



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES
SUBMETIDOS A QUIMIORADIOTERAPIA NA REGIÃO DE CABEÇA
E PESCOÇO**

Trabalho submetido por
ANA CAROLINA CARVALHO FRANCO
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES
SUBMETIDOS A QUIMIORADIOTERAPIA NA REGIÃO DE CABEÇA
E PESCOÇO**

Trabalho submetido por
Ana Carolina Carvalho Franco
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Carlos Zagalo

Setembro 2020

DEDICATÓRIA

Dedico o presente trabalho os meus pais Alexandre e Denyse, que acreditaram em mim e possibilitaram que eu pudesse realizar os meus sonhos.

Ofereço a minha irmã Letícia por ser um porto seguro.

Dedico ao meu companheiro, Bernardo, pelo apoio incondicional e constante incentivo.

Dedico também ao meu orientador Professor Carlos Zagalo, pela confiança, paciência, incentivo e excelente orientação.

Dedico esta investigação a todos os profissionais de saúde que diariamente trabalham com o objetivo de minimizar a dor, acabar com a doença e salvar vidas humanas.

“Que eu possua a **serenidade** para aceitar as coisas que não posso mudar, **coragem** para mudar aquilo de que sou capaz e **sabedoria** para ver a diferença.”

A eles, meu muito, **muito obrigada**.

AGRADECIMENTOS

Viver longe de casa me possibilitou enxergar muitas coisas que eu não poderia ver se estivesse tão perto. Tive a oportunidade de viver um sonho, o lado bom e o ruim dele.

Experimentei a sensação real de sentir saudade.

Me permiti mudar e criar assas. Aprendi o valor da família e de estar próximo.

Tive lições sobre dentisteria, prótese, reabilitação, mas as mais valiosas foram sobre amor, cuidado, amizade e família.

Cresci, venci desafios e com eles me tornei mais forte, mais segura de mim, mais firme das minhas decisões, mais independente, mais corajosa.

Percebi que os nossos sonhos só são completos quando são compartilhados.

Hoje experimento todos os dias a sensação de gratidão. Por isso, não poderia deixar de agradecer as pessoas que possibilitaram que eu, em um ano aprendesse essas lições de vida que me mudaram para sempre.

Agradeço primeiramente aos meus pais pelo incentivo e por estarem sempre presentes na minha vida, mesmo de longe.

Agradeço a toda minha família, pela carinho e amabilidade de sempre. Minha família brasileira e minha família portuguesa, sem vocês seria impossível.

Agradeço os meus amigos por estarem sempre presentes. Os brasileiros e os portugueses

Agradeço os meus professores que tiraram tempos preciosos de suas vidas para se dedicar a arte de ensinar e passar conhecimento.

Agradeço ao meu professor Carlos Zagalo por ter aceitado me orientar e por ter dado extremo apoio, interesse e auxílio durante o preparo dessa tese.

A vocês, minha eterna gratidão.

RESUMO

A mucosite oral é uma inflamação da mucosa oral com múltiplas etiologias, tais como; alterações do sistema imunológico, transplante de medula óssea, quimioterapia, radioterapia na região da cabeça e do pescoço e outros, sendo a quimioterapia e a radioterapia as mais frequentes [1,2,4].

A quimioterapia e radioterapia na cabeça e no pescoço geram efeitos colaterais na mucosa de mais de 75% dos pacientes submetidos previamente ao tratamento para cancro [1]. A mucosite oral é a principal manifestação da utilização de medicamentos para o tratamento de cancro podendo causar dor, má nutrição, interrupções do tratamento e reduções significativas na qualidade de vida do indivíduo [2, 4]. Esta co-morbilidade pode ser tratada com diversos esquemas terapêuticos, não havendo consenso a respeito do protocolo terapêutico padrão para prevenção ou tratamento da doença [2].

O desenvolvimento de um protocolo padrão, reduziria o sofrimento dos pacientes, reduziria os custos com tratamentos ineficientes e tornaria possível o desenvolvimento de medidas preventivas eficazes. O objetivo deste trabalho é, tentar estabelecer um protocolo terapêutico a aplicar em casos de mucosite oral quimio e/ou radio induzida. **Resultados:** 93 artigos foram incluídos na pesquisa para serem lidos e avaliados. Na literatura, foram encontrados resultados divergentes em relação ao método mais eficiente para o tratamento da mucosite oral. Embora existam diversos protocolos e uma gama ampla de tratamentos que apresentam resultados favoráveis para o tratamento da doença, não existe consenso relativamente à escolha do tratamento ideal. **Conclusão:** Existe a necessidade de realização de mais estudos na área, pois não é possível estabelecer um protocolo de atendimento com eficácia comprovada em todos os graus da mucosite oral.

Palavras-chave: Mucosite oral; Tratamento mucosite oral; Laserterapia e mucosite; Prevenção mucosite.

ABSTRACT

Oral mucositis is an inflammation of the oral mucosa with multiple etiologies, such as; changes in the immune system, bone marrow transplantation, chemotherapy, antineoplastic medication, radiotherapy of the head and neck and others, with chemotherapy and radiotherapy being the most frequent [1,2,4].

Head and neck chemotherapy and radiotherapy generates side effects on the mucosa of more than 75% of patients previously treated for cancer [1], with oral mucositis being the main manifestation of the use of drugs, causing pain, low nutritional levels, interruptions in treatment and significant reductions in the individual's quality of life [2,4]. Comorbidity can be treated with different therapeutic regimens, but there is no standard therapy for its prevention or treatment [2].

The development of a standardized protocol would reduce the suffering of patients, lower the costs of inefficient treatments and make it possible to develop effective preventive measures. The aim of the present work is the attempt to establish a therapeutic protocol to be applied in cases of chemo and / or radio induced oral mucositis. Results: 98 articles were included in the research to be read and evaluated. Results have been found that differ in the literature in relation to the most efficient method for the treatment of oral mucositis. There are several protocols, a wide range of treatments that present favorable results for the treatment of the disease, but there is no consensus in choosing the ideal treatment. Conclusion: There is a need for further studies in the area, as it is not possible to establish a service protocol with proven efficacy in all degrees of oral mucositis.

Keywords: Oral mucositis; Oral mucositis treatment; Laser therapy and mucositis; Mucositis prevention.

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	3
ÍNDICE.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE SIGLAS	11
1. INTRODUÇÃO	13
2. METODOLOGIA	17
3. DESENVOLVIMENTO	19
6. DISCUSSÃO.....	35
7. CONCLUSÃO	39
8. BIBLIOGRAFIA.....	41

ÍNDICE DE FIGURAS

- 1) Figura 1. Imagem ilustrativa das quatro fases da mucosite oral (Fonte: Curra, 2017 [72]).....16

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.: Escala NCI (<i>National Cancer Institute</i>) [71].....	14
Tabela 2: Escala WHO (<i>World Health Organization</i>) (1979) [71]	15
Tabela 3: Quadro III: Escala RTOG (<i>The Radiation Therapy Oncology Group</i>) [71].....	15

LISTA DE SIGLAS

He- Ne - Hélio- neônio

AsGaAl - Arseniato de gálio e alumínio

InGaAlP - fosfato de arsênio índio gálio

NCI - National Cancer Institute

WHO - World Health Organization

RTOG - The Radiation Therapy Oncology Group

EMA – European Medicine Agency

1. INTRODUÇÃO

A mucosite oral é uma complicação induzida pelo uso de quimiorradiação para o tratamento de diversos tipos de cancro. Por definição, trata-se de uma inflamação da mucosa oral resultante da ação de agentes citostáticos e ionizantes [5- 9]. As lesões podem atingir toda a mucosa oral, a incluir: língua, palato duro e mole, bochechas, gengivas, laringe e faringe.

Os fatores etiológicos ligados a mucosite oral, incluem: doenças infectocontagiosas, imunossupressão e medicação. Sendo o uso de medicamentos para o tratamento de cancro na região da cabeça e do pescoço a principal causa das manifestações na cavidade oral [1-8].

Por norma, a doença caracteriza-se por apresentar lesões ulcerativas eritematosas sintomáticas, que variam de tamanho de acordo com a toxicidade e grau da doença apresentado pelo paciente. Tais lesões resultam em dor, disfagia, alterações fonéticas e redução da capacidade nutricional [2-10].

