

Manejo clínico da mucosite oral: Revisão de literatura



<https://doi.org/10.56238/medfocoexplconheci-054>

Gustavo Meneses Lopes Zaneti Alves

Centro Universitário de Viçosa – Univiçosa
Curso de Odontologia

Ana Cristina da Rocha Duque

Profa. Dra., Centro Universitário de Viçosa –
Univiçosa
Curso de Odontologia

RESUMO

Estando presente em quase 100% dos pacientes submetidos à quimioterapia e radioterapia, a Mucosite Oral é o resultado de agressões provocadas pelos fármacos e raios utilizados nessas terapêuticas, resultando na liberação de inúmeras citocinas inflamatórias, ocasionando o surgimento de lesões ulceradas eritematosas. A dor provocada por essas ulcerações afetam diretamente no tempo de tratamento e qualidade de vida do paciente, sendo a idade, tipo de paciente e perfil do tumor, fatores de risco para o aparecimento e severidade da

sintomatologia e grau da mucosite oral. A patobiologia da mucosite oral é subdividida em etapas ou fases, que se inicia no momento em que o paciente se submete a terapêutica antineoplásica, até sua cicatrização/remissão espontânea. As características clínicas variam desde pequenas regiões ulceradas e de dor leve até áreas extensas e de dor exacerbada, levando o paciente a estados de nutrição deficiente, comprometendo assim seu estado fisiológico e piorando seu prognóstico. Nos últimos anos vêm sendo estudadas várias opções de tratamento, prevenção e manejo da dor em pacientes que desenvolvem mucosite oral, como o uso de antiinflamatórios, agentes antioxidantes, intervenções físicas, agentes naturais, dentre outros. Nesse sentido, com o intuito de melhorar a qualidade de vida do paciente portador de câncer, é imprescindível que a equipe oncológica esteja atualizada nas recentes condutas e técnicas de manejo desse tipo de paciente, pra que se evite uma maior debilitação e piora em sua saúde.

Palavras-chave: Mucosite oral, Patologia, Prevenção.

1 INTRODUÇÃO

A mucosite é a consequência mais comum observada em pacientes oncológicos submetidos a radioterapia e quimioterapia, manifestando tanto na mucosa gastrointestinal quanto oral, caracterizando-se por uma resposta inflamatória da mucosa frente às agressões provocadas pelos fármacos e raios antineoplásicos. A mucosite oral (MO) se desenvolve, aproximadamente, em 80% das pessoas submetidas à quimioterapia tradicional, quase 100% dos que recebem quimioterapia e radioterapia no mesmo tratamento e mostra-se mais comum em terapêuticas de combate ao câncer de cabeça e pescoço, com ou sem associação de radioterapia e quimioterapia (CURRA *et al.*, 2018; SHIMAMURA *et al.*, 2018; LALLA *et al.*, 2019; MÜNSTEDT, MÄNNLE, 2019; ALMEIDA *et al.*, 2022).

A presença da MO em pacientes com câncer normalmente está relacionada intercorrências e interrupções em seu tratamento, dentre eles, dificuldades na alimentação, na deglutição e qualidade de vida do paciente, pela presença de dor exacerbada. Nos casos extremos, o indivíduo pode ser levado a



um estado de caquexia, e também à nutrição por meio de sondas parenteral ou enteral (SHIMAMURA *et al.*, 2018; LALLA *et al.*, 2019; ALMEIDA *et al.*, 2022). No que se refere aos fármacos antineoplásicos utilizados nos tratamentos que recorrem à quimioterapia, além do mais popular, o 5-Fluorouracil (5-FU), existem ainda a citarabina, derivados alquilantes e de platina (ALMEIDA *et al.*, 2022).

Todos os sítios das mucosas, especificamente a mucosa oral, apresentam alto grau de multiplicação e reepitelização celular. Por esse motivo, é a mais afetada pelos raios e os fármacos da quimioterapia, uma vez que essas terapêuticas antineoplásicas atuam na destruição de células e regiões com alta divisão e multiplicação celular (SONIS, VILLA, 2018; MÜNSTEDT, MÄNNLE, 2019).

No âmbito clínico, a classificação da MO é subdividida em 5 fases ou reações biológicas, sendo a Fase 1- Iniciação: Começo da vulnerabilidade do tecido aos danos; Fase 2 – Regulação: Início da presença de regiões eritematosas e possíveis ulcerações, caracterizando ataques a integridade do epitélio; Fase 3 – Sinalização e amplificação: Aumento das áreas ulceradas; Fase 4 – Ulceração: Momento mais crítico do desenvolvimento da MO, devido a presença de dor exacerbada e comprometimento da qualidade de vida do paciente; Fase 5 – Cicatrização: Momento da remissão espontânea das lesões (KUSIAK *et al.*, 2020; PULITO *et al.*, 2020; ELAD *et al.*, 2022).

