



Estudo piloto de diferentes abordagens no manejo da dor em pacientes com mucosite oral sob tratamento oncológico em hospital universitário do Sul do Brasil

Pilot study of different approaches to pain management in patients with oral mucositis undergoing cancer treatment at a university hospital in Southern Brazil

Leonardo Rosalen da Silva¹
Soraia Almeida Watanabe Imanishi¹
Léa Maria Franceschi Dallanora¹
Amanda Lopes²
Jaques Luiz³
Flavia Sukekava³

RESUMO

A mucosite oral consta de irritação/inflamação na mucosa oral provocada por ação da radioterapia/quimioterapia de cabeça e pescoço. Apesar das várias opções para seu tratamento, nenhuma terapia mostra-se superior. O objetivo deste estudo foi comparar alternativas terapêuticas em pacientes com mucosite oral sob tratamento oncológico em um hospital universitário do Sul do Brasil. Neste estudo piloto, 80 pacientes foram selecionados e divididos aleatoriamente em quatro grupos de tratamento: Grupo 1 (G1): fluido oral sem xilitol/mentol; Grupo 2 (G2): nistatina, suspensão oral; Grupo 3 (G3): laser; e Grupo 4 (G4): laser placebo. Por meio do questionário validado e específico para mucosite, os scores de dor autorreportada bem como as limitações na rotina diária que esta dor causava foram comparados entre os grupos. Em relação à dor na região de boca e garganta, quando comparadas fase inicial (1º dia de terapia) e fase final (5º dia de terapia), o G1 apresentou uma média de 4,6 pontos de redução nos níveis de dor, tendo melhores resultados ($p < 0,01$) em relação ao G2 (2,1), G3 (0,9) e G4 (0,8), e com relação às limitações de atividades, os pacientes dos grupos G1 e G2 reportaram melhora significativa na execução de todas as atividades e G4 não mostrou diferença estatisticamente significativa. Os dados sugerem que o fluido oral sem xilitol/mentol poderia ser usado como uma alternativa de tratamento viável para diminuição da dor advinda da mucosite oral observada em pacientes em tratamento oncológico, porém, esses resultados necessitam ser melhor avaliados.

Descritores: Mucosite, quimioterapia, Odontologia, dor do câncer.

ABSTRACT

Oral mucositis consists of irritation/inflammation of the oral mucosa caused by the action of head and neck radiotherapy/chemotherapy. Despite the various options for its treatment, no therapy is superior. The aim of this study was to compare therapeutic alternatives in patients with oral mucositis undergoing cancer treatment at a university hospital in Southern Brazil. In this pilot study, 80 patients were selected and randomly divided into four

¹ Odontologia, Área da Ciências da Vida - Unoesc.

² Odontologia, Área da Ciências da Vida - Universidade Positivo.

³ International Team for Implantology, Curitiba, Paraná, Brasil.

E-mail do autor: leonardorosalendasilva83@gmail.com

Recebido para publicação: 20/06/2021

Aprovado para publicação: 08/07/2021

Como citar este artigo:

da Silva LR, Imanishi SAW, Dallanora LMF, Lopes A, Luiz J, Sukekava F. Estudo piloto de diferentes abordagens no manejo da dor em pacientes com mucosite oral sob tratamento oncológico em hospital universitário do Sul do Brasil. Full Dent. Sci. 2021; 12(48):109-114.

DOI: 10.24077/2021;1248-109114

treatment groups: Group 1 (G1): oral fluid without xylitol/menthol; Group 2 (G2): nystatin, oral suspension; Group 3 (G3): laser; and Group 4 (G4): placebo laser. Using a validated and specific questionnaire for mucositis, self-reported pain scores as well as limitations in the daily routine that this pain caused were compared between groups. Regarding pain in the mouth and throat region, when comparing the initial phase (1st day of therapy) and the final phase (5th day of therapy), G1 had an average of 4.6 points reduction in pain levels, having better results ($p < 0.01$) compared to G2 (2.1), G3 (0.9), and G4 (0.8), and with respect to activity limitations, patients in groups G1 and G2 reported improvement significant in the performance of all activities and G4 showed no statistically significant difference. The data suggest that oral fluid without xylitol/menthol could be used as a viable treatment alternative to reduce the pain caused by oral mucositis observed in patients undergoing cancer treatment, however, these results need to be better evaluated.

Descriptors: Mucositis, chemotherapy, Dentistry, cancer pain.

INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos¹. Dentre os tratamentos utilizados, a quimioterapia e a radioterapia podem ser citadas, no entanto, tais métodos apresentam efeitos deletérios sobre a mucosa oral, glândulas salivares, dentes, ossos e musculatura mastigatória².

A mucosite oral é um dos efeitos colaterais mais comuns e uma das reações agudas mais problemáticas para esses pacientes^{2,3}. Esta patologia trata-se de uma reação tóxica inflamatória que afeta a mucosa do trato gastrointestinal superior e inferior, principalmente, a boca^{3,4}. Quando induzida por quimioterapia, geralmente, começa de 4 a 5 dias após o início do tratamento e atinge o pico cerca de 5 dias depois⁵.

Clinicamente, aspectos objetivos e funcionais podem ser usados para classificação da mucosite⁶, sendo: grau 0 (ausência de mucosite), grau 1 (sensibilidade e eritema), grau 2 (eritema e úlcera, mas o paciente pode deglutir alimentos sólidos), grau 3 (úlceras e eritema extenso, e o paciente não pode deglutir alimentos sólidos) e grau 4 (úlcera, mucosite extensa e não é possível a deglutição).

Sua progressão pode ser resumida em cinco estágios fisiológicos: iniciação, regulação positiva/ativação, amplificação de sinal, ulceração e cicatrizaçã⁷. As evidências morfológicas da histologia e da microscopia eletrônica mostram que os danos iniciais afetam a submucosa, gerando apoptose de fibroblastos e de células endoteliais microvasculares antes que quaisquer sinais clínicos de eritema ou ulceração sejam aparentes no epitélio^{8,9}, portanto, relatos do paciente referidos à sensibilidade devem ser considerados, mesmo na ausência de lesões clinicamente visíveis.

Considerada a causa mais comum de dor bucal nos pacientes oncológicos^{3,10}, a sintomatologia decorrente

da mucosite é capaz de atingir níveis significativos e comprometer a nutrição e o bem-estar do paciente, o que pode levar à modificação e até à interrupção do tratamento^{8,11}, diminuindo a eficácia em relação ao crescimento tumoral e, muitas vezes, culminando no óbito do paciente. É prudente considerar que há uma desconexão entre os profissionais de saúde e pacientes em relação às suas avaliações da presença, gravidade, e efeito da mucosite. No entanto, é fato que a gravidade dos sintomas influencia na qualidade de vida e no sucesso do tratamento oncológico dos pacientes acometidos^{3,12}.

A Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer/Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO), por meio de suas normas de orientação clínica baseadas na evidência para o tratamento da mucosite secundária ao tratamento oncológico, já aprovou várias terapêuticas para diferentes graus de mucosite. Todavia, não há consenso a respeito de qual intervenção é a mais resolutiva no manejo da patologia¹³.

O objetivo deste estudo piloto paralelo foi comparar diferentes técnicas no manejo da dor do paciente oncológico, em tratamento, que apresentou mucosite oral.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste estudo piloto paralelo em pacientes oncológicos com presença de mucosite oral sob tratamento quimioterápico em um hospital universitário do Sul do Brasil, foram coletados dados entre outubro de 2018 e setembro de 2019. Tal projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), sob o protocolo CAAE: 08497219.7.0000.5367; parecer: 3.192.650 e seguiu as diretrizes da declaração de *Hel-sinque* para bem-estar dos pacientes e *EQUATOR* para condução e redação do estudo.

Critérios de inclusão e exclusão

Para serem incluídos neste estudo, os pacientes deveriam: i) estar sob tratamento oncológico neste hospital; ii) apresentar mucosite oral segundo os critérios OMS5; e iii) estar lúcidos/responsivos no momento da pesquisa. Foi considerado excluído o paciente que se recusou a responder e/ou participar.

Alocação

Após avaliação clínica da cavidade oral do paciente por um dentista e constatada mucosite oral, correlacionou-se os graus da doença com as limitações das atividades fisiológicas. Foram incluídos 80 pacientes, nos quais realizaram-se os preenchimentos de coleta e assinatura dos termos de consentimento livre e esclarecido, autorização de uso de imagem e coleta de dados sociodemográficos. Os pacientes foram divididos aleatoriamente, através de sorteio de números em envelopes lacrados, em quatro grupos de tratamento com número igual de participantes, sendo Grupo 1 (G1): fluido oral sem mentol/xilitol com liberação do oxigênio; Grupo 2 (G2): nistatina; Grupo 3 (G3): laserterapia de baixa potência; e Grupo 4 (G4): placebo de laserterapia.