As manifestações clínicas podem ser alteradas por diversos fatores como trauma ou irritação da mucosa por estímulos químicos e físicos, infeções e alterações da produção de saliva, bem como por alterações imunológicas. A utilização dos medicamentos para o tratamento de cancro na região da cabeça e do pescoço gera complicações em toda a região da mucosa oral e dificulta a reparação das lesões pré-existentes [1-6, 9-11].

A utilização de fármacos para tratamento de cancro na cabeça e no pescoço, além da mucosite oral, também podem causar complicações como xerostomia, candidíase e osteorradiationecrose. Condições que, quando associadas à presença de mucosite oral podem interferir no grau de severidade das lesões devido a imunossupressão e infeções oportunistas [1, 3-5].

Frequentemente, há interrupção do tratamento em função da severidade das lesões [1-5]. A manifestação ulcerativa da doença afeta substancialmente a qualidade de vida dos pacientes nas suas funções orais, incluindo paladar, deglutição e fala [1-6]. Na perspectiva dos pacientes, essa é a condição mais debilitante, dolorosa e prejudicial à saúde, causando reduções drásticas no estilo de vida normal devido à privação da alimentação de diversos tipos de comidas e bebidas, além da dificuldade de engolir e de comunicar [2, 7, 8].

Para a realização de um diagnóstico adequado da mucosite oral, são utilizadas escalas que variam de 0 a 4 (figura 1) e avaliam a severidade e toxicidade das lesões que o paciente apresenta. As escalas mais frequentemente utilizadas para esta avaliação são a NCI (*National Cancer Institute*) (Tabela 1), WHO (*World Health Organization*) (Tabela 2) e RTOG (*The Radiation Therapy Oncology Group*) (Tabela 3) [10]. As avaliações devem ser realizadas sempre com a mesma escala para que não haja interferência nos resultados obtidos, além do mais devem ser realizadas regularmente por equipes especializadas e multidisciplinares com o intuito de não só avaliar o grau atual da doença, mas também o seu desenvolvimento, recidiva e resposta aos tratamentos propostos.

Com o intuito de reduzir os sintomas e a proliferação das lesões, e alcançar melhorias na qualidade de vida dos pacientes afetados afim de possibilitar a continuidade do tratamento

primário, várias modalidades de tratamento, incluindo tratamentos farmacológicos e não farmacológicos foram aplicadas em fase preventiva e reparadora. No entanto, nenhuma provou ser integralmente eficaz [9].

Tratamentos na fase preventiva, tais como intensificação dos cuidados orais, medicação anti-inflamatória, utilização de antimicrobianos, lubrificação labial, alimentação equilibrada, interrupção da utilização de substâncias irritantes como tabaco e alimentos ácidos, ajudam a prevenir ou abrandar a intensidade da mucosite [11].

Uma vez que a inflamação se instala, modalidades de tratamento reparadoras têm sido desenvolvidas com o intuito de minimizar a sintomatologia de dor, tais como a aplicação de laser de baixa intensidade, a crioterapia, o uso de colutórios de lidocaína a 2%, bochechos de aspirina-mucaína, a utilização de prostaglandina E2 e fatores de crescimento como a palifermina [5, 8, 12, 13].

Mediante a possibilidade de utilização de múltiplas opções terapêuticas, entende-se a necessidade de estabelecer um protocolo que abranja terapias preventivas e reparadoras de maneira a estabelecer um padrão de tratamentos propostos aos pacientes, de acordo com o grau de evolução da doença, as necessidades individuais e a disponibilidade de recursos necessários [11-14].

Com o objetivo de obter resultados assertivos no que diz respeito à prevenção e tratamento da mucosite oral quimiorradio induzida, entende-se a necessidade de compor um protocolo de assistência ao paciente que diminua ou erradique as sequelas do tratamento primário ao qual será ou já está sujeito [11-12].

Tabela 1: Escala NCI (*National Cancer Institute*) [71]

Grau	Escala de toxicidade oral NCI
1	Assintomático, dor ligeira
2	Sintomatologia moderada sem interferência nas condições nutricionais
3	Sintomatologia severa com interferência nas condições nutricionais
4	Ameaça a vida com necessidade de intervenção imediata
5	Morte

Tabela 2: Escala WHO (*World Health Organization*) (1979) [71]

Grau	Escala de toxicidade oral WHO
0	Ausência da doença
1	Eritema e sintomatologia
2	Ulceração, sem alteração na alimentação (sólida)
3	Ulceração, com alteração na alimentação (líquida)
4	Ulceração, incapacidade de alimentação

Tabela 3: Escala RTOG (*The Radiation Therapy Oncology Group*) [71]

Grau	Escala de toxicidade oral RTOG
1	Inflamação, eritema e sintomatologia leve
2	Edema e úlcera, sintomatologia moderada, alterações nutricionais
3	Edema e úlcera, sintomatologia severa, disfagia total
4	Edema e úlcera, sintomatologia severa, necessita suporte parentérico

Figura 1. Imagem ilustrativa das quatro fases da mucosite oral (Fonte: Curra, 2017 [72])



Fonte: Curra, 2017 [72]

2. METODOLOGIA

Foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados Medline/Pubmed, Cochrane Library e Embase com as palavras chave: “mucosite oral”, “tratamento mucosite”, “laserterapia e mucosite”, “prevenção mucosite”, “oral mucositis”, “oral cancer”, “mucositis treatment”, “lasertherapy and mucositis” e outras que se mostraram adequadas.

Foram incluídos no presente estudo trabalhos realizados desde 2000 até 2020. Onde preferencialmente foram revistos artigos recentes. Um total de 120 artigos foram avaliados, dos quais 27 foram excluídos e 93 seguiram os critérios desejados sendo incluídos na pesquisa (ensaios clínicos, casos clínicos, pesquisas in vitro, revisões de literatura e estudos transversais).

3. OBJETIVOS

O principal objetivo da revisão narrativa acima referida é a realização de uma pesquisa bibliográfica pelos tratamentos atuais mais eficazes contra a mucosite oral em doentes que receberam tratamento com radio e quimioterápicos para o combate ao cancro nas regiões da cabeça e do pescoço, com o intuito final de desenvolver e estabelecer um protocolo de tratamento universal ao qual todos os doentes possam ser submetidos e cujos resultados possuam uma alta taxa de previsibilidade de melhoria dos casos.

Foram investigados individualmente vários métodos de tratamento, a fim de analisar a sua relevância, eficácia, indicações e contraindicações, aplicabilidade clínica e efeitos benéficos e colaterais.

4. DESENVOLVIMENTO

As lesões ulcerativas na cavidade oral geradas por efeitos secundários ao tratamento de cancro na região da cabeça e do pescoço são reconhecidas como mucosite oral. Apesar de possuírem um alto índice de incidência e mecanismos de ação já bastante estudados, as lesões ulcerativas de mucosite oral ainda são alvo de diversos novos estudos, porque para além de não haver consenso no que diz respeito aos protocolos de tratamento, os sintomas das lesões têm um impacto substancial na qualidade de vida dos doentes aos quais foram acometidos [1-18].

Diversos estudos e modelos experimentais foram desenvolvidos com a intenção de criar uma uniformização dos tratamentos propostos aos doentes que apresentam as alterações nas mucosas [2,4,5,6,9].

É necessário ter em consideração que o processo de desenvolvimento biológico da mucosite oral é complexo e multifatorial, ao qual deve ser acrescentado o efeito da medicação antineoplásica, tornando-se ainda mais obscuro seu mecanismo de ação direta e indireta e dificultando o seu controlo com o intuito de reduzir os sinais e sintomas apresentados pelos doentes.

Diversas estratégias foram utilizadas com o intuito de minimizar os efeitos colaterais do tratamento para o cancro [15]. Existem várias modalidades de tratamento e ao longo dos últimos 20 anos algumas foram descritas na literatura, tais como:

4.1. Intensificação da higiene oral e utilização de colutório (Chlorhexidine digluconate)

O principal objetivo da realização de uma boa higiene bucal básica, é a redução da carga bacteriana presente nas lesões, proporcionando uma diminuição de dor e do sangramento relacionados ao tratamento do cancro e prevenindo infeções secundárias nos tecidos moles adjacentes que possam ter sequelas sistêmicas, tais como a endocardite bacteriana, a septicemia e infeções. Ademais, a manutenção da higiene bucal diminui o risco do aparecimento de complicações nos dentes e gengivas, tais como doenças periodontais que causam infeções locais podendo evoluir para quadros mais graves como periodontites e até perdas dentais [16-20].

