

**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMINAS
CURSO DE ODONTOLOGIA**

MIRIÃ DE ANDRADE CELESTINO

**PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM
NEOPLASIAS MALIGNAS DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

MURIAÉ

2022

MIRIÃ DE ANDRADE CELESTINO

**PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM
NEOPLASIAS MALIGNAS DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Odontologia, do Centro Universitário
FAMINAS.

Orientadora: Prof^a. Ms. Michelle Inês e
Silva.

MURIAÉ

2022

C392p Celestino, Miriã de Andrade

Prevenção da mucosite oral em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço: uma revisão da literatura. / Miriã de Andrade Celestino. Muriaé: FAMINAS, 2022.

30p.

Orientadora: Prof^a. Ms. Michelle Inês e Silva.

Monografia (Curso de Graduação em Odontologia)

1. Mucosite oral 2. Neoplasias malignas de cabeça e pescoço 3. Benzidamina 4. Fotobiomodulação 5. Crioterapia Oral. I. Celestino, Miriã de Andrade II. Prevenção da mucosite oral em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço: uma revisão da literatura.

CDD 617.5207.

TERMO DE APROVAÇÃO
MIRIÃ DE ANDRADE CELESTINO

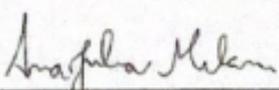
**PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM NEOPLASIAS
MALIGNAS DE CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Odontologia, do Centro Universitário FAMINAS.

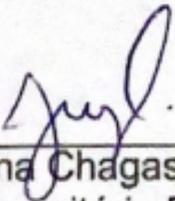
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof^ª. Ms. Michelle Inês e Silva – Orientadora



Prof^ª. Ms. Ana Júlia Milani
Centro Universitário FAMINAS



Prof^ª. Esp. Juliana Chagas Pereira Costa
Centro Universitário FAMINAS

NOTA: 100

Muriaé, 13 de junho de 2022

Dedico este trabalho a Deus, por me capacitar e me permitir concluir mais uma etapa da minha vida, e à minha família, por acreditar em mim e nunca medir esforços para que eu realizasse meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela sua infinita graça, bondade e amor que me sustentam em todas as etapas da minha vida.

À minha família, por sempre estar ao meu lado e não medir esforços para a realização dos meus sonhos.

À professora Michelle Inês, pela inspiração, apoio e orientação durante a graduação.

À Dra. Neliana Salomão e Dra. Adriele Neiva, por despertarem em mim o amor pela estomatologia.

Aos professores, pela inspiração da minha formação profissional.

Aos amigos, pelo apoio e vibração em cada conquista alcançada.

A todos que, com boa intenção, colaboraram para a realização e finalização deste trabalho.

“...Ebenézer! Até aqui o Senhor nos ajudou.”

1 Samuel 7:12

RESUMO

CELESTINO, Miriã de Andrade. **Prevenção da mucosite oral em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço**: uma revisão da literatura. 2022. 30p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia) Centro Universitário FAMINAS.

A mucosite oral é uma complicação do tratamento oncológico que afeta a qualidade de vida dos indivíduos submetidos a ele. A Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Câncer e Sociedade Internacional de Oncologia Oral recomenda a benzidamina, fotobiomodulação e crioterapia oral na prevenção da mucosite oral. Neste sentido, este trabalho objetivou revisar a literatura referente a estas estratégias preventivas e discutir seus benefícios. Para este fim, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados PubMed, Science Direct, SciELO, LILACS e Cochrane Library, incluindo ensaios clínicos randomizados ou não, estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, caso-controle e transversais, dos últimos 5 anos, envolvendo pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia para tratar cânceres de cabeça e pescoço, em quem foram empregados os métodos preventivos da mucosite oral. Estudos que não pertenciam aos critérios de inclusão, sem acesso integral, duplicados, em idiomas diferentes do português ou inglês foram excluídos. Após aplicados os critérios de seleção, foram selecionados 15 artigos. Os métodos preventivos recomendados são simples, de baixo custo e capazes de reduzir a gravidade da mucosite oral. A benzidamina reduz o desconforto oral e o uso de antifúngicos, enquanto a fotobiomodulação possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, impedindo a evolução das lesões. Já a crioterapia oral realiza vasoconstrição na mucosa bucal, reduzindo a concentração do fármaco nos tecidos e, conseqüentemente, o desenvolvimento das úlceras. Os meios preventivos da mucosite oral melhoram a qualidade de vida dos pacientes em terapia oncológica e podem ser combinados a fim de potencializar seus resultados, mantendo o curso do tratamento e reduzindo interrupções ou desistências.

Palavras-chave: Mucosite oral. Neoplasias malignas de cabeça e pescoço. Benzidamina. Fotobiomodulação. Crioterapia Oral.

ABSTRACT

CELESTINO, Miriã de Andrade. **Prevention of oral mucositis in patients with malignant neoplasms of the head and neck: a literature review.** 2022. 30 p. Monograph for the Bachelor in Dentistry. University Center FAMINAS.