Procedimentos clínicos

O dentista-pesquisador 1 distribuiu os frascos opacos de 100 ml, lacrados, sem identificação, juntamente com um copo dosador de 15 ml para os pacientes dos Grupos 1 e 2. Esses pacientes foram instruídos a bochechar 5 mililitros (ml) da sua respectiva solução, diluída em 10 ml de água filtrada, totalizando 15 ml, quatro vezes ao dia, durante 1 minuto, depois cuspidando, sem enxaguar, durante 5 dias. Também foram aconselhados a não comer/beber por meia hora após a realização do bochecho.

Nos pacientes alocados em G3 e G4, o dentista-pesquisador 2 utilizou aparelhos esteticamente similares. Para os pacientes do G3, um aparelho de laserterapia de baixa potência (Therapy XT®, DMC, São José dos Campos/SP, Brasil) foi utilizado aplicando o protocolo de Kelner;Castro¹⁴ (2007) adaptado para sessão única, irradiando lábios superiores e inferiores, mucosa jugal direita e esquerda, dorso e ventre da língua, toda a mucosa mastigatória e freio lingual com protocolo curativo que baseou-se em aplicações pontuais de laser vermelho (1J/cm², 35mW/10 segundos) em cada lesão, sendo que a extensão desta poderia implicar a aplicação de mais pontos, considerando 1 cm entre um ponto e outro. Nos pacientes incluídos no G4, o aparelho foi substituído por um protótipo de mão que não forneceu efeito terapêutico real, somente mimetizando a aplicação do laser vermelho. Confeccionado por meio de impressora 3D, o protótipo contou com haste em aço inox, LED vermelho em sua

extremidade, botão liga/desliga com bateria e timer 10 segundos (Odeme Equip. Med. e Odontológicos Ltda, Luzerna/SC, Brasil). Ambos os aparelhos eram revestidos com capa protetora para garantir o cegamento.

Para avaliação do desfecho primário como sendo dor autorreportada, foi utilizado o questionário validado de Stiff et al.¹⁵ (2006), mucosite oral e questionário diário. O questionário consistia em uma escala de 1 (sem dor) a 10 (pior possível) sobre dor na boca e garganta durante as últimas 24 horas, durante 5 dias consecutivos. O desfecho secundário foi considerado o quanto esta dor na boca e garganta os limitava em atividades, como engolir, beber, comer, falar e dormir, 0 correspondendo a não limitado; 1, pouco limitado; 2, limitado; 3, muito limitado; e 4, incapaz de fazer. A coleta de dados de todos os grupos ocorreu via telefone, em um melhor horário para contato por 5 dias consecutivos, através do mesmo pesquisador.

Os resultados foram descritos pelas frequências absolutas (n) e relativas (%), valores mínimos e máximos, médias aritméticas e respectivos desvio padrão. O teste de *Wilcoxon* foi utilizado para comparações intragrupos entre os momentos inicial e final. As comparações intergrupos amostrais das diferenças dos níveis de dor foram analisadas pelo teste de *Kruskal-Wallis*. Todos os procedimentos estatísticos foram executados no *software* SPSS (versão 24.0), adotando nível de significância em $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Dentre os 80 indivíduos incluídos e alocados nos quatro grupos, 76 pacientes (n=76) cumpriram os requisitos que envolviam a utilização do produto pelo tempo adequado e devolutiva de resposta por meio dos questionários de dor autorreportada por 5 dias. Sendo assim, a amostra pode ser caracterizada por 4 grupos, sendo: G1 - 20 pacientes (26,3%); G2 - 18 pacientes (23,7%); G3 - 19 pacientes (25%) e G4 - 19 pacientes (25%). A idade dos participantes variou de 33 a 79 anos (média geral de 60,7 anos $\pm 11,2$). Em relação ao sexo, 52 pacientes eram do sexo masculino (68,4%) e 24 do sexo feminino (31,6%). Quando indagados sobre tabagismo, 35 pacientes (46,1%) relataram não serem tabagistas, 35 pacientes (46,1%) expuseram ser ex-tabagistas e 6 pacientes disseram fazer uso de cigarro (7,8%). O uso de analgésicos foi reportado por 39 pacientes (51,3%). As variáveis idade ($p = 0,802$), sexo ($p = 0,717$), tabagismo ($p = 0,220$) e uso de analgésicos ($p = 0,678$) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes nos grupos experimentais e dados demográficos.