Estudos confirmam que a escovagem e a limpeza da cavidade bucal é fundamental e indispensável, especialmente nos pacientes que estão sujeitos a quimioterapia [11, 17].

Os protocolos mais recorrentemente utilizados incluem a combinação do uso de escovas dentárias com cerdas macias, uso de fio dentário e colutórios para manter a higiene oral [11,16, 17]. Os pacientes, quando auxiliados e orientados quanto à necessidade da manutenção de uma boa higiene oral durante o tratamento, apresentam uma redução significativa da manifestação da mucosite oral, evidenciada por uma diminuição da gravidade e decréscimo no tempo de acometimento da doença. Sendo que, se adicionado ao protocolo básico de higiene oral, a utilização de digluconato de clorexidina, tende a diminuir ainda mais

as lesões orais [17,18]. O protocolo indicado é a adição de bochechos com uma solução de digluconato de clorexidina a 0,12 durante 1 minuto, realizados duas vezes ao dia [19].

Mediante a leitura de diversos estudos, entende-se a importância e relevância das ações de caráter preventivas realizadas no âmbito de cuidados com a flora bucal. E, embora não haja relatos de não acometimento da doença somente pela realização de higiene oral adequada e pelo uso de digluconato de clorexidina, os mesmos são comprovadamente eficazes na diminuição da gravidade das lesões, favorecendo o quadro clínico, possibilitando uma qualidade de vida mais adequada, proporcionando mais conforto e evitando interrupções do tratamento primário [11,19, 20, 21].

A utilização de digluconato de clorexidina para tratamento da mucosite oral deve-se ao seu potencial antimicrobiano. Em concentrações maiores ou iguais a 0,12% utilizadas por 1 minuto, há efeito bactericida. Ou seja, morte bacteriana em função do rompimento da membrana citoplasmática. Já em concentrações menores, como 0,02 a 0,06%, seu efeito é bacteriostático, alterando significativamente a integridade da membrana plasmática e processos fundamentais ao funcionamento normal da bactéria [10- 20].

O uso prolongado do digluconato de clorexidina não é indicado para doentes submetidos ao tratamento, pois existem efeitos deletérios, tais como perda da sensação gustativa, escurecimento dos dentes, sensação de boca ardente e xerostomia. Tais efeitos, quando somados aos demais efeitos causados pela administração dos fármacos radio e quimioterápicos podem causar no doente um desconforto ainda mais acentuado que o anterior ao uso. O digluconato de clorexidina é, portanto, um medicamento indicado ao tratamento da mucosite oral devido as suas propriedades bactericidas e bacteriostáticas, mas requer indicações precisas e acompanhamento médico odontológico atento para que sejam aproveitados os efeitos satisfatórios da sua utilização.

Quanto aos cuidados básicos de saúde bucal, é importante realçar que para além das inúmeras vantagens da manutenção de uma boa higiene oral para a prevenção da mucosite oral, a saúde bucal também é fundamental para que as demais complicações advindas do tratamento de cancro como xerostomia e osteradionecrose, sejam controladas e não agravem os sintomas causados pela doença.

4.2. Laser terapia de baixa intensidade

A laser terapia para tratamento das mucosites orais é amplamente utilizada e tem sido administrada de diversas maneiras com o intuito de prevenir, tratar e diminuir a severidade da mucosite oral [9,21,22].

Existem diversos parâmetros para sua utilização, desde a fonte (He-Ne, AsGaAl, InGaAlP) à potência que varia de 15 a 70 mW, e aos possíveis ajustes para obter diferentes comprimentos de onda (632,3, 650, 660, 780, 810- 820 e 901 nm), assim como diversas densidades de energia em J/cm² [21- 23]. Cabe ao profissional a seleção do tratamento mais adequado, variando de acordo com o tipo de aparelho, o tempo e a frequência de aplicação, assim como a condição do paciente.

As diferentes fontes de laser influenciam o resultado do tratamento e, segundo vários estudos, o laser He-Ne, que apresenta comprimento de onda em torno de 632,8nm, é a opção mais utilizada em função da maior frequência de resultados positivos obtidos [16, 22, 23].

A frequência e intensidade da aplicação do laser de baixa intensidade variam de acordo com a necessidade e grau de severidade das lesões que o doente apresenta. Estudos apontam que o protocolo com resultados mais eficazes na redução da lesões e prevenção do aparecimento inclui a aplicação diária em pontos específicos da mucosa oral, tais como o palato mole, mucosa jugal, língua, borda lateral da língua e lábios.

A aplicação de laser reduz o risco de desenvolvimento da mucosite grave e, quando aplicado corretamente, resulta na diminuição da gravidade, redução do tempo de permanência da lesão e abrandamento da sensação de dor, o que diminui a necessidade de analgésico complementar e diminui o risco de interrupções do tratamento primário do cancro [24, 25].

Os efeitos da aplicação de laser nas lesões ocorrem devido à capacidade deste de gerar bioestimulação dos tecidos, aumentando a vascularização no local da aplicação e consequentemente a proliferação de células e estimulação da produção do colagénio, causando uma redução de edema, um aumento da velocidade de cicatrização e a remodelação e reparo da ferida [21, 23, 25].

Em função das inúmeras vantagens de sua utilização e por se tratar de um processo não invasivo, simplificado e atóxico, a aplicação de laser em casos de mucosite é ideal para o condicionamento do paciente, sem por em risco o tratamento primário e os tecidos adjacentes [25, 26].

4.3. Crioterapia

A crioterapia é uma modalidade de tratamento que consiste na aplicação de gelo intraoral ou bochechos com água fria durante o tratamento de quimioterapia. A temperatura baixa promove uma vasoconstrição a nível celular, levando a que os locais de aplicação tenham uma diminuição da vascularização na mucosa, reduzindo assim a quantidade de fármaco que circula na região, e gerando uma possível redução ou desaceleração da formação de lesões [27,28, 29].

Não existe na literatura atual um consenso no que diz respeito ao tempo de duração das aplicações. Sendo que, o protocolo mais frequentemente utilizado é a aplicação por 5 minutos, antes do início da injeção do fármaco quimioterápico e a continuação desta aplicação pelos 30 minutos subsequentes [16,17, 27]

A crioterapia trata-se de um tratamento de cunho preventivo e de ação limitada. Uma vez que não pode ser utilizada em doentes que possuem cancro na região oral, pois a vasoconstricção gerada pelo tratamento de crioterapia altera a absorção dos fármacos quimioterápicos utilizados para o tratamento de cancro na região desejada. Assim sendo é contra indicada a sua utilização nesses casos e é somente indicada somente em casos de cancro na região do pescoço e tireoide, onde os efeitos colaterais surgem mucosa oral mas não existe a necessidade de aplicação do fármaco na região [17-19].

Dada a natureza relativamente simples destes procedimentos, atóxicos e não invasivos, tornam-se uma opção viável para pacientes, desde que se enquadrem numa indicação correta [16, 30, 31].

4.4. Fatores de crescimento queratinócitos (palifermina)

Fatores de crescimento derivados de queratinócitos, são substâncias de caráter proteico que quando unidos aos devidos recetores promovem a ativação, proliferação e diferenciação celular. Trata-se de um processo biológico, que acontece logo após a formação da ferida e pode ser acelerado através da utilização exógena dos mesmos, com por exemplo a palifermina [32, 34]

Nos pacientes submetidos ao tratamento para o cancro, a palifermina têm indicação para redução da duração das lesões e para acelerar a recuperação dos tecidos acometidos. Além disso os fatores de crescimento possuem propriedades pleotropicas e antioxidantes, sendo eficazes na redução da inflamação e dos seus sintomas [5, 8].

A utilização de palifermina foi aprovado pela EMA em doentes com mucosite oral e apresentou resultados mais satisfatórios quando aplicada nas lesões em fases iniciais e com pouco desenvolvimento, não apresentando resultados significativos em fases avançadas [32, 33]. A dose indicada de palifermina é de 60 mcg/kg/dia via administração intravenosa por três dias antes e três dias após a injeção do quimioterápico [5, 34].

No que diz respeito a esta terapia, a literatura ainda é limitada e os seus resultados inconclusivos para estabelecimento de um protocolo preciso. Adicionalmente, trata-se de uma modalidade de tratamento com um valor econômico alto.