Existem diferentes tipos de abordagens de tratamentos com a finalidade de amenizar a dor provocada pela MO, como bochechos com morfina, fentanil transdérmico e enxágue com doxepina. Além disso, proporcionar uma maior atenção na higiene bucal, fazer uso de anti-inflamatórios, medicamentos de uso tópico e laserterapia na região afetada pelas ulcerações provocadas pela MO. Ademais, existem também, drogas que possuem propósito de prevenção ao desenvolvimento da MO, como a benzidamida e palifermina (ELAD *et al.*, 2022).

Portanto, no sentido de proporcionar ao paciente uma melhora na qualidade de vida e possibilidade de passar pelo tratamento antineoplásico com um menor impacto em sua saúde, estudos estão sendo realizados para disponibilizar meios de controlar e tratar a MO e suas consequências (CAMPOS *et al.*, 2015).

2 METODOLOGIA

Tratou - se de uma revisão integrativa da literatura norteada pela seguinte pergunta: “Qual a conduta clínica na prevenção e tratamento da mucosite oral associada a radioterapia e quimioterapia?”. Para responder à questão foram realizadas buscas na base de dados MEDLINE via PubMed, Portal Regional da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS Regional) e SciELO, por estas reunirem a maior parte das publicações voltadas à área da saúde.

Foram utilizados como critérios de busca os documentos publicados no período de 2009 a 2022, em que se utilizou cruzamentos das seguintes palavras-chave nos idiomas português e inglês: Oral



Mucositis, pathobiology, sinais clínicos, tratamento, radioterapia e quimioterapia. Dentre os documentos que foram encontrados, apenas aqueles publicados na íntegra foram avaliados na etapa seguinte da revisão.

A etapa subsequente contemplou a leitura dos resumos constantes dos artigos e documentos previamente selecionados. Após, foram selecionados os resumos respeitando os seguintes critérios de inclusão: contemplar de 3 a 5 palavras-chave ou cuja formulação seja igual ou aproximada às palavras-chave propostas na busca realizada para este estudo; além disso, o conteúdo apresentado no resumo esteve concernente ao objetivo ora proposto. A etapa final então, consistiu na leitura dos textos na íntegra, seguida pela elaboração de um texto com as informações que foram levantadas nesse processo.

Foram empregados como critérios de exclusão os artigos que não contemplaram o tratamento e a prevenção da MO associada à radioterapia e quimioterapia, artigos que não abordaram aspectos clínicos da MO, que não demonstraram os estágios da MO, bem como os que não expuseram o manejo da dor em pacientes com MO. Os estudos incluídos foram categorizados por tipo (grau) de MO, tratamento proposto, resultados obtidos e autores/ano da pesquisa.

3 REVISÃO DISCUTIDA

3.1 MUCOSITE ORAL E SUA INCIDÊNCIA

A MO é uma síndrome que resulta em lesões ulcerativas, podendo acometer qualquer sítio da cavidade oral, tornando-se uma das mais severas consequências de intervenções antineoplásicas, sendo a mais evidenciada, particularmente. O desenvolvimento da MO ocorre por uma série de injúrias celulares ou/e de DNA provocadas pela radiação radioterápica ou pelos fármacos eleitos no tratamento quimioterápico, resultando na liberação e produção de citocinas pró-inflamatórias e, inevitavelmente, morte celular (CINAUSERO *et al.*, 2017; KIRK *et al.*, 2018).

A incidência da MO mostrou-se diretamente relacionada ao tipo de terapêutica indicada, tipo de tumor e protocolo estabelecido para o tratamento de câncer, sendo eles 40 a 80% de pacientes submetidos à quimioterapia e, quase em sua totalidade, 100% dos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço (CINAUSERO *et al.*, 2017; SHIMAMURA *et al.*, 2018; ELAD *et al.*, 2022). Porém, as informações relacionadas a ocorrência da MO em pessoas que se submetem a tratamentos radioterápicos e quimioterápicos, pelo fato de serem notificadas apenas quando o indivíduo apresenta uma manifestação mais severa da MO, que necessita de cuidados clínicos, culminam em dados inconsistentes e incoerentes (PULITO *et al.*, 2020).

3.2 FATORES DE RISCO

As condições de risco para o desenvolvimento da MO estão relacionadas com a terapêutica anticancerígena adotada, tipo de paciente e também ao perfil neoplásico do câncer. A administração



de altas porções de radioterapia e fármacos quimioterápicos, como o Metotrexato (MTX) e 5-FU, aumentam o risco do desenvolvimento da MO. O aumento da reincidência e do período de duração da MO pode estar associado à radioterapia fracionada alterada. Já a redução da toxicidade celular pode ser vista utilizando-se a radioterapia de intensidade modulada (KUSIAK *et al.*, 2020; ELAD *et al.*, 2022).