Oral mucositis (OM) is a complication of cancer treatment that affects the quality of life of individuals undergoing it. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology recommends benzydamine, photobiomodulation and oral cryotherapy in the prevention of OM. In this sense, this work aims to review the literature regarding these preventive strategies and discuss their benefits. For this purpose, a bibliographic search was performed in PubMed, Science Direct, SciELO, LILACS and Cochrane Library databases, including randomized and non-randomized clinical trials, retrospective and prospective cohort studies, case-control and cross-sectional, from the last 5 years, involving patients undergoing chemotherapy and radiotherapy to treat head and neck cancers, in whom OM preventive methods were used. Studies that did not meet the inclusion criteria, without full access, duplicates, in languages other than Portuguese or English were excluded. After applying the selection criteria, 15 articles were selected. The recommended preventive methods are simple, inexpensive and capable of reducing the severity of OM. Benzydamine reduces oral discomfort and the use of antifungal agents, while photobiomodulation has analgesic and anti-inflammatory properties, preventing the evolution of lesions. Oral cryotherapy, on the other hand, performs vasoconstriction in the oral mucosa, reducing the concentration of the drug in the tissues and, consequently, the development of ulcers. The preventive means of OM improve the quality of life of patients undergoing cancer therapy and can be combined in order to maximize their results, maintaining the course of treatment and reducing interruptions or dropouts.

Keywords: Oral mucositis. Malignant neoplasms of the head and neck. Benzydamine. Photobiomodulation. Oral Cryotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.....	17
Quadro 1:	Artigos referentes à terapêutica benzidamina incluídos na revisão discutida da literatura, listados conforme a ordem cronológica de publicação.....	18
Quadro 2:	Artigos referentes à terapêutica fotobiomodulação incluídos na revisão discutida da literatura, listados conforme a ordem cronológica de publicação.....	19
Quadro 3:	Artigos referentes à terapêutica crioterapia oral incluídos na revisão discutida da literatura, listados conforme a ordem cronológica de publicação.....	20

LISTA DE SIGLAS

BZM	Benzidamina
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CO	Crioterapia Oral
FBM	Fotobiomodulação
Gy	Grays
J	Joule
J/cm ²	Joule por centímetro quadrado
MO	Mucosite Oral
mW	Megawatts
nm	Nanômetro
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
S	Segundo

LISTA DE ACRÔNIMOS

CEC	Carcinoma Espinocelular
MASCC/ISOO	Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Câncer e Sociedade Internacional de Oncologia Oral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 DESENVOLVIMENTO.....	15
2.1 METODOLOGIA	15
2.2 RESULTADOS.....	16
2.3 REVISÃO DISCUTIDA.....	20
3 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS.....	26
ANEXO A - Classificação da Organização Mundial da Saúde para Mucosite Oral	29
ANEXO B - Diretrizes de Prática Clínica para Mucosite Oral da Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer e Sociedade Internacional de Oncologia Oral.....	30

1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma complicação frequente do tratamento oncológico com radioterapia e quimioterapia, caracterizada por lesões ulceradas, eritematosas e pseudomembranosas na mucosa gastrointestinal, com predileção pelas superfícies não queratinizadas (LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014; SROUSSI *et al.*, 2017). Estima-se que até 80% das pessoas tratadas com quimioterapia e 100% daquelas submetidas a radioterapia para neoplasias de cabeça e pescoço irão desenvolvê-la (DAUGÉLAITÉ *et al.*, 2019), sendo que a associação de ambas as modalidades pode antecipar, agravar e aumentar a duração das lesões (SUNAGA *et al.*, 2021), afetando significativamente a qualidade de vida destes indivíduos.

Embora a forma de desenvolvimento da MO dependa do protocolo de tratamento aplicado, tal como dos fatores predisponentes referentes aos pacientes, geralmente as lesões são dolorosas, provocam disgeusia, perda de peso e, eventualmente, é necessário o uso de sonda nasoenteral para adequada nutrição, devido a disfagia provocada (SUNAGA *et al.*, 2021). Outras consequências debilitantes consistem na predisposição ao desenvolvimento de infecções locais e sistêmicas, além da interrupção da terapia antineoplásica em graus avançados das lesões de mucosite oral, o que afeta de forma prejudicial o prognóstico da doença (SROUSSI *et al.*, 2017; DAUGÉLAITÉ *et al.*, 2019). A fim de otimizar a avaliação da MO, a Organização Mundial da Saúde classificou as lesões de acordo com as suas características de apresentação e a capacidade funcional do trato gastrointestinal (Anexo A).

Considerando a debilidade provocada pela MO, diversos estudos têm se concentrado em estabelecer métodos eficazes para a sua prevenção e tratamento. Higienização bucal, anti-inflamatórios, fotobiomodulação, crioterapia, antimicrobianos, agentes de revestimento, anestésicos, analgésicos, fatores de crescimento e agentes naturais são algumas abordagens discutidas na literatura que podem ser aplicadas de forma isolada ou combinada no manejo das lesões (ELAD *et al.*, 2020). Apesar da ampla discussão sobre o melhor recurso a ser empregado nos casos de MO, o principal objetivo clínico deve ser reduzir as suas manifestações clínicas, ou pelo menos prevenir a sua piora, além de impedir o desenvolvimento de

outras patologias associadas, como a candidíase oral e a herpes simples (LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014; SROUSSI *et al.*, 2017).