4.5. Combinação de antifúngicos e antibióticos

A mucosite oral é uma doença multifatorial, sendo a infeção uma componente importante de sua patogénese [43]. Entende-se que, quanto maior for a infeção, maior será o grau de acometimento das lesões, e maior será a probabilidade de desenvolvimento de lesões para níveis avançados, que geram aos doentes sintomatologias mais dolorosas e mais difíceis de serem tratadas.

O tratamento pode ser realizado farmacologicamente, através da utilização de antibióticos e/ou antifúngicos em regime tópico ou venoso. Os medicamentos com melhores resultados para redução da dor e disfagia são: polimixia E e tobramicia, anfotericina B, nistatina e fluconazol, sendo os dois últimos indicados unicamente em caso de presença de candidíase [35, 41, 42, 43].

O principal objetivo da utilização de antifúngicos associados aos antibióticos, é a redução do potencial de disseminação da infeção local pelo tecido ulcerado e para os demais órgãos [43] uma vez que a candidíase oral, por exemplo, é uma infeção fúngica oportunista que afeta amplamente pacientes imunossuprimidos, e consequentemente representa um potencial nefasto para a saúde geral do doente e para o tratamento primário do cancro [43, 44]. A combinação dos medicamentos diminui a possibilidade de que infeções locais se tornem infeções sistêmicas e prejudiquem o processo de tratamento do doente [44].

Exceto em casos de alergias ou intolerâncias aos antibióticos e antifúngicos, a associação dos fármacos revela-se uma opção terapêutica eficaz contra infecções secundárias, e ainda possui um custo econômico reduzido tornando-se mais viável para os doentes que se enquadrem na indicação e para os quais a sua administração seja facilitada e por ser feita tanto via enteral quando parenteral, caso o doente já esteja em estágios mais avançados da doença.

4.6. Prostaglandina E2

A prostaglandina E2 age como um hormônio, sendo uma substância produzida naturalmente pelo corpo humano em baixas concentrações, esta é administrada farmacologicamente com o intuito de criar um reservatório com concentrações mais elevadas de modo a que seja libertada de maneira constante e controlada. O fármaco possui efeito citoprotetor, ou seja, quando um paciente é submetido à radioterapia, o fármaco protege a mucosa oral [35, 36].

O uso e as dosagens ainda carecem de investigação, uma vez que quando os níveis de prostaglandina E2 aumentam demasiado, podem danificar o epitélio, sendo passível de causarem deterioração das mucosites orais [37].

4.7. Intervenções nutricionais

A mucosite oral é caracterizada por diversos sintomas, incluindo a dor e a disfagia, sendo manifestações que estão intimamente relacionadas. Em diversos casos, os doentes deixam de se alimentar por sentirem dor e, por vezes, o tipo de alimentação pode mesmo aumentar a gravidade das lesões [38].

A redução da alimentação por disfagia leva a problemas de nutrição que podem por em causa o tratamento primário contra o cancro, sendo necessárias intervenções nutricionais no âmbito de aconselhamento nutricional e alterações na dieta [38,39].

A alteração da dieta para melhorar a ingestão e possibilitar uma nutrição adequada, inclui a preparação de alimentos cozidos, pastosos e/ou líquidos, preferencialmente mornos ou frios e sem acidez elevada. Sendo que, alimentos mais rijos, quentes e ácidos podem agravar a inflamação e aumentar o grau das lesões.

Entende-se, portanto, a necessidade de orientar os pacientes que iniciam o tratamento quanto ao tipo de alimentos, consistência e possíveis restrições, para que a qualidade de vida durante o tratamento seja mantida [38,39,40].

Em graus de severidade avançados da mucosite oral, existe a possibilidade de perda total da capacidade de deglutição, sendo necessário proceder à colocação de sonda nasogástrica ou intestinal, ou à realização de gastrostomia, em casos mais graves.

4.8. Glutamina

A glutamina se trata de um aminoácido que é produzido pelo organismo de forma natural e é considerado um importante antioxidante encontrado no interior das células, tendo como principal função a proteção celular no combate ao stress oxidativo [45, 46, 50]. Apesar de ser um aminoácido não essencial, em casos de quadros sistêmicos graves, os mesmos são considerados aminoácidos essenciais em função da sua procura pelo organismo [50].

O tratamento contra o cancro mediante a utilização de quimioterápicos esgota as concentrações da glutamina plasmáticas, sendo a administração exógena a solução para o restabelecimento dos níveis de glutamina tecidual [45-51].

A sua utilização tópica pode reduzir a significativamente a inflamação e a gravidade das lesões, regular as atividades de linfócitos e neutrófilos, proteger as regiões ulceradas, e reduzir a dor e o incomodo para além de promover a repitelizacao das regiões ulceradas [50].

A abordagem terapêutica atual, associada a outros tratamentos, pode melhorar substancialmente a qualidade de vida dos pacientes que apresentam mucosite oral quimioradio induzida [45].

4.9. Benzidamida

A benzidamida é um fármaco não esteroide, com efeitos analgésicos e anti-inflamatórios [52, 57]. A sua utilização em regime tópico através de bochechos ou spray a 0,15%, apresenta resultados favoráveis significativos na diminuição da inflamação oral, assim como uma redução substancial da dor e atraso da progressão da mucosite oral [52, 53].

A recomendação de utilização mais frequente é de 2 ou mais bochechos por dia com 15 ml de solução pura ou diluída numa pequena porção de água. A redução da dor é notada a partir de 4 semanas de tratamento [53]. Estudos apontam que os efeitos benéficos da utilização tópica de benzidamina são observados apenas em pacientes que receberam tratamento radioterápico em doses de até 50 Gy e que não tenham sido submetidos a nenhum tratamento quimioterápico em paralelo [53, 54, 57].

A utilização do cloridrato de benzidamida em regime tópico mostra-se eficaz e segura, sendo bem aceite pelos pacientes. Trata-se de uma modalidade de tratamento profilático para mucosite oral induzida por radiação e possui indicações específicas para a obtenção dos resultados desejados com a sua utilização [55, 56, 57].

4.10. Amifostina

A amifostina é uma substância farmacológica com propriedades citoprotetoras exclusiva para tecidos saudáveis. A sua utilização intravenosa tem sido amplamente adotada em pacientes durante radio e quimioterapia uma vez que demonstra uma capacidade de proteção de diferentes tipos de tecidos contra os efeitos tóxicos dos fármacos utilizados para o tratamento do cancro [58].

A utilização da amifostina pode ser preventiva ou para tratamento das lesões já instaladas [59,60]. A aplicação intravenosa (120 mg/m²) quinze minutos antes do início da quimioterapia e/ou radioterapia, é a modalidade de tratamento que apresenta maior eficácia em relação a proteção tecidual, atrasando o aparecimento das lesões, reduzindo o grau de severidade e diminuindo a dor e a sensibilidade [58, 59, 60].

A sua utilização, apesar de apresentar diversos efeitos positivos, possui também efeitos colaterais significativos, principalmente quando administrada por via intravenosa em doses acima das recomendadas. Os sintomas mais comuns relatados pelos pacientes são por norma náuseas, enjoos, vômitos, dores na região do abdômen e hipotensão. Para promover o controlo e continuidade do tratamento, outros fármacos antieméticos devem ser adicionados [58-62].

Almejando um resultado que beneficie os doentes submetidos ao tratamento, recomenda-se que os doentes recebam a medicação nas dosagens adequadas e indicadas, devendo permanecer deitados em decubito dorsal. Antieméticos devem ser administrados antes do início da injeção do fármaco [58, 62].

4.11. Bochecho com solução salina (bicarbonato de sódio)

Intervenções preventivas associadas à higienização oral, incluem a introdução de colutórios salinos; solução salina 0,9% ou água bicarbonatada a 3% [11, 35].

Soluções salinas para a realização de bochechos têm como principal característica o PH alcalino (pH aproximado de 6,8 a 7, 2). Por se tratar de um composto neutro, o bicarbonato de sódio cria alcalinidade no meio bucal interferindo na multiplicação bacteriana, reduzindo-a. O bicarbonato de sódio tem o potencial de neutralizar a produção de ácidos bacterianos na cavidade oral e possui uma ação antisséptica, prevenindo e reduzindo a ocorrência de infecções e o aparecimento de mucosite oral [64, 65].