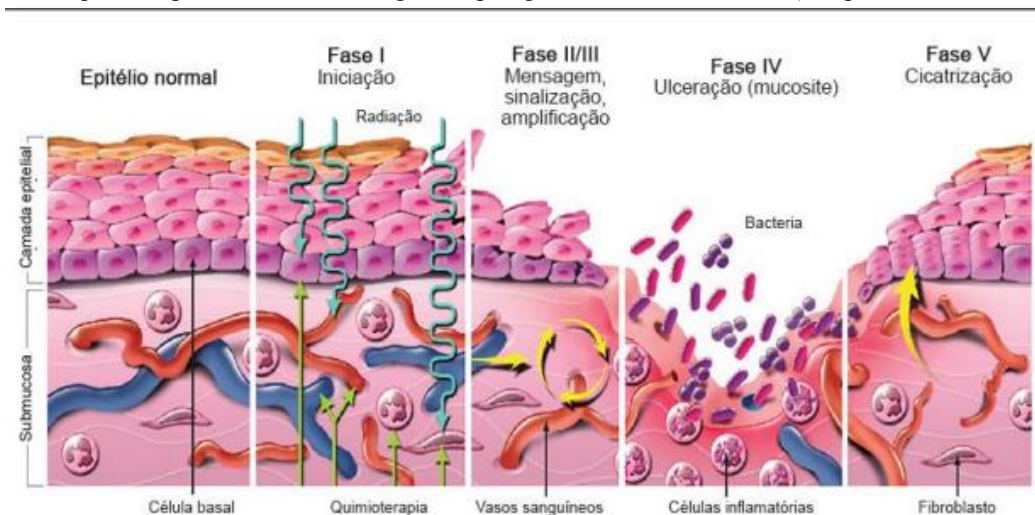
No que se refere às particularidades do paciente oncológico, o sexo feminino possui maior risco de desenvolver MO para terapêuticas que utilizam o 5-FU e MTX (KUSIAK *et al.*, 2020). Fatores como a condição de higiene oral, idade, tabagismo e índice de massa corporal não possuem indicativos consistentes de relação com o desenvolvimento da MO. Há relação entre portadores de diabetes mellitus descompensados com a ocorrência de MO crônica persistente, submetidos a radioterapia (ELAD *et al.*, 2022).

Pacientes oncológicos pediátricos possuem maiores chances de desenvolver MO caso apresentem náuseas, caquexia, história de MO prévia e alto grau de ansiedade. É relatada também a influência genética para o desenvolvimento de MO (GABRIEL *et al.*, 2022). Fármacos, como o MTX, administrados em altas doses, possuem influência no surgimento da MO em crianças sob tratamento de câncer (CURRA *et al.* 2021). O estágio de desenvolvimento do tumor, sua dimensão e sua localização anatômica estão diretamente ligados ao prognóstico de MO (WARDILL *et al.*, 2020).

3.3 PATOGÊNESE DA MO

A história natural da MO é subdividida em 5 estágios ou fases, que consiste em uma sequência de ações de citocinas e fatores de crescimento relacionados com os efeitos das terapias antineoplásicas na microbiota e epitélio bucal e também, sobre o estado do paciente (CINAUSERO *et al.*, 2017; PULITO *et al.*, 2020).

Figura 1: Esquema representativo dos estágios da patogênese da mucosite oral. (Adaptado de Sonis ST, 2004)





Fase 1 – Esta fase se inicia no momento em que os raios da radioterapia e os fármacos da quimioterapia entram em contato com a mucosa oral. Clinicamente não há sinais de inflamação ou ulceração, porém, já há o início de destruição celular nas camadas epiteliais basais de submucosa e endotélio. O começo da MO é despertado pela resposta ao estresse oxidativo mediados por espécies reativas de oxigênio (EROs), danos diretos ao DNA e ativação do sistema imunológico de resposta inata. As injúrias diretas e indiretas sofridas pelo DNA culminam na quebra direta da fita dupla do DNA, induzindo processos degenerativos teciduais, como a apoptose, seguida de necrose. Moléculas de padrão molecular associado ao dano (DAMPs), advindas destas alterações teciduais, se ligam a receptores Toll – like (especificamente TLR-4), proteínas transmembranas que, além de detectar e reconhecer patógenos, atuam na produção de sinais para a geração de proteínas e citocinas pró-inflamatórias (FERRAZ *et al.*, 2011). Com esta interação, há a ativação da resposta imune inata. Com a ativação do fator nuclear κ -B (NF- κ B) (fator de transcrição atuante no controle da expressão de diversos genes envolvidos na resposta inflamatória), fator nuclear relacionado ao fator eritróide 2 (Nrf2) e de superóxido intracelular, nos momentos iniciais da injúria celular, mecanismos de defesa intracelulares são aumentados (FILHO, CUTRIM, 2009)

