intercorrência, seguido de Disgeusia com 21%(6 pacientes), Candidíase

14% (4 pacientes), Mucosite 4%(1 paciente), Afta 4% (1 paciente) e associação entre Xerostomia com Mucosite 4% (1 paciente).

O gráfico 2 faz uma relação entre o tipo de tumor observado com as manifestações bucais associadas.

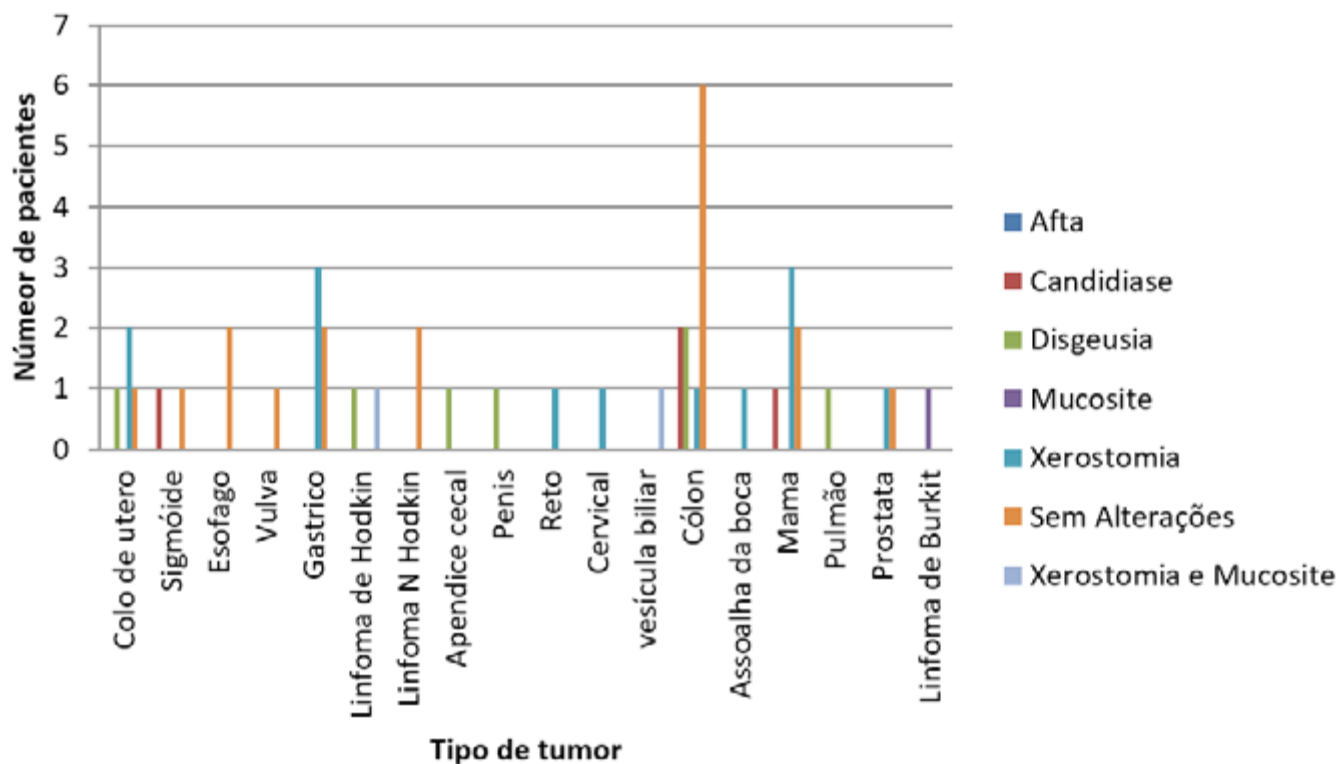


Gráfico 2 - Manifestação oral X tipo de tumor.

Foi constatada uma grande variação entre os tipos de tumor e associação ou não com manifestações orais, sendo notado ao menos um tipo de patologia oral relacionada a cada tipo câncer, ou seja, todos os tumores apresentados em tra-

tamento quimioterápico apresentaram uma associação com patologias bucais.

A tabela 1 e Gráfico 3 mostram a relação entre o sexo e os tipos de manifestações bucais.