A principal vantagem da utilização de bicarbonato de sódio na prevenção e tratamento de mucosite oral é a sua facilidade de administração e acessibilidade. Os doentes submetidos ao tratamento podem preparar a solução em casa, sem dificuldades e sem necessidade de intervenção profissional para a preparação, manuseamento e utilização.

A preparação recomendada é a dissolução de uma colher de chá de bicarbonato de sódio em 250 mililitros de água. O paciente deve realizar bochechos de 3 a 4 vezes por dia. Caso o doente apresente limitações de movimento ou a impossibilidade de realizar a higienização oral adequada, recomenda-se a utilização de gaze enrolada aos dedos e humedecida com a solução salina, permitindo uma aplicação tátil em toda a região da cavidade oral [11, 35, 64-66].

Entende-se que por se tratar de uma terapia simples, não irritante, indolor, atóxica e rentável; a utilização de bicarbonato de sódio em pacientes com cancro na região de cabeça e pescoço que recebem tratamento quimio e/ou radioterápico é uma opção intervencionista vantajosa e eficaz para prevenção da mucosite oral [64-66].

4.12. Sucralfato

Desde 1968 que o sucralfato é utilizado para o condicionamento de úlceras, devido à sua capacidade de proteção do epitélio ulcerado. A sua ação dá-se pela libertação de prostaglandinas de ação protetora e pelo aumento da disponibilidade de fatores de proteção na região afetada. Sem suma, o sucralfato atua como uma barreira física que recobre a mucosa, formando um sistema proteico complexo que se adere à ulcera [67, 68, 69].

A utilização de sucralfato para o tratamento da mucosite oral faz-se pela realização de bochechos com 15 ml de suspensão a uma suspensão de 12 g, com uma frequência de uso variando de acordo com as necessidades individuais e com a gravidade das lesões presentes na mucosa oral [67-70].

Por se tratar de um medicamento com ação anti-úlceras, sua utilização para o tratamento da mucosite oral tem vindo a apresentar resultados favoráveis no que toca à redução da sensibilidade e percepção da dor. Tal redução permite que os doentes possuam uma alimentação mais adequada, realizem uma higiene oral mais completa e deem continuidade ao tratamento primário contra o cancro [68,69,70].

Apesar de apresentar uma utilização vantajosa em relação ao controle da dor, deve ser realçado que o sucralfato não possui capacidade de prevenção ou tratamento das lesões, sendo um agente condicionante. Deste modo, é necessária a combinação com outras modalidades de tratamento que possam tratar ou prevenir o desenvolvimento e progressões das lesões [69].

4.13. Terapias naturais alternativas

Terapias naturais alternativas têm sido amplamente estudadas com o intuito de aferir o potencial terapêutico de como a Vitamina C (ácido ascórbico), mel, própolis, camomila, geleia real, pólen, óleos essenciais e extratos vegetais [73, 74].

As possibilidades de utilização e aplicação são variadas e têm sido bem aceites por parte dos doentes dado não apresentarem toxicidade e não existir o risco de interação medicamentosa com outros medicamentos utilizados para os demais tratamentos, além destas alternativas são facilmente acessíveis e extremamente económicas [73-75].

De entre os efeitos benéficos observados, inclui-se a melhoria da cicatrização, o alívio dos sintomas de dor e a redução do tempo de regressão das lesões. Além disso, acredita-se que derivados do mel possuem propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias que auxiliam o processo de controlo da doença [74-76].

4.14. Complexos vitamínicos

A suplementação vitamínica realizada através da ingestão de comprimidos ou utilização em regime tópico de pastas e cremes tem sido empregues e testadas em diversos casos de doentes com mucosite oral induzida por quimioterapia/ radioterapia.

Os grupos vitamínicos A e E, e as suas combinações têm apresentado resultados favoráveis no tratamento das lesões, uma vez que os compostos orgânicos possuem um efeito anti-inflamatório e antioxidante [78, 79].

Estudos relatam uma redução significativa das lesões de graus 3 e 4 em doentes que receberam doses de vitaminas A e E em regime oral e tópico em comparação com aqueles que não receberam nenhuma dosagem dos compostos [79-82].

Além da ação local e dos efeitos satisfatórios para o tratamento direto dos sintomas da mucosite oral, existem relatos de que a utilização das vitaminas reforça o sistema imunitário afetando indiretamente o grau das lesões e a velocidade da sua recuperação [78-82].

A suplementação vitamínica, dada a sua baixa toxicidade, baixo custo e fácil aplicação é uma opção razoável para os pacientes.

4.15. Alopurinol

O alopurinol é um medicamento utilizado para inibir a síntese de ácido úrico. Consequentemente, a sua utilização tópica tem um efeito protetor da mucosa [83]. Estudos demonstram que bochechos com a solução de alopurinol podem promover uma redução da mucosite oral, mesmo em graus severos [84, 85] .

Apesar de apresentar resultados positivos em relação à redução da mucosite oral, as dosagens e frequências indicadas para a utilização da medicação ainda carece de estudos e não existe um consenso que suporte um protocolo ideal [87].

4.16. Hidroxipropil – celulose

O Hidroxipropil é um éter, derivado da celulose que possui uma dupla solubilidade e é utilizado em regime tópico com o intuito de promover uma ação local de alívio de dor e um aumento da velocidade de cicatrização das úlceras [88, 90].

Adicionalmente, quando associado à benzocaina 15% existe uma redução significativa da sensação dolorosa relatada por pacientes que apresentam as lesões em graus avançados. O medicamento também possui uma ação antiviral, auxiliando a proteção do doente contra infecções oportunistas secundárias [88, 89, 90].

4.17. Pentoxifilina

A pentoxifilina é um medicamento utilizado para tratamento de condições vasculares. A sua ação interfere na viscosidade sanguínea, reduzindo-a, e promovendo um aumento da circulação microvascular. O fármaco também promove a inibição do processo inflamatório, uma vez que inibe a síntese de citocinas inflamatórias e auxilia a regulação de citocinas pro inflamatórias [90,93].

A pentoxifilina em doses de 15 mg/kg demonstra ser capaz de promover uma inibição significativa das alterações da mucosa oral em doentes submetidos ao tratamento de cancro com quimio e radioterápicos [91, 92, 93].

Por possuir uma ação anti-inflamatória, a sua utilização reduz sangramento, edema e ulcerações, e promove um alívio dos sintomas e uma redução do tempo de cicatrização das lesões [91, 93].

5. DISCUSSÃO

Atualmente, o cancro e os seus tratamentos são alvo de inúmeros estudos. A indústria farmacêutica tem vindo a evoluir exponencialmente no desenvolvimento de tratamento que promovem a paralisação da multiplicação, assim como a eliminação de células cancerígenas. Existem diversos fármacos, com efeitos locais e sistêmicos que demonstram um potencial acrescido para o tratamento de cancro em regiões específicas do corpo.

Tais tratamentos farmacológicos aumentam a probabilidade de sobrevivência dos doentes, melhoram o prognóstico das doenças e permitem tratar categorias de cancro que anteriormente eram considerados incuráveis ou até mesmo intratáveis.

O mecanismo de ação dos fármacos quimioterápicos é extenso e estes podem ser classificados através de agrupamentos por estrutura química e suas interações. A indicação de cada grupo é específica e varia de acordo com a escolha do médico oncologista, sendo que, em geral, os medicamentos quimioterápicos têm como função a destruição de células alvos. Deste modo, os medicamentos para o tratamento de cancro têm como principal característica a destruição de células com potencial cancerígeno. Porém estes medicamentos não possuem seletividade, sendo incapazes de diferenciar entre células normais e células neoplásicas, resultando na morte celular tanto de células cancerígenas como de células saudáveis. Esta destruição de células saudáveis gera efeitos colaterais nos doentes.

Tendo em consideração que o tratamento para o cancro é fundamental para a sobrevivência do doente, e que existirão efeitos colaterais ao uso dos medicamentos, é necessária uma melhor compreensão dos efeitos secundários e de como tratá-los corretamente.