Grupo	Inicial	Final	Mas	Fem	Idade	Tabagista	Analgésico
G1	20	20 (26,3%)	13 (65%)	7 (35%)	56 anos	0 (0%)	8 (40%)
G2	20	18 (23,7%)	12 (66,7%)	6 (33,3%)	67 anos	2 (11,1%)	9 (50%)
G3	20	19 (25%)	12 (63,2%)	7 (36,8%)	62 anos	3 (15,8%)	9 (47,3%)
G4	20	19 (25%)	15 (78,9%)	4 (21,1%)	62 anos	1 (5,3%)	12 (63,6%)

Mas: gênero masculino; **Fem:** gênero feminino; **G:** grupo experimental.

Para o desfecho primário (dor autorreportada) relativo à dor na boca e garganta, o G1 apresentou uma média de 4,6 pontos de redução nos níveis de dor quando comparada à média da dor inicial (1º dia de terapia) e dor final (5º dia de terapia), exibindo os

melhores resultados. O G2 apresentou o segundo melhor resultado, com média de 2,1 pontos de redução nos níveis de dor, G3 o terceiro melhor resultado, com média de 0,9, e G4 o pior resultado, com média de 0,8 (Tabela 2).

Tabela 2 – Comparativo dos descritores da dor (inicial X final) de boca e garganta entre os grupos.

Grupos	Inicial		Final		p
	Média	DP	Média	DP	
G1	6,4	1,8	1,8	1,0	**<0,001
G2	6,1	2,1	4,1	2,6	**0,001
G3	3,6	2,0	2,7	2,4	0,088
G4	3,3	1,7	2,5	1,7	0,074

** : diferença estatisticamente significativa; **p:** valor de p; **G:** grupo experimental; **Dp:** desvio padrão.

No desfecho secundário, os pacientes do G1 foram os que reportaram maior nível de redução de dor em comparação aos demais em todas as atividades (engolir, comer, beber, falar), apresentando resultados extremamente significativos ($p < 0,001$) (Tabela 3). No quesito

“Beber”, a aplicação de *laser* em sessão única teve resultados tão positivos quanto o uso de nistatina por 5 dias (0,9), e em “Comer” os resultados foram ainda superiores (1,1). Em G4 não foi observada diferença estatisticamente significativa em nenhuma das atividades avaliadas.

Tabela 3 – Estatística detalhada dos descritores da dor (0-4) no momento inicial (dia 1), final (dia 5) e da diferença pós-tratamento (n = 76).

Grupos	Descritores	Inicial		Final		p
		Média	Dp	Média	Dp	
G1	Engolir	1,7	1,0	0,5	0,6	**0,002
G2	Engolir	1,7	1,0	1,1	1,0	**0,008
G3	Engolir	0,6	0,8	0,5	0,8	0,666
G4	Engolir	0,4	0,8	0,3	0,6	0,317
G1	Beber	2,0	0,6	0,3	0,5	**<0,001
G2	Beber	1,9	0,8	1,0	1,0	**0,001
G3	Beber	1,4	0,9	0,5	0,8	**0,003
G4	Beber	0,6	0,6	0,6	0,6	1,000
G1	Comer	2,1	0,6	0,4	0,5	**<0,001
G2	Comer	2,1	0,8	1,2	0,9	**0,001
G3	Comer	1,7	0,7	0,6	0,8	**0,001
G4	Comer	0,8	0,6	0,6	0,7	0,285
G1	Falar	1,1	0,6	0,1	0,2	**<0,001
G2	Falar	1,4	0,8	0,8	0,9	*0,011
G3	Falar	0,5	0,6	0,3	0,5	0,206
G4	Falar	0,3	0,6	0,5	0,8	0,206
G1	Dormir	0,8	0,7	0,1	0,3	**0,007
G2	Dormir	0,9	0,8	0,3	0,7	**0,005
G3	Dormir	0,4	0,8	0,1	0,3	*0,034
G4	Dormir	0,2	0,4	0,0	0,0	0,083

G: grupo; **Dp:** padrão; **p:** valor da diferença; **: diferença estatisticamente significativa.