No intuito de melhorar a atenção aos pacientes oncológicos, a Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Câncer e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) desenvolveram diretrizes atuais para o manejo da MO baseadas em evidências científicas e classificadas em recomendação, sugestão ou nenhuma diretriz possível (ELAD *et al.*, 2020). A benzidamina, fotobiomodulação e crioterapia oral foram recomendadas pelo grupo na prevenção da MO em diferentes situações, considerando a aplicação individualizada dos recursos de acordo com o quadro clínico do paciente bem como a predileção do mesmo (Anexo B).

Neste sentido, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura referente as estratégias de prevenção da MO recomendadas pela MASCC/ISOO para pacientes submetidos a terapia antineoplásica com quimioterapia e/ou radioterapia para tratamento de cânceres de cabeça e pescoço, com o intuito de discutir os benefícios da benzidamina, fotobiomodulação e crioterapia quando usadas na prevenção dessas lesões. Sendo assim, pretende-se contribuir para o maior entendimento sobre o manejo da MO na odontologia bem como a melhora na qualidade de vida dos pacientes quando submetidos aos métodos preventivos estudados.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados PubMed e Science Direct com as seguintes estratégias:

- (((Cryotherapy) AND (Prevention)) AND (Oral Mucositis)) AND (5-Fluorouracil)) AND (Head and Neck Neoplasms);
- (((Therapy, Photobiomodulation) AND (Prevention)) AND (Oral Mucositis)) AND (Radiotherapy)) AND (Chemotherapy)) AND (Head and Neck Neoplasms);
- (((Benzydamine) AND (prevention)) AND (oral mucositis)) AND (radiotherapy)) AND (head and neck neoplasms).

Nesta primeira busca, optou-se por realizar as estratégias separadamente devido às diferentes situações em que se recomenda as terapêuticas preventivas da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço: crioterapia para pacientes submetidos a quimioterapia com 5-Fluorouracil; fotobiomodulação em casos de quimioterapia e radioterapia; e benzydamina quando fora realizada radioterapia.

Uma busca manual foi realizada nas plataformas já mencionadas, além das bases de dados SciELO, LILACS e Cochrane Library, com o intuito de complementar a primeira busca. Para este fim, utilizou-se separadamente as estratégias “cryotherapy and 5-fluorouracil and oral mucositis” e “benzydamine and oral mucositis and radiotherapy”.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos de pesquisa do tipo ensaios clínicos randomizados ou não, estudos de coorte retrospectivos e prospectivos, caso-controle e transversais, publicados nos últimos 5 anos, envolvendo pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia, de forma isolada ou combinada, para tratamento de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, em quem foram empregados um ou mais métodos preventivos recomendados pela MASCC/ISOO para prevenir a mucosite oral induzida, sendo estes: benzydamina, fotobiomodulação e crioterapia. Estudos que não pertenciam aos critérios de inclusão já mencionados,

sem acesso integral, duplicados, em idiomas diferentes do português ou inglês foram excluídos deste trabalho.

2.2 RESULTADOS

Após a primeira busca realizada com as palavras-chave já descritas nas bases de dados PubMed e Science Direct, foram identificados 158 trabalhos. Em seguida, aplicou-se o filtro “5 years old”, resultando em 56 trabalhos, dos quais 43 foram excluídos baseado na leitura dos seus títulos e resumos, por não se adequarem aos critérios de inclusão estabelecidos. Além disso, 1 duplicata foi removida, restando 12 artigos selecionados após a leitura integral dos mesmos (Figura 1). Nas mesmas bases de dados referidas, além das plataformas SciELO, LILACS e Cochrane Library, a busca manual resultou em 587 trabalhos, dos quais 170 permaneceram após a aplicação do filtro “5 years old”. Dentre os que restaram, 1 trabalho sem acesso integral e 7 duplicatas foram excluídos. Após leitura integral dos trabalhos que permaneceram, 159 não pertenciam aos critérios de inclusão, restando 3 artigos que foram selecionados (Figura 1). Foram incluídos 15 artigos nessa revisão mediante as estratégias de busca, sendo que os dados de relevância dos mesmos foram posteriormente distribuídos nos quadros 1,2 e 3.

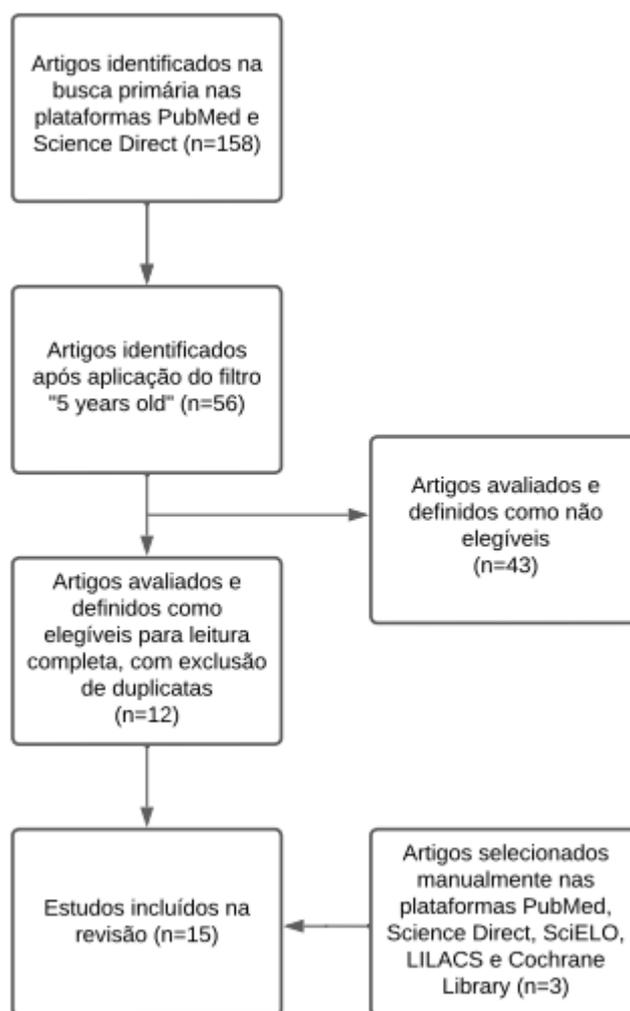


Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.
Fonte: autoria própria.