Doentes com cancro na região da cabeça e do pescoço, são muitas vezes diagnosticados em fases avançadas da doença. Consequentemente, as probabilidades de sobrevivência são por norma reduzidas e os tratamentos propostos requerem uma maior intensidade do ponto de vista farmacológico. Para este efeito, são utilizados fármacos com concentrações mais intensas e com maior frequência de aplicação. Tal utilização é necessária, pois quanto mais tarde o cancro é diagnosticado, mais difícil é o seu tratamento e eliminação das células malignas. A intensificação dos protocolos de medicação aumenta por sua vez a probabilidade de desenvolvimento de efeitos secundários nas regiões em questão.

Efeitos nocivos na cavidade oral são frequentes em doentes submetidos ao tratamento de cancros localizados na região da cabeça e do pescoço, sendo a mucosa oral amplamente afetada pela utilização dos fármacos quimio/radioterápicos. Entre os efeitos mais frequentemente relatados pelos pacientes, o mais recorrente é a mucosite oral.

As lesões ulceradas na cavidade oral, conhecidas como mucosite oral, acometem 85% dos pacientes submetidos ao tratamento de cancro nas regiões da cabeça e do pescoço. Dada a sua elevada incidência, com sintomas extremamente dolorosos para os doentes, esta doença não pode ser ignorada ou negligenciada por parte dos médicos e médicos dentistas que acompanham o caso. Deste modo, modalidades de tratamento devem ser desenvolvidas para que as manifestações sejam curadas ou controladas com o propósito de garantir a manutenção da saúde básica do doente que já é e encontra fragilizado devido ao tratamento do cancro, e para que o tratamento oncológico possa seguir com integridade, sem que haja necessidade de interrupção resultante dos efeitos colaterais gerados pelas lesões orais.

Diversas modalidades terapêuticas foram estudadas e avaliadas. Existem vários tratamentos para mucosite oral e os seus resultados variam de acordo com o organismo e a resposta imunológica de cada doente. Existem opções já amplamente estudadas, tais como a laser terapia e a utilização de gluconato de clorexidina, e outras menos aprofundadas, tais como a utilização de prostaglandina E2. No entanto, mesmo as opções com menos desenvolvimento de pesquisa e menor quantidade de estudos até à data, todas as terapias citadas no presente estudo apresentaram, segundo os demais autores, efeitos benéficos relativamente ao tratamento das lesões de mucosite oral.

Entende-se a necessidade de um protocolo eficaz, preciso e universalizado ao qual todos os pacientes que apresentem as lesões possam ser submetidos, de modo a promover uma maior previsibilidade do tratamento e dos seus resultados. No entanto, apesar da sua necessidade, não é possível ainda estabelecer um único tratamento como padrão, dado que fatores individuais, tais como o grau de severidade das lesões, condições socioeconômicas, estado de saúde geral dos doentes, respostas imunitárias e fármacos utilizados para o tratamento do cancro variam de acordo com o doente, e um tratamento extremamente eficaz para alguns doentes pode não produzir efeito para outros.

Sendo assim, torna-se fundamental que o médico dentista tenha pleno conhecimento da doença, dos sintomas e das possibilidades de tratamento, para que possa elaborar estratégias de tratamento, tanto no âmbito preventivo quanto no âmbito curativo, com o intuito de evitar o desenvolvimento de complicações severas que possam comprometer o tratamento do doente e de garantir a manutenção da qualidade de vida dos doentes.

É fundamental que os médicos dentistas, juntamente com uma equipe integrada com médicos oncologistas e enfermeiros, tenham acesso aos fundamentos sobre a doença e sobre as suas complicações, para que possam agir adequadamente e evitar ações que agravem o quadro de saúde local e geral dos doentes.

Existem diversos estudos que demonstram a eficácia e a ineficiência de tratamentos propostos, de maneira a proporcionar aos profissionais um leque de conhecimentos e possibilidades de tratamento. Adicionalmente, existem protocolos que podem ser adaptados aos casos individuais de cada doente a fim de tratar adequadamente a patologia. Não obstante, especificidades devem ser tidas em consideração aquando de proposta de modalidade de tratamento, para que não haja comprometimento da regressão do cancro e para que o tratamento seja eficaz na redução dos sintomas apresentados pelo doente.

É imprescindível que o médico dentista responsável pelo caso mantenha contato com os demais médicos envolvidos, e que sejam contactados o hospital e ambulatórios que o doente utilize para realizar o tratamento, de modo a garantir uma abordagem de tratamento individualizada e pluridisciplinar, com o intuito de proporcionar ao doente um tratamento seguro e eficaz.

Os doentes devem ser orientados quanto aos hábitos que podem exacerbar os sintomas, tais como tabagismo e etilismo. Sendo fundamental que a equipe com a qual o doente esta em contato, forneça os conhecimentos e informações necessárias aos doentes, para que os mesmo atuem de maneira a promover o desenvolvimento de protocolos de tratamento que funcionem para o caso particular.

Não se pode considerar que todos os doentes se enquadrem no mesmo quadro clínico. Consequentemente, apesar de que o ideal para um tratamento mais eficaz seria o desenvolvimento de um protocolo único e universalizado, ainda não existe uma tecnologia

farmacológica suficientemente satisfatória para garantir o controlo de todos os sinais e sintomas que dos doentes que apresentam lesões de mucosite oral.

6. CONCLUSÃO

Tendo em consideração que uma revisão literária possui limitações, é possível concluir que:

- 1) Os sintomas da mucosite oral podem ser reduzidos substancialmente com diversas modalidades terapêuticas, sendo a mais comum e com maior fonte bibliográfica a aplicação de laser de baixa intensidade.
- 2) O médico dentista possui um papel fundamental na abordagem dos doentes com cancro, promovendo um tratamento prévio, detalhado e adequado a cada caso.
- 3) É fundamental que equipes multidisciplinares acompanhem os casos para que os doentes não sejam negligenciados e para que haja uma comunicação efetiva entre os profissionais da saúde de modo a garantir os tratamentos sejam concretizados.
- 4) É imprescindível que os médicos dentistas possuam um vasto conhecimento das opções terapêuticas, das suas indicações e contra-indicações, e dos efeitos e protocolos, para que o doente receba o tratamento mais adequado.
- 5) Não é possível estabelecer um protocolo universal com a tecnologia farmacêutica atual, sendo indicada a realização de mais estudos e pesquisas na área.
- 6) Da extensa lista de possibilidades de tratamento, poucas possuem unanimidade no que toca à opinião dos especialistas. existindo vários estudos com resultados contraditórios, e não havendo um tratamento único, mas sim conjuntos de medidas que quando indicadas apropriadamente promovem resultados satisfatórios.
- 7) Devem ser realizadas mais pesquisas randomizadas para uma maior investigação dos protocolos terapêuticos e sobre a eficiência e eficácia dos diversos fármacos utilizados.

7. BIBLIOGRAFIA

1. P, R. (2017). Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database*, (11:CD011990. doi: 10.1002/14651858.CD011990.pub2.).
2. Münstedt, K. (2019). Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment. *Molecules*, (3023), 24(17).
3. Moneim, A., & Guerra, L. (2017). Oral mucositis: Melatonin gel an effective new treatment. *Int. J. Mol. Sci*, (1003), 7;18(5).
4. k, O., & n p, J. (2017). Beneficial effects of adjuvant melatonin in minimizing oral mucositis complications in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. . *J. Altern. Complement. Med*, (23), 957–963.
5. Soris, S. (2009). . Efficacy of palifermin (keratinocyte growth factor-1) in the amelioration of oral mucositis. *Core Evid*, (doi: 10.2147/ce.s5995), 199–205.
6. Cheng, K., Leung, S., Liang, R., Tai, J., Yeung, R., & Thompson, D. (2009). Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Supportive Care In Cancer*, 18(11), 1477-1485. doi: 10.1007/s00520-009-0771-7
7. Bellm, L., Epstein, J., Rose-Ped, A., Martin, P., & Fuchs, H. (2000). Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Supportive Care In Cancer*, 8(1), 33-39. doi: 10.1007/s005209900095
8. Lucchese, A., Matarese, G., Ghislanzoni, L., Gastaldi, G., Manuelli, M., & Gherlone, E. (2015). Efficacy and effects of palifermin for the treatment of oral mucositis in patients affected by acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, 57(4), 820-827. doi: 10.3109/10428194.2015.1081192

9. Gautam, A., Fernandes, D., Vidyasagar, M., & Maiya, G. (2012). Low Level Helium Neon Laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients – A randomized controlled trial. *Oral Oncology*, 48(9), 893-897. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.03.008
10. Carvalho, P., Jaguar, G., Pellizzon, A., Prado, J., Lopes, R., & Alves, F. (2011). Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncology*, 47(12), 1176-1181. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.021
11. Lopes, L., Rodrigues, A., Brasil, D., Moreira, M., Amaral, J., & Oliveira, P. (2016). PREVENTION AND TREATMENT OF MUCOSITIS AT AN ONCOLOGY OUTPATIENT CLINIC: A COLLECTIVE CONSTRUCTION. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 25(1). doi: 10.1590/0104-070720160002060014
12. Menezes, A., & Rosmaninho, E. (2014). Clinical and therapeutic approach of radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients. *Bras. Odontol.*, 71(1).
13. Caballero, A., Lagares, T., & Garcia, R. (2012). Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int. J. Oral Maxillofac*, 41(225), 38.
14. Sonis, S. (2010). New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Diseases*, 16(7), 597-600. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01681.x
15. Chaveli-Lopez, B., & Bagan-Sebastian, J. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal Of Clinical And Experimental Dentistry*, 0-0. doi: 10.4317/jced.52917
16. Rubenstein, E. and Peterson, D., 2004. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy–Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. *CANCER*, (100), p.9.