Sexo	Com manifestação	Sem manifestação
Feminino	65%(17)	35%(9)
Masculino	46%(11)	54%(13)

Tabela 1 - Relação entre o sexo e incidência de manifestações bucais.

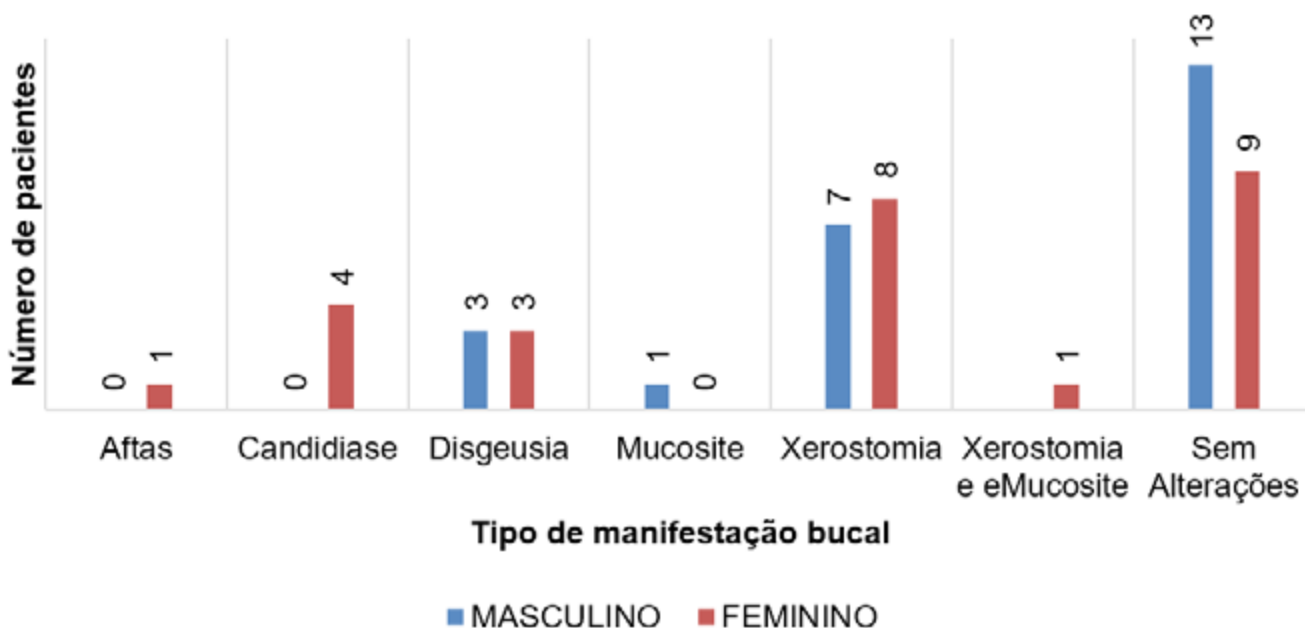


Gráfico 3 – Relação entre o sexo e tipo de manifestação bucal

Variação de idade	Aftas	Candidíase	Disgeusia	Mucosite	Xerostomia	Xerostomia e mucosite	Sem alterações
10-20				1		1	
21-30							
31-40		1	2		5		1
v41-50			3		2		5
51-60		1	1		7		10
61-70		1					5
	1						
70-80		1			1		1

Tabela 2 - Relação entre a faixa etária e o tipo de manifestação bucal.

O gráfico 4 apresenta a relação entre os fármacos quimioterápicos administrados nos pa-