Autor/ano	Título	Objetivo	Conclusão
RASTOGI et al., 2017	Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy.	Avaliar o papel da BZM para doses de radiação mais altas (>50 Gy) com ou sem QT.	A BZM e a solução salina reduziram as taxas de MO, alimentação por sonda de Ryle, suplementação intravenosa e hospitalização em pacientes com CCP tratados com doses de radiação entre 50-70 Gy.
CHITAPANARUX et al., 2018	Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis.	Avaliar a eficácia do bochecho com BZM na diminuição da gravidade da MO em pacientes com CCP que recebem QT-RT com doses médias de radiação de pelo menos 60 Gy; comparar a dor entre o grupo BZM e o grupo bicarbonato de sódio.	O bochecho profilático com BZM para pacientes submetidos à RT e QT foi superior ao bochecho com bicarbonato de sódio para aliviar a gravidade da MO e na tendência de redução da necessidade de uso de antifúngicos orais.
KAKOEI et al., 2018	Comparison the Pain Relief of Amitriptyline Mouthwash with Benzydamine in Oral Mucositis.	Comparar o bochecho com amitriptilina pela técnica de liberação lenta com a BZM para aliviar a dor nas lesões orais por períodos mais longos durante o período de cicatrização.	O uso de bochechos com amitriptilina tem efeitos anestésicos locais na mucosa oral e a diminuição da intensidade da dor com eles foi maior do que com a BZM.
SHAH et al., 2020	Effectiveness of curcumin mouthwash on radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A triple-blind, pilot randomised controlled trial.	Comparar a eficácia e segurança de 0,1% de curcumina e 0,15% de bochechos de BZM em MO radioinduzida em pacientes com CCP.	Os colutórios não preveniram completamente a MO, mas reduziram os sinais e preveniram a ocorrência da sua forma grave, além de serem igualmente seguros e bem tolerados pelos pacientes. O uso de 0,1% de bochechos de curcumina retardou o aparecimento de MO e é tão eficaz e seguro quanto a BZM.
AMERI et al., 2021	Effect of Honey-Lemon Spray Versus Benzydamine Hydrochloride Spray on Radiation-Induced Acute Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients: A Pilot, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Clinical Trial.	Examinar os efeitos do spray de mel-limão em comparação com a BZM na prevenção da MO induzida por RT em pacientes com CCP.	A semelhança dos efeitos do spray de mel-limão e BZM na frequência, pontuação média de MO e qualidade de vida de pacientes com CCP pode levar à introdução de um produto natural como uma alternativa econômica e mais disponível.

Quadro 1 - Artigos referentes à terapêutica benzidamina incluídos na revisão discutida da literatura, listados conforme a ordem cronológica de publicação. Abreviações: BZM, benzidamina; Gy, grays; QT, quimioterapia; MO, mucosite oral; CCP, câncer de cabeça e pescoço; RT, radioterapia.

Fonte: autoria própria.

