



Mestrado Integrado em Medicina Dentária

MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA E/OU RADIOTERAPIA

Catarina Costa Abreu

Orientador: Prof. Doutor José Júlio Pacheco

Ano Académico 2018/2019

Gandra, Portugal

Declaração de Integridade

Eu, **Catarina Costa Abreu**, estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro atuar com absoluta integridade na elaboração deste Relatório Final de Estágio intitulado **“Mucosite Oral Induzida por Quimioterapia e/ou Radioterapia”**.

Confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorrerei a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato que pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele).

Mais declaro que todas as frases retiradas de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores serão referenciadas ou redigidas com novas palavras, estando, neste caso, colocada a citação da fonte bibliográfica.

Relatório apresentado no Instituto Universitário de Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Doutor José Júlio Pacheco

Gandra, 31 de maio de 2019

A aluna,

(Catarina Costa Abreu)

Aceitação do Orientador

Eu, **José Júlio Pacheco**, com a categoria profissional de Professor Associado do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado **“Mucosite Oral Induzida por Quimioterapia e/ou Radioterapia”**, da aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, **Catarina Costa Abreu**, declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 31 de maio de 2019

O Orientador,

(Prof. Doutor José Júlio Pacheco)

Agradecimentos

Ao Prof. Doutor José Júlio Pacheco pela disponibilidade, paciência, incentivo e orientação prestados durante a elaboração deste relatório final de estágio.

À minha família, em especial aos meus pais e à minha irmã, que sempre me acompanharam, apoiaram e incentivaram ao longo de todos estes anos.

A todos os meus amigos e colegas que confiaram em mim e nunca me deixaram desistir deste sonho. Em especial ao Carlos Couto e à Dina Costa.

Ao Lucky, que todos os dias me faz sentir mais feliz. Espero compensá-lo das horas de atenção e brincadeira que lhe devo.

A todos aqueles que contribuíram de uma forma direta ou indireta para que este meu percurso académico tenha decorrido como decorreu.

Índice Geral

Capítulo I - Mucosite Oral Induzida por Quimioterapia e/ou Radioterapia

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	2
3. Metodologia.....	2
4. Estado Atual do Conhecimento.....	4
4.1. Definição de Mucosite Oral.....	4
4.2. Escalas de Avaliação.....	4
4.3. Etiologia.....	5
4.4. Fisiopatologia.....	6
4.5. Características Clínicas.....	7
4.6. Incidência e Prevalência.....	8
4.7. Fatores de Risco.....	9
4.8. Diagnóstico.....	10
4.9. Prevenção e Tratamento.....	10
5. Considerações Finais.....	19
6. Bibliografia.....	21

Capítulo II – Relatório dos Estágios

1. Introdução.....	25
2. Relatório dos Estágios por Unidade Curricular.....	25
2.1. Estágio em Saúde Oral Comunitária.....	25
2.2. Estágio em Clínica Geral Dentária.....	26
2.3. Estágio em Clínica Hospitalar.....	26
3. Considerações Finais.....	27

Índice de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos científicos.....	3
--	---

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Atos Clínicos do Estágio em Saúde Oral Comunitária.....	25
Tabela 2 – Atos Clínicos do Estágio em Clínica Geral Dentária.....	26
Tabela 3 – Atos Clínicos do Estágio em Clínica Hospitalar.....	26

Glossário de Siglas e Acrônimos

AAPD - *American Academy of Pediatric Dentistry*

ECR - Estudo Clínico Randomizado

G-CSF - Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos

GM-CSF - Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Macrófagos

Gy - Gray (unidade no Sistema Internacional de Unidades (SI) de dose absorvida)

HSV - Vírus Herpes Simplex

ISOO - *International Society of Oral Oncology*

KCF-1 - Fator de Crescimento dos Queratinócitos Humanos-1

LBI - Laser de Baixa Intensidade

MASCC - *Multinational Association of Supportive Care Cancer*

MO - Mucosite Oral

MTX - Metotrexato

NCI- *National Cancer Institute*

NF- κ B - Fator Nuclear Kappa Beta

OMRS - *Oral Mucosal Rating Scale*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCT - Fotoquimioterapia

POGO - *Peditatric Oncology Group of Ontario*

QRT - Quimiorradioterapia

QT - Quimioterapia

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

RT - Radioterapia

SFORL - *French Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society*

TCTH - Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

5-FU - 5-Fluorouracilo

Resumo

Introdução: A cavidade oral é uma das partes do corpo humano mais suscetível aos efeitos tóxicos diretos e indiretos da quimioterapia e/ou da radioterapia. Estas modalidades de tratamento apresentam falta de seletividade, atuando quer nas células tumorais, quer nas células normais com rápida multiplicação celular, como é o caso da mucosa oral. Quando afetada pela quimioterapia e/ou radioterapia, torna-se mais fina e atrofiada, dando origem à mucosite oral. Esta condição é o efeito adverso agudo mais comum e dos mais debilitantes para o paciente oncológico.

Objetivos: Saber classificar e diagnosticar as lesões de mucosite oral; conhecer as principais medidas preventivas e terapêuticas da mucosite oral; evidenciar a importância do papel do médico dentista na abordagem multidisciplinar em pacientes oncológicos portadores de lesões de mucosite oral.