cientes incluídos no estudo

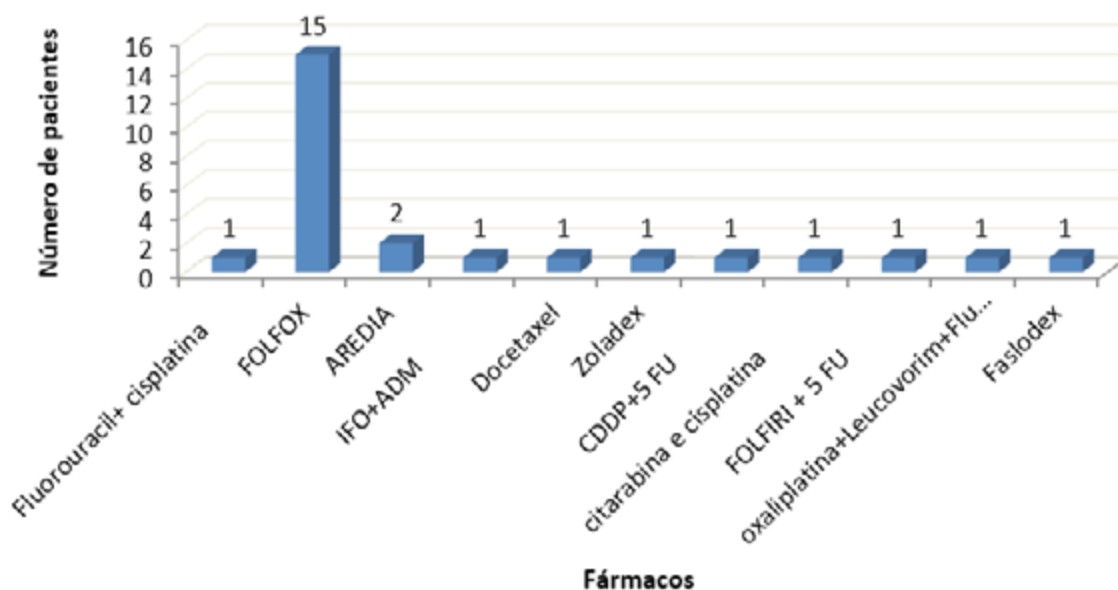


Gráfico 4 – Fármacos administrados

O estudo revelou que o quimioterápico Folfox foi o mais administrado durante o tratamento anti-neoplásico, sendo a xerostomia sua manifestação oral mais prevalente.

DISCUSSÃO

As lesões na cavidade bucal compreendem as mais frequentes complicações da quimioterapia antineoplásica, devido à alta sensibilidade dos tecidos e das estruturas bucais aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos²⁰, uma vez que as fases do ciclo celular são iguais tanto nas células normais que se proliferam com rapidez (i.e. medula óssea, pêlos e mucosa do tubo digestivo) como nas neoplásicas^{3,4}. No entanto, as células normais possuem um tempo de recuperação previsível, que varia de 5 a 15 dias²¹, o que não acontece nas células neoplásicas, cujos ciclos celulares são desorganizados, explicando, assim, o motivo pelo qual a quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos, respeitando o tempo necessário para a recuperação celular. Podem ser divididas em estomatotoxicidade direta e indireta.

Migliorati & Migliorati²² (2000) ressaltam

que a avaliação periodontal é de extrema importância, principalmente quando o tratamento oncológico inclui a quimioterapia, isto porque o risco de infecção e sangramento aumenta consideravelmente devido as alterações hematológicas.

Em adição, a perda de integridade dos tecidos gengivais, quando aliada a xerostomia, mucosite, alteração na dieta e pobre higiene bucal, podem causar problemas orais, afetando a qualidade de vida do paciente e, por vezes, impossibilitando a continuidade da terapia²³. Além disso, a associação entre distúrbios salivares, mudanças na microflora e mielosupressão, produzidos pela terapia antineoplásica, podem levar a sangramentos gengivais e desconforto ao paciente²⁴.

Na literatura, 40% dos pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico apresentam manifestações orais decorrentes de estomatotoxicidade direta ou indireta, como mucosite, xerostomia, infecções fúngicas ou virais¹. Neste estudo pode-se observar que 56% apresentaram algum tipo de manifestação oral decorrente da quimioterapia.

A prevalência de mucosite bucal varia com o tipo de tratamento. A quimioterapia induz o

aparecimento de estomatite, em 40 a 76% dos pacientes tratados com alta dose. A relação de recentes estudos randomizados que examinam a combinação de radioterapia e quimioterapia mostrou severas ocorrências de mucosites em 60% dos pacientes, no estudo convencional e 92% dos pacientes no estudo experimental²⁵. Nos estudos de Graham²⁶ e Foazio¹⁰, a mucosite esteve presente em 40% dos pacientes, e no estudo de Parulekar²⁵ em 76% dos pacientes sob quimioterapia. Esta variação depende do método utilizado para fazer a avaliação e dos fármacos utilizados na quimioterapia. Neste estudo notou-se que a mucosite ocorreu em apenas 4 % do total dos pacientes, aparecendo em somente no sexo masculino, entre os 10-20 anos. Não foi relacionada à associação com a radioterapia.