Fase 2 – Regulação positiva e ativação (resposta ao dano primário): Neste momento, fatores transcricionais nucleares são ativados pela resposta imunológica inata e pelas EROs, como NF- κ B, Wnt e p53 associadas às suas vias canônicas. No momento em que há a ativação da NF- κ B inicia-se um aumento da produção de moduladores de citocinas, ciclooxigenase 2 (COX-2), metaloproteinases de matriz, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina (IL) -1 beta (β), IL-4, IL-6 e IL-18, e moléculas que podem levar a morte celular, como as moléculas de adesão. A ceramida sintase pode ser ativada pela quebra direta da fita dupla do DNA, levando a produção de ceramida e, devido a essa alta concentração, há o rompimento da membrana das células epiteliais, por elevar a permeabilidade da membrana celular.

Fase 3 – Amplificação do sinal: As citocinas pró – inflamatórias, como o TNF- α , além de gerar lesões, aumentam a atividade do NF- κ B simultaneamente com a ativação da sinalização de proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK), que regulam vários processos celulares como respostas ao estresse, proliferação, apoptose e diferenciação (GUO *et al.*, 2020). Além de estimular a resposta imunológica inata, com seu extravasamento para o tecido adjacente, os DAMPs aumentam os níveis de NF- κ B. Neste estágio há a penetração de bactérias no tecido, pois as pontes intercelulares se quebram, e então, a luta imunológica contra essas bactérias provoca a produção de moléculas de padrão molecular associado a patógenos (PAMPs), excitando a atividade adicional de NF- κ B, finalizando em uma via cíclica expansora de dano celular. Enquanto isso, a flora oral da superfície epitelial é colonizada por bactérias mais patogênicas.



Fase 4 – Ulceração: Considerado o período de maior sintomatologia. Após a iniciação e desdobraimento de todas essas sequências de eventos inflamatórios e degenerativos, ocorre a perda de continuidade do epitélio, com exposição de tecido conjuntivo. Nesta fase pode ocorrer ainda um quadro de neutropenia, aumentando as chances de infecções secundárias das ulcerações por fungos e também por bactérias, como estreptococos e estafilococos, que por sua vez excitarão e recrutarão linfócitos, macrófagos infiltrantes e neutrófilos, ocorrendo então a liberação de mais citocinas pró – inflamatórias e consequentemente, o aumento do dano tecidual da lesão ulcerativa.

Fase 5 – Cicatrização: Ocorre a remissão natural das ulcerações, reestruturação de um novo epitélio e da microbiota oral, havendo uma distinção genética entre o tecido neoformado e o tecido anterior (KUSIAK *et al.*, 2020; PULITO *et al.*, 2020; ELAD *et al.*, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em relação ao aspecto clínico, a MO é dividida em quatro graus:

Grau 0 – Sem a presença de lesão;

Grau 1 – Grau leve: há o surgimento de áreas eritematosas na mucosa oral, mas sem ulcerações;

Grau 2 – Grau moderado: Além de apresentar regiões eritematosas, há o surgimento de lesões ulceradas. No entanto, a alimentação com alimentos sólidos ainda se mantém possível para o paciente;

Grau 3 – Grau grave: Neste estágio, pela presença de áreas com lesões ulcerativas, o paciente não consegue se alimentar normalmente, pois relata dor, ingerindo então, apenas líquidos.

3.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As lesões ulceradas e eritematosas são as principais características clínicas orais observadas em pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia e geralmente, podem se localizar em qualquer região da boca, como o assoalho bucal, palato mole, mucosa não queratinizada bucal, mucosa não queratinizada lingual lateral e ventral, bucal e labial (ELAD *et al.*, 2022).



Figura 2: Mucosite oral extensa, parcialmente coberta por uma pseudomembrana de fibrina amarela, atingindo lábios e mucosa oral, após radioterapia para tratamento de carcinoma oral. (Adaptado de Elad *et al.*, 2022)



A MO influencia não só na conclusão do tratamento antineoplásico, pois pacientes com MO, em algumas situações, necessitam de um maior tempo de internação e da interrupção do tratamento para que haja a remissão da lesão, afetando o prognóstico, como em uma piora da qualidade de vida, gerando dor exacerbada, transtornos na rotina alimentar e nutricional, edema, queimação e, em algumas situações, levando a estados de perda de peso, sangramento, dificuldade ao falar, dificuldade e dor ao deglutir alimentos líquidos e sólidos, com a necessidade de serem submetidos a nutrição enteral e parental. Muitas vezes, pelo fato de ocorrer uma diminuição da presença de glóbulos brancos na corrente sanguínea, há aumento de possíveis infecções secundárias, como por fungos e bactérias (KANAGALIGAM *et al.*, 2018; LALLA *et al.*, 2019; ALMEIDA *et al.*, 2022).