Autor/ano	Título	Objetivo	Conclusão
ANTUNES et al., 2017	Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis.	Avaliar se o uso do laser de baixa potência para prevenir a MO, reduzindo a morbidade, interfere na resposta ao tratamento oncológico, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de doença e sobrevida global dos pacientes.	O laser de baixa potência teve um impacto positivo na resposta ao tratamento do câncer e na sobrevida livre de doença.
BRANDAO et al., 2018	Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses.	Analisar as características clínico-patológicas, tratamento e resultados de sobrevida em pacientes com carcinoma espinocelular (CEC) oral localmente avançado tratados com RT, com ou sem QT que usaram a FBM para prevenir MO.	A FBM não afetou a incidência de controle local-regional ou distante e a sobrevida em pacientes com CEC em comparação com intervenções convencionais isoladas.
CARVALHO et al., 2020	Three photobiomodulation protocols in the prevention/treatment of radiotherapy-induced oral mucositis.	Comparar protocolos de FBM para determinar o ideal para biomodulação de MO induzida por RT.	A FBM com 660nm, 15mW, 3.8J/cm ² apresentou melhor capacidade de retardar a MO grau II e menores escores de dor. O protocolo com 660 nm, 25 mW, 6.3 J/cm ² foi semelhante a modalidade com 660 nm, 15 mW, 3.8 J/cm ² , 0.2 J para o manejo da MO induzida por RT.
DANTAS et al., 2020	Evaluation of preventive laser photobiomodulation in patients with head and neck cancer undergoing radiochemotherapy: Laser in patients with head and neck cancer.	Desenvolver um protocolo para prevenção de MO por FBM e avaliar sua eficácia na prevenção e redução da ocorrência e/ou gravidade de MO, hipofunção salivar e dor induzida por RT, com ou sem QT associada, em pacientes com CCP.	A FBM não foi eficaz para a prevenção MO, estimulação salivar, ou controle da dor em pacientes com CCP submetidos a RT-QT. A hipossalivação foi diagnosticada inicialmente na radiação e a MO, mais tarde. O desenvolvimento da MO não diferiu significativamente com o uso do laser, mas a gravidade das lesões foi reduzida nos pacientes que realizaram o seu uso.
GENOT-KLASTERSKY et al., 2020	Retrospective evaluation of the safety of low-level laser therapy/photobiomodulation in patients with head/neck cancer.	Analisar pacientes com CCP submetidos à RT e tratados com FBM, comparando com aqueles tratados sem FBM, a fim de observar o resultado da terapia do câncer durante um período de seguimento.	Não há evidências sobre a influência negativa da FBM para MO induzida pelo tratamento oncológico na sobrevida global, tempo para recorrência local e sobrevida livre de doença de pacientes com CCP.
MORAIS et al., 2020	A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol.	Descrever a ocorrência e gravidade de complicações bucais, número de interrupções de RT e qualidade de vida em uma população de pacientes com CCP recebendo higiene bucal preventiva e FBM.	A FBM associada a higiene bucal preventiva resultou em um controle satisfatório dos efeitos adversos orais, redução dos impactos na qualidade de vida e interrupção do regime de RT devido à MO grave.
MARQUES et al., 2020	Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer.	Avaliar o efeito da FBM, isolada ou combinado com terapia fotodinâmica, no tratamento da MO.	Os achados descritos fornecem evidências científicas adicionais da eficácia da fotobiomodulação contra a MO.
COSTA et al., 2021	Adherence of head and neck cancer patients to laser photobiomodulation in a public health service: Pilot study.	Avaliar a adesão dos pacientes com CCP que realizaram o tratamento oncológico à FBM preventiva e/ou curativa em um serviço público de saúde; descobrir as principais causas da não adesão à FBM e da ocorrência de MO na população estudada.	A adesão de pacientes ao protocolo curativo e/ou preventivo de FBM foi moderada e o desenvolvimento do pior grau de MO esteve relacionado à assiduidade dos indivíduos às sessões agendadas. Os principais motivos para as faltas foram os problemas técnicos no serviço de RT, falta de paciência para aguardar atendimento e efeitos colaterais do tratamento oncológico.

Quadro 2 - Artigos referentes à terapêutica fotobiomodulação incluídos na revisão discutida da literatura, listados conforme a ordem cronológica de publicação. Abreviações: MO, mucosite oral; CEC, carcinoma espinocelular; RT, radioterapia; QT, quimioterapia; FBM, fotobiomodulação; CCP, câncer de cabeça e pescoço; nm, nanômetro; mW, megawatts; J/cm², joule por centímetro quadrado; S, Segundo; J, joule.

Fonte: autoria própria.

Autor/ano	Título	Objetivo	Conclusão
OKAMOTO et al., 2019	Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer.	Investigar a eficácia da CO para prevenir ou melhorar os efeitos adversos da MO causados pela terapia com docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil.	A CO pode ser uma abordagem profilática útil para MO induzida por QT em pacientes com câncer de esôfago.
RODRIGUES et al., 2020	Efeito da crioterapia na prevenção de mucosite associada ao uso de 5-fluorouracil.	Verificar o efeito da CO comparada ao protocolo de higiene oral com soro fisiológico na redução da incidência e severidade da MO em pacientes em uso de 5-fluorouracil em <i>bolus</i> .	A CO mostrou-se efetiva intragrupo quando comparada a higiene oral com solução salina e pode ajudar na redução da ocorrência e severidade da MO. Os resultados deste estudo apoiam o uso da terapêutica de forma preventiva que é econômica e tem poucos efeitos colaterais.

Quadro 3 - Artigos referentes à terapêutica crioterapia oral incluídos na revisão discutida da literatura, listados conforme a ordem cronológica de publicação. Abreviações: CO, crioterapia oral; MO, mucosite oral; QT, quimioterapia.

Fonte: autoria própria.

2.3 REVISÃO DISCUTIDA

A mucosite oral é um efeito colateral importante e frequente durante o tratamento oncológico que afeta negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Dor, disfagia, favorecimento do risco de infecção e sangramento e aumento dos custos do tratamento são relatos frequentes na literatura e capazes de modificar o prognóstico da doença à medida que interferem no curso da terapêutica (OKAMOTO *et al.*, 2019; RODRIGUES *et al.*, 2020). Ainda que em doses baixas de radioterapia e quimioterapia, a MO pode surgir e evoluir de acordo com a dose, duração e associação das terapias (CHITAPANARUX *et al.*, 2018; SHAH *et al.*, 2020).

Em virtude da debilidade e frequência em que ocorrem as lesões de MO é necessário um manejo eficaz desta condição a fim de manter a saúde sistêmica do paciente durante o tratamento antineoplásico e permitir que o mesmo seja realizado de forma satisfatória (OKAMOTO *et al.*, 2019). Para doses moderadas de radiação, <50 Grays (Gy), o bochecho com o enxaguante bucal benzidamina tem sido recomendado na profilaxia da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço (ELAD *et al.*, 2020). No entanto, ainda que a recomendação do uso deste anti-inflamatório seja para doses moderadas de radiação, a aplicação do produto para doses elevadas também vem apresentando resultados satisfatórios (CHITAPANARUX *et al.*, 2018; RASTOGI *et al.*, 2017).