DISCUSSÃO

A dor autorreportada foi o principal quesito de avaliação deste estudo clínico paralelo prospectivo em pacientes em tratamento quimioterápico. Para tal, foi utilizado o questionário validado de Stiff et al.¹⁵ (2006), mucosite oral e questionário diário. Estudos sugerem veementemente que a presença da mucosite oral em pacientes sob tratamento quimioterápico é desfavorável tanto para o quadro biológico quanto do ponto de vista econômico. Tais pacientes exigem mais recursos médicos e geram maiores custos na fase de tratamento, como nutrição parenteral e prescrição de opioides. Além disso, a duração média de tempo de internação destes indivíduos aumenta consideravelmente em comparação àqueles que não a desenvolvem^{16,17}. Cientes das diferentes manifestações e intensidades da mucosite oral dependendo do número de sessões de quimioterapia, bem como do tipo de câncer a ser tratado, consideramos que nossos resultados apresentados neste estudo piloto mostram a possibilidade de melhorar a qualidade de vida dos pacientes em tratamento oncológico³.

A laserterapia de baixa intensidade tem sido sugerida como medida preventiva da mucosite oral, além disso, também é sabido que a aplicação do *laser* reduz a gravidade das lesões nos pacientes¹⁸, podendo ser usado para tratamento por acelerar a regeneração tecidual, diminuir a inflamação e a dor^{2,19}. Uma explicação para o baixo desempenho do *laser* no controle da dor, nesta amostra de pacientes, foi a irradiação única, o que contraria pesquisas anteriores^{20,21}. Alguns protocolos sugerem 5 aplicações consecutivas e diárias^{22,23}, porém, torna-se fundamental expor que a maioria dos pacientes oncológicos atendidos na ala não residem na mesma cidade do hospital, portanto, essa grande parcela de indivíduos não teria acesso a tal modalidade de terapia.

O uso do fluido oral *BlueM*[®], livre de xilitol, álcool e mentol, libera oxigênio livre para os tecidos bucais, aumentando o metabolismo celular, consequência de uma maior produção de energia intracelular. Este oxigênio apresenta papel importante na cura de feridas, estimulando a síntese de colágeno e ampliando a taxa de proliferação, reepitelização e angiogênese, revascularizando a área com maior facilidade²⁴, corroborando com a sua indicação para cicatrização de lesões de mucosite, principalmente, quando se encontram ulceradas. Um dos tratamentos para mucosite aprovados pela MASCC/ISOO¹³ é o uso da Palifermina (Fator de Crescimento dos Queratinócitos Humanos – 1- KGF-1). O mecanismo de ação dessa droga inclui a indução de proliferação celular, que aumenta a espessura do epitélio, reduzindo o dano no DNA causado pelas terapias antineoplásicas, especialmente, a quimioterapia²⁵. De forma muito semelhante, o fluido bucal *BlueM*[®], utilizado em G1, atua aumentando a taxa de proliferação de queratinócitos orais²⁶, com o diferencial de ser

mais acessível e de baixo custo quando comparado à Palifermina. O número de bochechos indicados para os pacientes neste estudo enquadra-se no recomendado pelas “Diretrizes de prática clínica para a prevenção e tratamento da mucosite oral e gastrointestinal induzida por terapia contra o câncer”²⁷.

Os pacientes tratados com bochecho em G1 e G2, aparentemente, apresentaram os melhores resultados nos desfechos secundários, indicando melhora significativa em todos os descritores, apresentando também a maior redução média na dor e desconforto, enquanto que o G4 não apresentou melhora alguma.

As normas de orientação clínica da MASCC/ISOO sobre a mucosite foram elaboradas para promover o tratamento das lesões orais e gastrointestinais tendo por base evidências científicas^{3,13}. Entretanto, a equipe clínica multiprofissional deve prover avaliação individual para melhor escolha dos tratamentos, personalizando-os para cada paciente. Nos casos de pacientes tratados neste estudo, os medicamentos para bochecho apresentaram-se como uma alternativa eficaz, confortável e de baixo custo, pois propiciaram uso domiciliar, principalmente, porque a mucosite se instala dias após a administração das drogas quimioterápicas^{3,25}.