Figura 3: Mucosite oral provocada por radioterapia. Mucosite oral em ambos os lados (A e C); Mucosite oral em palato (B). (Adaptado de Elad *et al.*, 2022)





Figura 3: Mucosite oral provocada por quimioterapia. Lesões ulceradas cobertas por pseudomebrana, envolvendo apenas mucosas não queratinizadas: mucosa labial (A), mucosa bucal e palato mole (B), não atingindo gengiva queratinizada (A), palato duro (B) e língua dorsal (B). (Adaptado de Elad *et al.*, 2022)



3.5 TRATAMENTO DA MO

No que diz respeito aos desafios que envolvem a saúde dos pacientes oncológicos, a necessidade de um protocolo visando o tratamento e prevenção da MO, continua sendo uma grande demanda para esse público. Desse modo, há apenas potenciais terapêuticas que visam o tratamento das lesões e não sua prevenção (CIDON, 2018; KWON, 2019; KUSIAK *et al.*, 2020).

3.5.1 Terapia bucal

Rotinas diárias de higiene oral, bochechos com soluções de bicarbonato de sódio ou salinas, exames clínicos realizados antes dos tratamentos antineoplásicos com a extinção de potenciais sítios de ulceração e infecção, mudanças na alimentação e nos hábitos do paciente, são relevantes na redução e tratamento das lesões características da MO (CINAUCERO *et al.*, 2017; CIDON, 2018). Essa rotina de higienização proporciona uma menor probabilidade da ocorrência de infecções secundárias por bactérias e fungos oportunistas, que desfavorecem o prognóstico (CAMPOS *et al.*, 2014; CINAUCERO *et al.*, 2017).

3.5.2 Agentes antioxidantes

As drogas antioxidantes possuem efeito sobre as EROs, e desse modo, estimulam uma redução de sua produção e o aumento da liberação de enzimas endógenas antioxidantes, levando à redução da MO (CINAUCERO *et al.*, 2017).

A amifostina possui ação de diminuição de IL-6 e TNF- α , proteção do tecido endotelial sadio, tecido glandular, tecido conjuntivo, proteção celular sobre a glândula salivar, sendo usada na prevenção de inflamações no esôfago, no revestimento interno do reto e da MO provocadas por radioterapia. Porém, seu uso durante a rotina clínica mostra-se prejudicial por causa de sua toxicidade e sua forma de administração (intravenosa) (CINAUCERO *et al.*, 2017).



Já a glutamina, um aminoácido participante da produção de glutathione que, além de possuir função de acelerar a remodelação da mucosa, exibe ações antioxidantes, função de diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias e aumentar a síntese de colágeno por exemplo, que é um tipo de componente cicatrizante (TSUJIMOTO *et al.*, 2015; CINAUCERO *et al.*, 2017).

Em relação a outras opções de agentes oxidantes, embora seu mecanismo de ação não seja claro e não haja estudos consistentes que validem sua efetividade, o suplemento oral de zinco possui benefícios no tratamento da MO, pois tem função antioxidante por meio da cicatrização em tecidos afetados e proliferação epitelial (LALLA *et al.*, 2014; SEBILLE *et al.*, 2015; CINAUCERO *et al.*, 2017). Neste mesmo sentido, a validação da vitamina E como possível tratamento da MO, mesmo sendo estudada tanto em humanos quanto em animais, não possui comprovação palpável de que possa limitar o dano ao tecido pela liberação das EROs (CINAUCERO *et al.*, 2017).

No que diz respeito à administração de N-acetil-cisteína (NAC) em pacientes leucêmicos, houve uma diminuição na taxa de MO. Junto a função participativa na resposta inflamatória, resultando na ativação do NF-kB, o NAC possui influência em várias vias contidas na patobiologia da mucosite, como o NF-kB (MOSLEHI *et al.*, 2014; CINAUCERO *et al.*, 2017).

3.5.3 Inibidores da produção de citocinas e da inflamação

O efeito anti-inflamatório do enxaguante oral de cloridrato de benzidamina (AINE) se dá pela interrupção da ação e produção de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo, o TNF- α , além de conter propriedades antimicrobianas, analgésicas e anestésicas (CINAUCERO *et al.*, 2017).

Embora a eficácia clínica de seu efeito anti-TNF sobre a MO necessite de mais estudos e ensaios clínicos, a pentoxifilina (PTX) desempenha função sobre a inflamação, impedindo a síntese de moléculas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1- β e NF-kB e modulando a produção de IL-1, IL-6, IL-8 e fator de transformação de crescimento beta (TGF- β) (CAMPOS *et al.*, 2015; LIMA *et al.*, 2015; CINAUCERO *et al.*, 2017). A síntese de citocinas anti-inflamatórias e a inibição da produção de citocinas que excitam a inflamação provocados por esse fármaco pode explicar o efeito protetor que a mesma exerce (LIMA *et al.*, 2015).