Em um estudo com pacientes que receberam quimioterapia à base de platina e radioterapia com dose mínima de 60Gy houve redução da gravidade da MO e da necessidade de antifúngicos, devido as propriedades antisséptica,

antimicrobiana e antifúngica da benzidamina (CHITAPANARUX *et al.*, 2018). Outro trabalho com indivíduos irradiados com $\geq 60\text{Gy}$ mostrou que a nutrição nasoenteral, suplementação endovenosa e hospitalização foram reduzidas, uma vez que a alimentação foi melhorada e a suscetibilidade às infecções locais e sistêmicas diminuída (RASTOGI *et al.*, 2017). Para pacientes recebendo dose $>30\text{Gy}$, o medicamento foi capaz de amenizar o desconforto oral em até 50% após um intervalo de 60 minutos (KAKOEI *et al.*, 2018). Entretanto, o manejo da dor pela benzidamina tem sido questionado em virtude de boa parte dos indivíduos ainda necessitarem do uso de analgésicos opioides (CHITAPANARUX *et al.*, 2018).

Ainda que a literatura apresente os diversos benefícios da benzidamina, novas alternativas de prevenção mais eficazes têm sido discutidas, como o spray de mel e limão, capaz de reduzir o risco de ocorrência da MO duas vezes mais que o spray de benzidamina, quando aplicado em pacientes recebendo pelo menos 50Gy de radiação (AMERI *et al.*, 2021). No entanto, neste estudo a apresentação comercial do anti-inflamatório em spray difere da recomendação na forma de enxaguante bucal sugerida por ELAD *et al.* (2020). Outra alternativa proposta é a amitriptilina, um antidepressivo que reduz a intensidade da dor de forma superior e mais duradoura do que a benzidamina (KAKOEI *et al.*, 2018). No estudo de SHAH *et al.* (2020), o enxaguante bucal com curcumina reduziu a gravidade das lesões de forma semelhante a benzidamina em pacientes irradiados com 60-70Gy, mas o primeiro resultou em um risco de início da MO radioinduzida 50% menor e um atraso de duas semanas no desenvolvimento das lesões.

A fotobiomodulação intraoral com laser de baixa potência também é uma opção preventiva da MO. Em adultos com neoplasias de cabeça e pescoço, pode ser empregada em pacientes submetidos a radioterapia isolada ou em conjunto com a quimioterapia (ELAD *et al.*, 2020). Ainda que seja simples e de baixo custo, a adesão dos indivíduos a este protocolo permanece moderada, sendo que os principais motivos são problemas técnicos no serviço da radioterapia, impaciência no aguardo do atendimento odontológico e complicações sistêmicas decorrentes do tratamento antineoplásico (COSTA *et al.*, 2021).

A terapia com luz apresenta propriedades analgésicas e anti-inflamatórias responsáveis pelo alívio da sintomatologia da MO à medida que aumenta a produção celular de adenosina trifosfato, resultando na proliferação de fibroblastos e na síntese de colágeno e, desta forma, estimulando a cicatrização tecidual

(MARQUES *et al.*, 2020). Contudo, no estudo de DANTAS *et al.* (2020), a fotobiomodulação não foi capaz de aliviar a dor dos pacientes, apesar de a gravidade da MO ter sido reduzida e nenhum indivíduo do grupo de estudo evoluir para o grau 4 da lesão, além de não haver necessidade de nutrição parenteral ou interrupção do tratamento oncológico.

O efeito bioestimulador do laser de baixa potência tem recebido questionamentos no que diz respeito a possibilidade de transformação maligna ou proliferação de células tumorais. No entanto, não foi identificada uma relação entre a fotobiomodulação e o aumento de recorrências locorregionais, metástases a distância e novos tumores primários, assim como também não foi identificado um aumento da taxa de sobrevida global ou sobrevida livre de doença (BRANDÃO *et al.*, 2018; GENOT-KLASTERSKY *et al.*, 2020). Por outro lado, o estudo de ANTUNES *et al.* (2017) mostrou um aumento da sobrevida livre de doença e uma tendência de melhor sobrevida global em pacientes tratados com a laserterapia, uma vez que responderam melhor a quimiorradioterapia, com menor taxa de eventos adversos capaz de interferir no curso e resposta ao tratamento.

A fim de potencializar os benefícios da fotobiomodulação, diferentes estratégias podem ser associadas ao laser de baixa potência. A terapia fotodinâmica é uma técnica antimicrobiana que pode ser utilizada associada à fotobiomodulação no intuito de acelerar a cicatrização da MO, como mostra o estudo de MARQUES *et al.* (2020). Ao avaliar 56 pacientes submetidos à fotobiomodulação, sozinha ou associada com a terapia fotodinâmica, houve redução da gravidade das lesões em ambas as formas. No entanto, a associação das técnicas resolveu as úlceras em 11 dias, enquanto a fotobiomodulação isolada, em 15. Esta cicatrização mais rápida com terapia fotodinâmica é justificada pela seletividade antimicrobiana dos agentes fotossensibilizantes, mediada pela produção de radicais livres que danificam as células dos patógenos.