17. Rajesh, V., Lalla, D. and Bowen, J., 2014. Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)*,.
18. Macedo, R. and Morais, E., 2015. Chlorhexidine to treat oral mucositis in patients with acute leukemia: systematic review. *Dor, São Paulo*, (16), pp.221-6.
19. Brito, C. and Araujo, D., 2012. Effect of chlorhexidine and low power laser in the prevention and treatment of oral mucositis. *Rev Odontol UNESP*, (41(4)), pp.236-241.
20. Santos, P., Mantesso, A. and Magalhães, M., 2009. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *Rev Gaúcha Odontol*, 57, pp.339-44.
21. Rozza, R. and Jeronimo, E., 2012. Clinical aspects and prevention of oral mucositis. *RFO, Passo Fundo*, 16(2), pp.217-223.
22. Diógenes, R. and Dantas, E., 2010. Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. *An Bras Dermatol*, (85), pp.849-55.
23. Maluf, A. and Ughini, G., 2006. Utilização de laser terapêutico em exodontia de terceiros molares inferiores. *RGO*, (54), pp.182-4.
24. Oberoi, S. and Zamperlini-Netto, G., 2014. Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, [online] (107418). Available at: <<http://doi:10.1371/journal.pone.0107418>> [Accessed 7 August 2020].
25. Magnabosco, A. and Westphalen, F., 2013. Prophylactic and therapeutic effectiveness of low level laser on oral mucositis in patients undergoing cancer treatment. *RFO, Passo Fundo*, (18), pp.246-253.
26. Maluf, A. and Ughini, G., 2006. . Utilização de laser terapêutico em exodontia de terceiros molares inferiores. *RGO*, 54, pp.182-184.

27. Migliorati, C., Oberle-Edwards, L. and Schubert, M., 2006. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Supportive Care in Cancer*, 14(6), pp.533-540.
28. Harris, D., Eilers, J., Harriman, A., Cashavelly, B. and Maxwell, C., 2008. Putting Evidence Into Practice®: Evidence-Based Interventions for the Management of Oral Mucositis. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(1), pp.141-152.
29. Mallick, S., Benson, R. and Rath, G., 2015. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(9), pp.2285-2293.
30. Svanberg, A., Birgegård, G. and Öhrn, K., 2007. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy—a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 15(10), pp.1155-1161.
31. Santos, T. (2013). *Uso da crioterapia como tratamento profilático da mucosite em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: revisão da literatura*(Mestre, Graduado).
32. Blijlevens, N., de Chateau, M., Krivan, G., Rabitsch, W., Szomor, A., & Pytlik, R. et al. (2012). In a high-dose melphalan setting, palifermin compared with placebo had no effect on oral mucositis or related patient's burden. *Bone Marrow Transplantation*, 48(7), 966-971. doi: 10.1038/bmt.2012.257
33. Sasada, I., Munerato, M., & Gregianin, L. (2014). Mucosite oral em crianças com câncer - revisão de literatura. *Revista Da Faculdade De Odontologia - UPF*, 18(3). doi: 10.5335/rfo.v18i3.3338
34. Spielberger, R., Stiff, P., Bensinger, W., Gentile, T., Weisdorf, D., & Kewalramani, T. et al. (2004). Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers. *New England Journal Of Medicine*, 351(25), 2590-2598. doi: 10.1056/nejmoa040125

35. Albuquerque, I., & Camargo, T. (2007). Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Revista Brasileira De Cancerologia*, (53), 195-209.
36. Mizutani, K., Musya, Y., Wakae, K., Kobayashi, T., Tobe, M., Taira, K., & Harada, T. (2004). A Clinical Study on Serum Prostaglandin E2 with Low-Level Laser Therapy. *Photomedicine And Laser Surgery*, 22(6), 537-539. doi: 10.1089/pho.2004.22.537
37. Wright, J., McKenzie, M., DeAngelis, C., Foroudi, F., Paul, N., & Rajaraman, M. et al. (2003). Radiation Induced Mucositis: Co-ordinating a Research Agenda. *Clinical Oncology*, 15(8), 473-477. doi: 10.1016/j.clon.2003.07.002
38. Schirmer, E., Ferrari, A., & Trindade, L. (2012). Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. *Revista Dor*, 13(2), 141-146. doi: 10.1590/s1806-00132012000200009
39. Correa, P., & Shibuya, E. (2007). Administração da terapia nutricional em cuidados paliativos. *Rev Bras Cancerol*, 53, 317-23.
40. Carvalho, P., & Pereira Junior, A. (2009). Avaliação da dor causada pela mucosite oral em pacientes oncológicos. *Rev Dor*, (10), 47-50.
41. Turhal, N., Erdal, S., & Karacay, S. (2000). Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. *Supportive Care In Cancer*, 8(1), 55-58. doi: 10.1007/s005209900076
42. Magalhães, M., Candido, A., & Araújo, N. (2002). Seqüelas bucais do tratamento radioterápico em cabeça e pescoço: protocolo de prevenção e tratamento. *RPG Rev Pós Grad.*, (9), 7-11.
43. Biswal, B. (2008). Current trends in the management of oral mucositis related to cancer treatment. *Malays J Med Sci*, (15), 4-13.
44. Cleverson, P., Laurindo Moacir, S., Eduardo Cilio, M., Roberta Targa Stramandinoli, Z., & Juliana Lucena, S. (2014). Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare

to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. *Brazilian Oral Research*, 28(1), 1-7. doi: 10.1590/1807-3107bor-2014.vol28.0050

45. Tsujimoto, T., Yamamoto, Y., Wasa, M., Takenaka, Y., Nakahara, S., & Takagi, t. et al. (2014). L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncology Reports*, 33(1), 33-39. doi: 10.3892/or.2014.3564

46. Miranda, M., & Souza, D. (2015). Glutamina na Prevenção e Tratamento da Mucosite em Pacientes Adultos Oncológicos: uma Revisão Sistemática da Literatura. *Revista Brasileira De Cancerologia*, 61(3), 277-285. doi: 10.32635/2176-9745.rbc.2015v61n3.521

47. Algara, M., Rodríguez, N., Viñals, P., Lacruz, M., Foro, P., & Reig, A. et al. (2007). Prevention of Radiochemotherapy-Induced Esophagitis With Glutamine: Results of a Pilot Study. *International Journal Of Radiation Oncology*Biophysics*, 69(2), 342-349. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.041

48. Saha, A., Azam, M., Mukherjee, A., Sur, P., & Chattopadhyay, S. (2014). Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian Journal Of Cancer*, 3(1), 8- 12. doi: 10.4103/2278-330x.126501

49. Herculano, A., Gaetti-Jardim, E., Aurélio, D., Silva, G., Oliveira, J., Pelissaro, G., & Mendonça, J. (2018). Use of topical glutamine as an adjuvant for the treatment of oral ulcers. *Revista Brasileira De Terapia Intensiva*, 30(3). doi: 10.5935/0103-507x.20180047

50. Saha, A., Azam, M., Mukherjee, A., Sur, P., & Chattopadhyay, S. (2014). Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian Journal Of Cancer*, 3(1), 8. doi: 10.4103/2278-330x.126501