A palifermina, um fator de crescimento de queratinócitos recombinantes -1 (KGF-1), promove um aumento da maturação e diferenciação de células epiteliais no momento em que se liga ao receptor de KGF (COUTSOUVELIS *et al.*, 2022). Esse fator, de acordo com Villa e Sonis (2015), possui função antiapoptótica, antioxidante, pró e anti-inflamatória e pleiotrópicas, ou seja, um gene que controla várias características e apresentações gênicas. Em pacientes submetidos a terapêuticas estomatotóxicas de caráter agressivos, a administração intravenosa de KGF-1 mostrou impacto favorável na gravidade da MO, sendo aprovada, para uso exclusivo dessa parcela de pacientes, pela Food and Drug



Administration (FDA) e Agência Médica Europeia (AME) (CINAUCERO *et al.*, 2017; COUTSOUVELIS *et al.*, 2022).

3.5.4 Estratégias físicas

De acordo com Riley (2015), a crioterapia, consiste no uso de lascas de gelo no manejo da MO e foi confirmada como agente amenizador da severidade da MO em pacientes que utilizam 5-FU. Os cubos e lascas de gelo influenciam na vasoconstrição e, conseqüentemente, à redução da exposição da mucosa, podendo haver em sua composição a camomila, um exemplo de chá calmante (RILEY *et al.*, 2015; RILEY, MCCABE, GLENNY, 2016; CINAUCERO *et al.*, 2017).

A fotobiomodulação, ou laserterapia, possui a finalidade de promover a diminuição da severidade da MO e a cicatrização em pacientes que serão condicionados para o transplante de células-tronco hematopoiéticas, com a utilização de laser de baixa potência hélio-neônio (HeNe)). Os resultados negativos tumorais e/ou resistência ao tratamento vem sendo relacionados ao efeito ativador do laser de baixa potência hélio-neônio sobre muitas vias biológicas. Nesse sentido, a utilização do laser de baixa potência hélio-neônio sobre regiões de tumor deve ser cuidadosa, até que se comprove que esta terapêutica não interfere no comportamento e na resposta do tumor (ZECHA *et al.*, 2016; CINAUCERO *et al.*, 2017).

3.5.5 Gerenciamento da dor

Sobre o controle da dor, Lalla *et al.* (2014) consideraram que este manejo possui papel crucial na melhora da qualidade de vida de pacientes oncológicos tratados com quimioterapia e radioterapia que desenvolvem a MO. No que diz respeito ao uso da morfina com a finalidade de analgesia, está recomendada, até o momento, para dor intensa relacionada a MO em pacientes hematológicos. Os fármacos Tapentadol, gabapentina e pregabalina estão ainda sob estudo clínico para validar sua utilização. Já bochechos com morfina, fentanil transdérmico e enxágue com doxepina são alternativas com aplicação em várias situações clínicas (LALLA *et al.*, 2014; SEBILLE *et al.*, 2015).

De acordo com Chaveli-López e Bagán-Sebastián (2016), agentes farmacológicos, não farmacológicos e outros compostos, como a lidocaína por exemplo, podem ser utilizados nas terapêuticas. Antimicóticos, esteróides e antibiótico, que são exemplos de agentes muco aderente a outros agentes, podem ser utilizados em casos de infecções ou dor, com papel paliativo (CHAVELI-LÓPEZ, BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016; CINAUCERO *et al.*, 2017). Dentre os variados agentes de aplicação tópica disponíveis, como o GelClair[®], Episil[®] e MuGard[®], apenas MuGard[®] demonstrou efeito paliativo, pois foi submetido a estudo prospectivo, randomizado, controlado por placebo, dentre outros (CINAUCERO *et al.*, 2017).



Recentemente, um estudo feito com o azul de metileno, inibidor tipo A da monoamina oxidase, atua nas células micróglias que, aparentemente, parecem ter envolvimento no controle da dor e na neuroinflamação (CINAUCERO *et al.*, 2017; ROLDAN *et al.*, 2017).

3.5.6 Outras abordagens

Substâncias naturais como a vitamina A, ácido ascórbico, mel de manuka, aloe vera, camomila, cúrcuma e óleo de copaíba, estão sendo estudados e desenvolvidos para serem aplicados com finalidade terapêutica e preventiva. Dentre essas substâncias, a camomila se sobressai, por ter caráter antiinflamatório, antimicrobiano e características cicatrizadoras, sendo de grande valia no tratamento das lesões desenvolvidas pelo paciente. Estas substâncias vêm se tornando popular pois, além de influenciar positivamente na cicatrização e não ter característica tóxica, não interagem com outros medicamentos (YUAN, SONIS, 2014; SEBILLE *et al.*, 2015; CINAUCERO *et al.*, 2017). O gingerol, obtido através do estrato de gengibre processado, citado por Hitomi *et al.* (2017), apresenta função importante na analgesia da dor provocada pela MO (HITOMI *et al.*, 2017).