Ainda no sentido de manter a cavidade oral com uma quantidade mínima de microrganismos e impedir a progressão da MO, a manutenção da higiene em associação com a fotobiomodulação tem uma influência positiva no curso do tratamento. Um estudo observacional realizou esta estratégia com 61 pacientes e os resultados revelaram que mais de 90% dos participantes completaram o tratamento com qualidade de vida aceitável e baixa incidência de interrupção da radioterapia devido à sintomatologia. Além disso, ainda que 96,7% dos indivíduos

apresentassem algum grau de MO, houve predomínio do grau 2 e ausência do grau 4, com intensidade média dos sintomas abaixo de 50% e estabilidade durante o tratamento, permitindo que o mesmo fosse concluído de forma adequada (MORAIS *et al.*, 2020).

Os efeitos terapêuticos da fotobiomodulação dependem dos diversos protocolos de aplicação, os quais devem ser adaptados de acordo com a finalidade em que serão empregados. Tempo de exposição, quantidade de energia entregue, comprimento de onda, locais de incidência na boca e número de aplicações são algumas variáveis discutidas na literatura a fim de estabelecer a melhor estratégia de prevenção da MO. Um trabalho duplo-cego e randomizado mostrou que uma aplicação preventiva desde o primeiro dia de radioterapia com 660 nanômetros (nm), 15 megawatts (mW), 3,8 joules por centímetro quadrado (J/cm²), 10 segundos (s) por ponto e 0,2 joules (J) apresenta uma capacidade melhor de retardar a MO grau 2 e menor escore de dor quando comparada a realização do mesmo protocolo de forma curativa em pacientes que já desenvolveram MO grau 2. Da mesma forma, o primeiro método também foi superior a prevenção com 660 nm, 25 mW, 6,3 J/cm², 10 s por ponto 0,3 J desde o primeiro dia de radioterapia (CARVALHO *et al.*, 2020).

A crioterapia oral é outra abordagem recomendada pela MASCC/ISOO para prevenção da MO a partir da sucção de cubos de gelo durante 30 minutos ao longo da infusão em bolus de 5-fluorouracil (ELAD *et al.*, 2020), podendo ser iniciada 5-10 minutos antes do início do tratamento. Devido a simplicidade da técnica e ausência de efeitos adversos, a crioterapia é uma medida profilática de baixo custo e que gera uma boa aceitação pelos pacientes, proporcionando uma melhora na qualidade de vida (OKAMOTO *et al.*, 2019; RODRIGUES *et al.*, 2020).

O resfriamento da mucosa oral suprime a incidência e a gravidade da MO, ainda que empregada nos casos de quimioterapia com docetaxel e cisplatina associados ao fluorouracil. A vasoconstrição provocada pelo contato dos cubos de gelo é responsável por reduzir a concentração do fármaco nos tecidos e, conseqüentemente, o desenvolvimento das úlceras. Porém, vale ressaltar que a própria farmacocinética de alguns quimioterápicos como o 5-fluorouracil favorece a eliminação do mesmo devido a sua meia-vida plasmática curta, principalmente quando administrado em doses em bolus (OKAMOTO *et al.*, 2019; ELAD *et al.*, 2020).

Outro benefício da crioterapia oral consiste na manutenção da saúde geral do paciente durante o tratamento quimioterápico, fator crucial na continuidade da terapêutica e para o bom prognóstico da doença. De acordo com o estudo de OKAMOTO *et al.* (2019), a crioterapia favoreceu uma menor taxa de desnutrição e necessidade de nutrição parenteral à medida que a anorexia e MO grau 3 foram reduzidas pela técnica. Assim, a infusão dos fármacos em doses e períodos corretos permite um tratamento adequado dos tumores, uma vez que os efeitos colaterais da MO são mais brandos, sem necessidade de interrupção ou desistência da quimioterapia pelos pacientes.

3 CONCLUSÃO

O presente estudo conclui que a benzidamina, fotobiomodulação e crioterapia utilizadas como métodos preventivos da mucosite oral são capazes de melhorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia para tratamento de cânceres de cabeça e pescoço. As três estratégias podem ser utilizadas de forma combinada a fim de potencializar seus resultados, os quais reduzem a gravidade da mucosite oral, desconforto oral e taxa de hospitalização devido a menor incidência de infecções sistêmicas ou desnutrição. O cirurgião-dentista pode contribuir na promoção da saúde dos pacientes adotando as terapêuticas apresentadas, com o objetivo de manter o curso do tratamento oncológico de forma adequada, reduzindo as taxas de interrupção ou desistências.

REFERÊNCIAS

AMERI, A. *et al.* Effect of Honey-Lemon Spray Versus Benzydamine Hydrochloride Spray on Radiation-Induced Acute Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients: A Pilot, Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Clinical Trial. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 27, n. 3, p. 255–262, 2021.

ANTUNES, H. S. *et al.* Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 71, p. 11–15, 2017.

BRANDÃO, T. B. *et al.* Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. **Supportive Care in Cancer**, v. 26, p. 2417–2423, 2018.

CARVALHO, P. A. G. *et al.* Three photobiomodulation protocols in the prevention/treatment of radiotherapy-induced oral mucositis. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 31, 2020.