CONCLUSÃO

No presente estudo o fluido oral sem mentol/xilitol com liberação do oxigênio e o bochecho com nistatina apresentaram melhores resultados na redução de dor quando comparados às outras terapêuticas aplicadas em pacientes com mucosite oral advinda do tratamento oncológico. Entretanto, o fluido oral *BlueM*[®] não apresentou efeitos colaterais como a nistatina e, desta maneira, poderia ser indicado como nova opção na redução de morbidade decorrente desta lesão de boca, devolvendo qualidade de vida para tais pacientes. Apesar dos resultados promissores, mais estudos clínicos randomizados e controlados com amostras maiores são necessários para comprovação da superioridade de tal produto frente às demais possibilidades terapêuticas para tratamento da mucosite oral advinda do tratamento quimioterápico.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer. ABC do Câncer. Rio de Janeiro: Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica/CEDC; 2011.
2. Herrstedt J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000; 16:161-3.
3. Marinho PML, Lima RB, Santos JCO, Santos DKC, Sobral GS, Vassilievitch AC, et al. Mucosite oral relacionada à quimioterapia em pacientes com câncer de mama: uma breve revisão. *Research, Society and Development*. 2021 Feb; 10(3):1-10. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13338>.

4. Santos RCS, Rodrigo SD, Adelmo JG, Roberto AS, Helena RCS. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2011; 45(6):1338-44.
5. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Critical Reviews in Oral Biology e Medicine*. 2003; 14(3):213-25. <https://doi.org/10.1177/154411130301400306>.
6. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization; 1979.
7. Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. Boston: Asco Educational Book; 2013.
8. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncology*. 2000; 36(4):373.
9. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodiecici P, Juan G, Ehleiter D, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*. 2001; 293(5528):293-7.
10. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 1999; 88(3):273-6.
11. Peterson D. Research advances in oral mucositis. *Current Opinion in Oncology*. 1999; 11:261-6.
12. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FKL, Barasch A, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer*. 2008; 113:2704-13. <https://doi.org/10.1002/cncr.23898>.
13. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 May; 120(10):1453-61. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>.
14. Kelner N, Castro JFL. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. *Rev Bras Cancerol*. 2007; 53(1):29-33.
15. Stiff PJ, Erder H, Bensinger WJ, Emmanouilides C, Gentile T, Isitt J, et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplantation*. 2006 Jan; 37:393-401. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705250>.
16. Nonzee NJ, Dandade NA, Markossian T, Agulnik M, Argiris A, Patel JD, et al. Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis. *Cancer*. 2008 Set; 113(6):1446-52. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23714>.
17. Bezinelli LM, Eduardo FP, Lopes RMG, Biazevic MGH, Eduardo CP, Correa L, et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematological Oncology*. 2013 Abr; 32(1):31-9. <http://dx.doi.org/10.1002/hon.2050>.
18. Eduardo FP, Bezinelli LM, Orsi MCE, Rodrigues M, Ribeiro MS, Hamerschlag N, et al. The influence of dental care associated with laser therapy on oral mucositis during allogeneic hematopoietic cell transplant: retrospective study. *Einstein*. 2011 Jan; 9(2):201-6. [acesso em 02 jun. 2019]. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/eins/v9n2/1679-4508-eins-9-2-0201.pdf>.
19. Caballero R, Torres LD, Robles GM, Pachón JJ, González PD, Gutiérrez PJL. Cancer treatment induced oral mucositis: a critical review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012; 41:225-38. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.10.011>.
20. Amorim JCF, Rimulo ALM, Rimulo A, Lima EM, Cabral FS, Campos BA, et al. Laser de baixa intensidade no tratamento de mucosites em pacientes sob quimioterapia. *Rev Bras Oncologia Clínica*. 2006; 3(7):33-6.
21. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**. 2019 Jul; 27(10):3969-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>.
22. Maiya GA, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low-level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention and treatment of radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. *Indian Journal of Medical Research*. 2006; 124(4):399.
23. Lima AG, Antequera R, Peres MPSM, Snitcosky IML, Federico MHH, Vilar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Brazilian Dental Journal*. 2010; 21(3):186-92. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-64402010000300002>.
24. Blijdorp P. Effective solution to periodontitis and peri-implantitis. *Bluem: Innovation in implant care*. 2010; 1-3 [acesso em 11 jun. 2019]. Disponível em: <https://www.swallowdental.co.uk/catalogues/Bluem-Compendium.pdf>.
25. Spielberger R, Stiff P, Bensinger WJ, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004; 16(25):2590-8. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040125>.
26. Mattei BM, Imanishi SAW, Ramos GO, Campos PS, Weiss SG, Deliberador TM. Mouthwash with active oxygen (Blue®M) reduces postoperative inflammation and pain. *Case Reports in Dentistry*. 2021. Article ID 5535807, 6 pages. <https://doi.org/10.1155/2021/5535807>.
27. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire DB, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy - induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004; 100:2026-2046.