4 CONCLUSÃO

A prevenção e tratamento do surgimento das lesões e sintomatologia característica da MO está diretamente relacionado ao bem estar e qualidade de vida dos pacientes oncológicos, bem como interrupções e atrasos na conclusão do tratamento. Nesse sentido, atendimentos odontológicos periódicos e prévios ao início do tratamento antineoplásico apresentaram eficácia na diminuição de possíveis sítios de infecção causada por microrganismos oportunistas, tal como também a diminuição da agressividade das lesões da MO. No que se refere às drogas antioxidantes, a glutamina e o N-acetilcisteína se destacaram na ação sobre as EROs e na estimulação da produção de enzimas endógenas antioxidantes. A benzidamina e a palifermina mostraram relevância na redução da inflamação e de citocinas associadas ao processo inflamatório desencadeado que envolve a MO. A crioterapia apresentou-se eficaz e segura na diminuição da severidade e sintomatologia dolorosa em pacientes que apresentam MO. A prescrição de bochechos com morfina, fentanil transdérmico e enxágue com doxepina mostrou-se pertinente na analgesia em pacientes oncológicos que desenvolvem MO. Assim sendo, alternativas que visem total prevenção do surgimento dessa síndrome inflamatória não alcançaram êxito comprovado para este fim, havendo apenas terapêuticas paliativas e com efeito de diminuição da agressividade.



REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, L. C. de *et al.* Severe oral mucositis relating to pain and worse oral condition among patients with solid tumors undergoing treatment with FOLFIRI and 5-FU: a retrospective study. *São Paulo Medical Journal, Bauru*, v. 140, n. 4, p. 588-594, Jul.-Ago. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35946677/>. Acesso em: 17 set. 2022.
- ANDRADE, M. M. de. *Introdução à metodologia do trabalho científico: elaboração de trabalhos na graduação*. 10. ed. São Paulo: Atlas, 2010.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). *NBR6023: Informação e documentação: referências: elaboração*. Rio de Janeiro, 2002.
- CAMPOS, M.I.C. *et al.* Atorvastatin and trans-caryophyllene for the prevention of leucopenia in a experimental chemotherapy model in Wistar rats. *Molecular and Clinical Oncology, Londres*, v. 3, n. 4, p. 825-828, Abr. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26171189/>. Acesso em 17 set. 2022.
- CHAVELI-LÓPEZ, B.; BAGÁN-SEBASTIÁN, J. V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, v. 8, p. 201-209, Abr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27034762/>. Acesso em: 18 set. 2022.
- CIDON, E. U. Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. *Chinese Clinical Oncology, Hong Kong*, v. 7, n. 1, Fev. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29156889/>. Acesso em: 13 set. 2022.
- CINAUSERO, M. *et al.* New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Front Pharmacol*, v.8, n.8, p. 354, Jun. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642709/>. Acesso em: 17 set. 2022.
- COUTSOUVELIS, J. *et al.* A meta-analysis of palifermin efficacy for the management of oral mucositis in patients with solid tumours and haematological malignancy. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, v. 172, Abr. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35101586/>. Acesso em: 7 set. 2022.
- CURRA, M. *et al.* Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein, São Paulo*, v. 16, n. 1, p. 1-9, Abr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694618/>. Acesso em: 17 set. 2022.
- CURRA, M. *et al.* Incidence and risk factors for oral mucositis in pediatric patients receiving chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, v. 29, p. 6243-6251, Abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846825/>. Acesso em: 20 set. 2022.
- ELAD, S. *et al.* The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 72, n. 1, p. 57-77, Jan.-Fev. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34714553/>. Acesso em: 17 set. 2022.
- FERRAZ, E. G. *et al.* Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune. *Revista Gaúcha de Odontologia, Porto Alegre*, v. 59, n. 3, p. 483-490, Jul.-Set. 2011. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-86372011000400019. Acesso em: 20 set. 2022.



FILHO, A.; CUTRIM, W. O papel do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e do eixo IL-12/23-IFN- γ na ativação do sistema NADPH oxidase. 2009. 54 f. Dissertação (Mestrado em Imunologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42133/tde-08072009-150021/pt-br.php>. Acesso em: 21 set. 2022.

GABRIEL, A. de F. *et al.* Risk factors associated with the development of oral mucositis in pediatric oncology patients: Systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, Oxford, v. 28, n. 4, p. 1068-1084, Maio 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33774891/>. Acesso em: 20 set. 2022.

GUO, JY. *et al.* ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, Jiaxing, v. 19, n. 3, p. 1997-2007, Jan. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32104259/>. Acesso em: 21 set. 2022.