COSTA, J. D. R. *et al.* Adherence of head and neck cancer patients to laser photobiomodulation in a public health service: Pilot study. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 58, p. 102687, 2021.

CHITAPANARUX, I. *et al.* Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. **Supportive Care in Cancer**, v. 26, n. 3, p. 879–886, 2018.

DANTAS, J. B. DE L. *et al.* Evaluation of preventive laser photobiomodulation in patients with head and neck cancer undergoing radiochemotherapy: Laser in patients with head and neck cancer. **Special Care in Dentistry**, v. 40, n. 4, p. 364–373, 2020.

DAUGÉLAITĖ, G. *et al.* Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. **Medicina (Lithuania)**, v. 55, n. 2, p. 1–14, 2019.

ELAD, S. *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 126, n. 19, p. 4423–4431, 2020.

GENOT-KLASTERSKY, M. T. *et al.* Retrospective evaluation of the safety of low-level laser therapy/photobiomodulation in patients with head/neck cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 7, p. 3015–3022, 2020.

KAKOEI, S. *et al.* Comparison the Pain Relief of Amitriptyline Mouthwash with Benzydamine in Oral Mucositis. **Journal of dentistry (Shiraz, Iran)**, v. 19, n. 1, p. 34–40, 2018.

LALLA, R. V.; SAUNDERS, D. P.; PETERSON, D. E. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. **Dental Clinics of North America**, v. 58, n. 2, p. 341–349, 2014.

LALLA, R. V.; SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. **Dental Clinics of North America**, v. 52, n. 1, p. 61–77, 2008.

MARQUES, E. C. P. *et al.* Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. **Photodiagnosis Photodyn Ther.** v. 29: 101621, 2019.

MORAIS, M. O. *et al.* A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 9, p. 4263–4273, 2020.

OKAMOTO, K. *et al.* Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer. **Esophagus**, v. 16, n. 2, p. 207–213, 2019.

SROUSSI, H. Y. *et al.* Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. **Cancer Medicine**, v. 6, n. 12, p. 2918–2931, 2017.

SHAH, S. *et al.* Effectiveness of curcumin mouthwash on radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A triple-blind, pilot randomised controlled trial. **Indian Journal of Dental Research**, v. 31, n. 5, p. 718–727, 2020.

SUNAGA, T. *et al.* The association between cumulative radiation dose and the incidence of severe oral mucositis in head and neck cancers during radiotherapy. **Cancer Reports**, v. 4, n. 2, p. 1–6, 2021.

RASTOGI, M. *et al.* Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 25, n. 5, p. 1439–1443, 2017.

RODRIGUES, A. B. *et al.* Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use of 5-fluorouracil. **Revista latino-americana de enfermagem**, v. 28, p. e3363, 2020.

ANEXO A - Classificação da Organização Mundial da Saúde para Mucosite Oral

Grade 0 = No oral mucositis
Grade 1 = Erythema and Soreness
Grade 2 = Ulcers, able to eat solids
Grade 3 = Ulcers, requires liquid diet (due to mucositis)
Grade 4 = Ulcers, alimentation not possible (due to mucositis)

Fonte: LALLA, R. V.; *et al.*, 2008.

ANEXO B - Diretrizes de Prática Clínica para Mucosite Oral da Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer e Sociedade Internacional de Oncologia Oral

Anti-inflammatory agents	I	<ul style="list-style-type: none"> • The panel recommends <i>benzylamine</i> mouthwash for the prevention of OM in patients with H&N cancer receiving a moderate dose RT (<50 Gy).
	II	<ul style="list-style-type: none"> • The panel suggests the use of <i>benzylamine</i> mouthwash for the prevention of OM in patients with H&N cancer who receive RT-CT.
PBM	I	<ul style="list-style-type: none"> • The panel recommends the use of intraoral <i>PBM</i> therapy using low-level laser therapy for the prevention of OM in adult patients receiving HSCT conditioned with high-dose CT, with or without TBI, using one of the selected protocols listed in Table 2.
	II	<ul style="list-style-type: none"> • The panel recommends the use of intraoral <i>PBM</i> therapy using low-level laser therapy for prevention of OM in adults receiving RT to the H&N (without CT) (Table 2); safety considerations unique to patients with oral cancer should be considered.
	I	<ul style="list-style-type: none"> • The panel recommends the use of intraoral <i>PBM</i> therapy using low-level laser therapy for the prevention of OM in adults receiving RT-CT for H&N cancer (Table 2); safety considerations unique to patients with oral cancer should be considered. • For all PBM guidelines, it is recommended that the specific PTPs of the selected protocol will be followed for optimal therapy.
Cryotherapy	II	<ul style="list-style-type: none"> • The panel recommends using oral <i>cryotherapy</i> to prevent OM in patients undergoing autologous HSCT when the conditioning includes high-dose melphalan.
	II	<ul style="list-style-type: none"> • The panel recommends using 30 min of oral <i>cryotherapy</i> to prevent OM in patients receiving bolus 5-FU CT during the infusion of the CT.

Abbreviations: LoE, level of evidence; OM, oral mucositis; H&N, head and neck; RT, radiotherapy; Gy, grays; CT, chemotherapy; PBM, photobiomodulation; HSCT, hematopoietic stem-cell transplantation; TBI, total body irradiation; PTPs, photobiomodulation therapy parameters; 5-FU, 5-fluorouracil.

Fonte: ELAD *et al.*, 2020.