51. Miranda, M., & Souza, D. (2015). Glutamina na Prevenção e Tratamento da Mucosite em Pacientes Adultos Oncológicos: uma Revisão Sistemática da Literatura. *Revista Brasileira De Cancerologia*, 61(3), 277-285. doi: 10.32635/2176-9745.rbc.2015v61n3.521

52. Epstein, J., Stevenson-Moore, P., Jackson, S., Mohamed, J., & Spinelli, J. (2002). Prevention of Oral Mucositis in Radiation Therapy: A Controlled Study with Benzydamine Hydrochloride Rinse. *Medical Dosimetry*, *14*(4), 294. doi: 10.1016/0958-3947(89)90020-4
53. Araújo, P., & Costa, R. (2019). Benzidamina regride mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática. *Rev Saúde*, (13), 28.
54. Scully, C., & Sonis, S. (2006). Mucosal diseases series. *Oral Diseases*, (12), 229-241.
55. KAZEMIAN, A., KAMIAN, S., AGHILI, M., HASHEMI, F., & HADDAD, P. (2009). Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *European Journal Of Cancer Care*, *18*(2), 174-178. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00943.x
56. Lalla, R., Schubert, M., Bensadoun, R., & Keefe, D. (2006). Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Supportive Care In Cancer*, *14*(6), 558-565. doi: 10.1007/s00520-006-0050-9
57. Kumar, P. (2009). Radiation induced oral mucositis. *Indian Journal Of Palliative*, (15(2), 95-102. Retrieved from <http://10.4103/0973-1075.58452>
58. Vieira, A., & Lopes, F. (2006). Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, *5*(3). doi: 10.9771/cmbio.v5i3.4135
59. Nicolatou-Galitis, O., Sarri, T., Bowen, J., Di Palma, M., Kouloulis, V., & Niscola, P. et al. (2012). Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care In Cancer*, *21*(1), 357-364. doi: 10.1007/s00520-012-1613-6
60. Bensadoun, R., Schubert, M., Lalla, R., & Keefe, D. (2006). Amifostine in the management of radiation-induced and chemo-induced mucositis. *Supportive Care In Cancer*, *14*(6), 566-572. doi: 10.1007/s00520-006-0047-4

61. Worthington, H., Clarkson, J. and Bryan, G., 2010. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*, (12), CD000978.
62. Oronsky, B., Goyal, S., Kim, M., Cabrales, P., Lybeck, M., Caroen, S., Oronsky, N., Burbano, E., Carter, C. and Oronsky, A., 2018. A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Translational Oncology*, 11(3), pp.771-778.
63. Souza, C., Vigorito, A., Aranha, F., Oliveira, G., Eid, K. and Ruiz, M., 2000. Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti neoplásica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 22(2).
64. Junior, J. and Raitz, R., 2006. Uso de colutórios na prevenção e tratamento da mucosite oral. *Rev Brasileira de Ciências da Saúde*, (8), 6-11.
65. Majdaeen, M., Babaei, M. and Rahimi, A., 2015. Sodium Bicarbonate Containing Mouthwash for Preventing Radiotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients With Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Reports of Radiotherapy and Oncology*, 2(2).
66. Farah, C., McIntosh, L. and McCollough, M., 2009. Mouthwashes. *Aus Prescrib*, (32 (6)), pp.162-4.
67. McCullough, R., 2013. High-potency sucralfate prevents and rapidly reverses chemoradiation mucositis in a patient with stage 4b head and neck cancer. *World Journal of Translational Medicine*, 2(2), p.13.
68. Emami, H. and Jalilian, M., 2008. The role of sucralfate oral suspension in prevention of radiation induced mucositis. *Journal of research in medical sciences*, 13(6), 331-335.
69. Saunders, D., Epstein, J., Elad, S., Allemano, J., Bossi, P., van de Wetering, M., Rao, N., Potting, C., Cheng, K., Freidank, A., Brennan, M., Bowen, J., Dennis, K. and Lalla, R., 2014. Erratum to: Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 23(2), pp.601-602.

70. Etiz, D., Erkal, H., Serin, M., Küçük, B., Heparı, A., Elhan, A., Tulunay, Ö. and Çakmak, A., 2000. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncology*, 36(1), pp.116-120.
71. Sonis S.T. (2012) A Comparison and Assessment of Scoring Scales for Mucositis. In: Oral Mucositis. Springer Healthcare, Tarporley. https://doi.org/10.1007/978-1-907673-46-7_6
72. Curra, M., 2016. *Análise De Fatores De Risco Associados À Mucosite Bucal Em Pacientes Submetidos A Transplante De Células Progenitoras Hematopoiéticas E Em Pacientes Oncológicos Pediátricos..* Doutor, Graduado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
73. Campos, M., Campos, C., Aarestrup, F. and Aarestrup, B., 2014. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Molecular and Clinical Oncology*, 2(3), pp.337-340.
74. Van Sebille, Y., Stansborough, R., Wardill, H., Bateman, E., Gibson, R. and Keefe, D., 2015. Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. *Current Oncology Reports*, 17(11) :50. doi: 10.1007/s11912-015-0474-9.
75. Münstedt, K. and Männle, H., 2019. Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment. *Molecules*, 24(17), p.3023.
76. Riley, P., Glenny, A., Worthington, H., Littlewood, A., Clarkson, J. and McCabe, M., 2015. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,.
77. Khanal, B., Baliga, M. and Uppal, N., 2010. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(12), pp.1181-1185.

78. Chaitanya, N., 2017. Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral Mucositis Induced by Cancer Chemo/Radiotherapy- A Meta-analysis. *Journal of clinical and diagnostic research*, 11(5), pp 06–09.
79. Spezzia, S., 2015. Mucosite Oral. *J Oral Invest*, 4(1), pp.14-18.
80. Prasad, K., 2004. Rationale for Using High-Dose Multiple Dietary Antioxidants as an Adjunct to Radiation Therapy and Chemotherapy. *The Journal of Nutrition*, 134(11), pp.3182S-3183S.
81. Block, K., Koch, A., Mead, M., Tothy, P., Newman, R. and Gyllenhaal, C., 2008. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *International Journal of Cancer*, 123(6), pp.1227-1239.
82. Azizi, A., Alirezaei, S., Pedram, P. and R Mafi, A., 2015. Efficacy of Topical and Systemic Vitamin E in Preventing Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. *Reports of Radiotherapy and Oncology*, 2(1): e796. doi: 10.5812/rro.2(1)2015.796.
83. Pinto, A., Misorelli, J. and Montelli, R., 2010. Mucosite no paciente em tratamento de câncer. *Science in Health*, 1(3), pp.145-60.
84. Albuquerque, I. and Camargo, T., 2007. . Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Rev Brasileira de Cancerologia*, 53(2), pp.195- 209.
85. Wohlschlaeger, A., 2004. Prevention and Treatment of Mucositis: A Guide for Nurses. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 21(5), pp.281-287.
86. Clarkson, J., Worthington, H. and Eden, O., 2005. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *The Cochrane Library*, (2).

87. Pereira, M. and Ferreira, E., 2009. Utilização de Terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucoite oral: revisão de literatura. *Rev Brasileira de Cancerologia*, 55(1), pp.59-68.
88. Monteiro, L., 2020. Mucosite oral Induzida por radioterapia e quimioterapia. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia MaxiloFacial*, 43(3), pp. 153-164.
89. LeVeque, F., Parzuchowski, J., Farinacci, G., Redding, S., Rodu, B., Johnson, J., Ferretti, G., Eisenberg, P. and Zimmer, M., 1992. Clinical evaluation of MGI 209, an anesthetic, film-forming agent for relief from painful oral ulcers associated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 10(12), pp.1963-1968.
90. Scully, C., Epstein, J. and Sonis, S., 2004. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head & Neck*, 26(1), pp.77-84.
91. Vera-Llonch, M., Oster, G., Hagiwara, M., & Sonis, S. (2006). Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*, 106(2), 329-336. doi: 10.1002/cncr.21622
92. Silwa, K., Woodiwiss, A., & Kone, V. (2004). Therapy of ischemic cardiomyopathy with the immunomodulating agent pentoxifylline: results of a randomized study. *ACC Current Journal Review*, 13(5), 48. doi: 10.1016/j.accreview.2004.04.026
93. Moura, J. (2006). Modelo experimental de mucosite oral induzida por radioterapia de megavoltagem papel protetor da pentoxifilina. *Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina, Fortaleza*. 106 f.