HITOMI, S. *et al.* Gingerol and shogaol, active ingredients of the traditional Japanese medicine hangesharelief oral ulcerative mucositis-induced pain via action on Na⁺ channels. *Pharmacological Research*, v. 117, p. 288-302, Dez. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28043879/>. Acesso em: 12 out. 2022.

KANAGALIGAM, J. *et al.* Patient and oncologista perceptions regarding symptoms and impacto n quality-of-life of oral mucositis in câncer treatment: results from the Awareness Drives Oral Mucositis Perception (ADOPT) study. *Supportive Care in Cancer*, v. 26, n. 7, p. 2191-2200, Jul. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387994/>. Acesso em: 21 set. 2022.

KIRK, J. *et al.* Text mining-based in silico drug Discovery in oral mucositis caused by high-dose câncer therapy. *Supportive Care in Cancer*, v. 26, n. 8, p. 2695-2705, Ago. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476419/>. Acesso em: 20 set. 2022.

KUSIAK, A. *et al.* Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem—Literature Review. *International journal of environmental research and public health*, v. 17, Abr. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32260309/>. Acesso em: 17 set. 2022.

KWON, Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *OncoTargets and Therapy*, v. 9, p. 2007-2016, Abr. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27103826/>. Acesso em: 13 set. 2022.

LALLA, R. V. *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, v. 120, n. 10, p. 1453-1461, Maio 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615748/>. Acesso em: 9 set. 2022.

LALLA, R. V. *et al.* Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*. Farmington, v.2019, n.53, p. 17-24, Ago. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31425601/>. Acesso em: 17 set. 2022.

LIMA, G. M. *et al.* Amniotic membrane as a biological dressing for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in rats. *International Journal of Oral Mucositis and Maxilofacial Surgery*, v. 44, n. 7, p. 845-851, Jul. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662431/>. Acesso em: 7 set. 2022.

MOSLEHI, A. *et al.* N-acetyl cysteine for prevention of oral mucositis in hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplantation*, v. 49, p. 818-823, Mar. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24614837/>. Acesso em: 8 set. 2022.



MÜNSTEDT, K., MÄNNLE, H. Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment. *Molecules*, Basileia, v.24, n.17, p. 3023, Ago. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31438508/#:~:text=Bee%20products%20such%20as%20honey,low%2Dlevel%2Dlaser%20therapy>. Acesso em: 17 set. 2022.

OLIVEIRA, S. L. de. *Tratado de Metodologia Científica: projetos de pesquisa, TGI, TCC, monografias, dissertações e teses*. 2. ed. São Paulo: Pioneira Thomson Learning, 2004.

PULITO, C. *et al.* Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, v. 39, Out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33028357/>. Acesso em: 17 set. 2022.

RILEY, P. *et al.* Interventions for preventing oral mucositis in patients with câncer receiving treatment: oral cryotherapy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, v.23, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695736/>. Acesso em: 19 set. 2022.

RILEY, P.; MCCABE, M. G.; GLENNY, AM. Oral Cryotherapy for Preventing Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment. *JAMA Oncology Clinical Evidence Synopsis*, v. 2, p. 1365-1366, Out. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27583808/>. Acesso em: 20 set. 2022.

ROLDAN, C. J. *et al.* Methylene Blue for the Treatment of Intractable Pain Associated with Oral Mucositis. *Pain Practice*, v. 17, p. 1115-1121, Nov. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28226414/>. Acesso em: 18 set. 2022.

SEBILLE, Y. Z. A. V. *et al.* Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. *Current Oncology Reports*, v. 17, Nov. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26384312/>. Acesso em: 9 set. 2022.

SHIMAMURA *et al.* A mouse model for oral mucositis induced by câncer chemotherapy. *Anticancer Research*, Chiba, v. 38, n. 1, p. 307-312, Jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277788/>. Acesso em: 17 set. 2022.

SILVA, J. M. da; SILVEIRA, E. S. *Apresentação de trabalhos acadêmicos: normas e técnicas*. 8. ed. Petrópolis: Vozes, 2014.

SONIS, S.T.; VILLA, A. Phase II investigational oral drugs for the treatment of radio/chemotherapy induced oral mucositis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 27, n. 2, p. 147-154, Jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29323575/>. Acesso em: 17 set. 2022.

TSUJIMOTO, T. *et al.* L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck câncer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncology Reports*, v. 33, p. 33-39, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351453/>. Acesso em: 9 set. 2022.

WARDILL, H. R. *et al.* Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. *Supportive Care in Cancer*, v. 28, p. 2059-5073, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32592033/> Acesso em: 20 set. 2022.



YUAN, A.; SONIS, S. T. Emerging therapies for the prevention and treatment of oral mucositis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, V. 19, p. 343-351, Ago. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25102771/>. Acesso em: 5 set. 2022.

ZECHA, J. A. E. M. *et al.* Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Supportive Care in Cancer*, v. 24, p. 2781-2792, Mar. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984240/>. Acesso em: 20 set. 2022.