A xerostomia é um sério e comum efeito bucal causado por mais de 375 medicamentos utilizados no tratamento quimioterápico por possuírem propriedades xerostômicas²⁷. A xerostomia foi relatada como o efeito colateral prevalente, atingindo 78% dos pacientes avaliados por Arisawa²⁸ et al., (2005). Resultados similares foram encontrados por Petitto²⁹ (1998) enquanto Soares³⁰ (1999) e Dib³¹ et al. (2000) encontraram este sintoma em 100% dos pacientes. Neste estudo a xerostomia foi a manifestação bucal mais prevalente, correspondendo a 53% de todas as intercorrências observadas.

As lesões aftosas foram responsáveis por 4% das manifestações bucais encontradas, valor semelhante ao encontrado por Hespanhol¹ et al., (2010), que observaram esse tipo de intercorrência em 4,1% dos pacientes estudados.

A candidíase foi vista em 14% dos casos, valor superior ao observado por Hespanhol¹ et al. (2010), que relataram essa ocorrência em 3,1% dos seus casos. Sweeney¹⁷ et al. (1998) referiram que dentre as infecções fúngicas mais frequente em pacientes submetidos a quimioterapia está a

Candidíase, podendo ocorrer na forma de placas, áreas eritematosas, atrófica crônica e quelite angular.

Os mesmos autores, em estudo microbiológico de pacientes neoplásicos terminais, encontraram a presença de fungos em 26% dos pacientes, sendo que o exame clínico, a alteração na mucosa em forma de quelite angular foi detectada em 11% dos pacientes e a candidose pseudomembranosa em 9%. Infecções fúngicas ocorrem com menos frequência que as infecções bacterianas, mas também podem causar sepsis pela disseminação hematogênica, e está entre os patógenos responsáveis por 85% das septicemias em pacientes oncológicos, apresentando mortalidade por infecção sistêmica de 2 a 3 vezes maior que as outras infecções.

A disgeusia apareceu em 21 % dos casos em que foi observada alguma manifestação bucal, prevalência também vista por Palmieri³² et al. (2013), que observaram em 21,6% dos casos do seu estudo.

A maior prevalência foi no sexo feminino, como também observado nos estudos de Kreuguer³³ et al. (2008) e Palmieri³² et al. (2013). A faixa etária que apresentou mais manifestações bucais foi de 51-60 anos, semelhantes a outros estudos que mostraram também maior prevalência acima dos 50 anos^{1,33}.

CONCLUSÃO

Dos pacientes observados, 56% apresentaram alguma manifestação bucal associada à quimioterapia. Assim, fica evidente a importância da participação do cirurgião dentista na equipe transdisciplinar para a prevenção e tratamento de lesões intraorais decorrentes do tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS

1. Hespanhol FL, Tinoco BEM, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2010;15(Suppl1):1085-94.
2. Bunetel L, Bonnaure-Mallet M. Oral pathoses caused by *Candida albicans* during chemotherapy: Update on development mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996;82(2):161-5.
3. Silverman S. Oral cancer: Complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1999;88(2):122-6.
4. Moran P. Cellular effects of cancer chemotherapy administration. *J Intraven Nurs.* 2000;23(1):44-51.
5. Santos PSS. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam dequação bucal prévia ao transplante de medula óssea [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
6. Martínez Goyri BL, Cruz Ramos ME, Echevarría y Pérez Eue. Estomatotoxicidad bucal inducida por quimioterapia. *Rev Odontol Mex.* 2014;18(2):89-95.
7. Xavier G. The importance of mouth care in preventing infection. *Nurs Stand.* 2000;19-25;14(18):47-51.
8. Toth BB, Chambers MS, Fleming TJ, Lemon JC, Martin JW. Minimizing oral complications of cancer treatment. *Oncology (Williston Park).* 1995;9(9):851-8.
9. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Complicações bucais da terapia do câncer. In: Sonis ST, Fazio RC, Fang L. *Princípios e prática de medicina oral.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 358-83.
10. Focazio BMS. Mucositis. *Am J Nurs.* 1997;97(12):48-9.
11. Stone R, Flidner MC, Smiet AC. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9(Suppl 1):S24-32.
12. Paiva MDEB, Biase RCCG, Moraes JJC, Ângelo AR, Honorato MCTM. Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásicas. *Arq Odontol.* 2010;46(1):48-55.
13. Coleman S. An overview of oral complications of adult patients with malignant haematological conditions who have undergone radiotherapy or chemotherapy. *J Adv Nurs.* 1995;22(6):1085-91.
14. Micromedex. Healthcare Series Vol. 109 Copyright © MICROMEDEX Inc. 1974.
15. Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Scientiarum.* 2002;4(3):663-70.
16. Sung EC. Dental management of patients undergoing chemotherapy. *J Calif Dent Assoc.* 1995 Nov;23(11):55-9.
17. Sweeney MP, Bagg J, Baxter WP, Aitchison TC. Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomia. *Oral Oncol.* 1998 Mar;34(2):123-6.
18. Spolidorio DMP, Spolidorio LC, Barbeiro RH, Höfling JF, Bernardo WLC, Pavan S. Avaliação quantitativa de *Streptococcus* do grupo mutans e *Candida* spp. e fatores salivares na cavidade bucal de pacientes submetidos a radioterapia. *Pesq Odontol Bras.* 2001;15(4):354-8.
19. Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjerstad MJ, Fosså SD, Herlofson BB. *Support Care Cancer.* 2016 Apr;24(4):1497-506.
20. Bunetel L, Bonnaure-Mallet M. Oral pathoses caused by *Candida albicans* during chemotherapy: Update on development mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996 Aug;82(2):161-5.
21. Solal-Céligny P. Estomatite. In: Bénichou C. *Guia prático de Farmacovigilância.* 2ª ed. São Paulo: Andrei; 1999. p. 263-6.
22. Migliorati CA, Migliorati EKJ. Preparo odontológico. In: Parise Jr O. (org). *Câncer de boca: aspectos básicos e terapêuticos.* São Paulo: Sarvier; 2000. p.185-92.
23. Lockhart PT, Clark J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Mar;77(3):236-41.
24. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2003 Apr;11(4):207-25.
25. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol.* 1998 Jan;34(1):63-71.
26. Graham KM, Pecoraro DA, Ventura M, Meyer CC. Reducing the incidence of stomatitis using a quality assessment and improvement approach. *Cancer Nurs.* 1993 Apr;16(2):117-22.
27. Felder RS, Millar SB. Dental care of the polymedication patient. *Dent Clin North Am.* 1994 Jul;38(3):525-36.
28. Ariswa EAL, Silva CMOM, Cardoso CAC, Lemos NRP, Pinto MC. Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à quimio e à radioterapia. *Rev Biociências.* 2005;11:55-61.

29. Petitto J V. Complicações e sequelas da radioterapia nos cânceres da cavidade. In: Brandão LG, Ferras AR. Cirurgia de cabeça e pescoço. São Paulo: Roca; 1998. p. 115-6.
30. Soares CR. Princípios da radioterapia: complicações no diagnóstico e tratamento do câncer em cabeça e pescoço. In: Carvalho AC, Simpósio de Câncer, 1. 1999. São Paulo: Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho; 1999. p. 21-3.
31. Dib LL, Gonçalves RCC, Kowalski LP, Salvajoli JV. Abordagem multidisciplinar das complicações orais da radioterapia. Rev Assoc Paul Cir Dent. 2000;54(5):391-6.
32. Palmieri BN, Moulatlet EM, Buschinelli LKO, Pinto-e-Silva MEM. Aceitação de preparações e sua associação com os sintomas decorrentes do tratamento de câncer em pacientes de uma clínica especializada. Cad Saúde Colet. 2013;21(1):2-9.
33. Kreuger M, Savoldi L, Hoffmann S, Diegoli N. Complicações orais em pacientes em tratamento quimioterápico na Uncaon, no município de Itajaí, SC. Rev Fac Odontol Lins. 2009;21(1):39-47.