Metodologia: Pesquisa bibliográfica de artigos científicos nas bases de dados *The Cochrane Library* e *Pubmed-Medline*. Foram selecionados 34 artigos.

Estado Atual do Conhecimento: A mucosite oral é uma inflamação da mucosa oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia, ou seja, resulta da ação de agentes citostáticos e/ou da radiação ionizante. Tipicamente, é muito dolorosa, provoca uma série de efeitos adversos, que podem ser prejudiciais e debilitantes para o paciente. Apesar de existirem várias medidas preventivas e terapêuticas que podem reduzir a duração e a severidade desta condição, não existe nenhuma medida definitiva. Em casos mais severos, é necessário fazer uma redução ou interrupção do tratamento oncológico, acabando por comprometer o seu prognóstico e prejudicando a qualidade de vida do paciente.

Considerações Finais: A mucosite oral é diagnosticada clinicamente através da anamnese e do exame clínico. É classificada, do ponto de vista clínico, através da escala do *National Cancer Institute* que engloba os sintomas do paciente, a capacidade de deglutir os alimentos e a necessidade de tratamento. A crioterapia, o laser de baixa intensidade e o fator de crescimento dos queratinócitos humanos-1 são os três métodos mais eficazes e, dos mais referidos para a prevenção e para o tratamento da mucosite oral. O envolvimento de um médico dentista é fundamental para a prevenção, para o diagnóstico precoce e para o tratamento das manifestações orais.

Palavras-chave: "mucosite oral", "quimioterapia", "radioterapia".

Abstract

Background: The oral cavity is one of the parts of the human body most susceptible to the direct and indirect toxic effects of chemotherapy and / or radiotherapy. These treatment modalities present lack of selectivity, acting on both tumor cells and normal cells with rapid cell multiplication, as is the case with the oral mucosa. When affected by chemotherapy and / or radiotherapy, it becomes thinner and atrophied, giving rise to oral mucositis. This condition is the most common and most debilitating acute adverse effect for cancer patients.

Objective: The objectives of this narrative review are to know how to classify and diagnose oral mucositis lesions, to know the main preventive and therapeutic measures of oral mucositis and to highlight the importance of the role of the dentist in the multidisciplinary approach in cancer patients with oral mucositis lesions.

Methodology: Bibliographical research of scientific articles in databases: *The Cochrane Library* and *Pubmed-Medline*. 34 articles were selected.

Knowledge's current state: Oral mucositis is an inflammation of the oral mucosa induced by chemotherapy and/or radiotherapy. It results from the action of cytostatic agents and / or ionizing radiation. Typically, it is very painful, causing a number of adverse effects, which can be harmful and debilitating to the patient. Although there are several preventive and therapeutic measures that can reduce the duration and severity of this condition, there is no definitive measure. In more severe cases, it is necessary to reduce or interrupt the oncological treatment, which might compromise the prognosis and impairing the quality of life of the patient.

Final considerations: Oral mucositis is diagnosed clinically through anamnesis and clinical examination. It is clinically classified through the National Cancer Institute scale that evaluates the patient's symptoms, ability to swallow food and the need for treatment. Cryotherapy, low-level laser and keratinocyte growth factor-1 are the three most effective and most widely used methods for the prevention and treatment of oral mucositis. The involvement of a dentist is essential for prevention, early diagnosis and treatment of oral manifestations.

Key-words: "oral mucositis", "chemotherapy", "radiotherapy".

Capítulo I – Mucosite Oral Induzida por Quimioterapia e/ou Radioterapia

1. Introdução

O cancro representa um dos principais problemas de saúde pública e, nos últimos anos, tem aumentado a sua incidência ^{1,2}. Apesar deste aumento, as taxas de sobrevivência têm vindo a aumentar, o que se deve, provavelmente, ao facto de se ter promovido a realização de programas de rastreio oncológico, que permitem diagnósticos precoces, e ao avanço nos métodos de tratamento ².

As modalidades de tratamento mais utilizadas são a cirurgia, a quimioterapia (QT) e/ou a radioterapia (RT). Apesar dos avanços contantes, a QT e a RT continuam a provocar efeitos adversos, inclusive na cavidade oral ³.

A cavidade oral é uma das partes do corpo humano mais suscetível aos efeitos tóxicos diretos e indiretos da QT e/ou da RT, devido a diversos fatores tais como a elevada taxa de renovação celular da mucosa oral, o traumatismo dos tecidos orais durante a função mastigatória e a diversidade e complexidade da microflora oral ⁴.

A QT e/ou a RT têm como principal objetivo impedir a proliferação celular ⁴. No entanto, apresentam falta de seletividade, atuando quer nas células tumorais, quer nas células normais ² com rápida multiplicação celular ^{2,4}, como é o caso da mucosa oral ¹.

A mucosa oral mais frequentemente atingida é a mucosa de revestimento, que engloba a mucosa jugal, o vestíbulo, o palato mole, o pavimento da boca, os lábios, a face ventral e o bordo lateral da língua ^{2,5}. Quando afetada pela QT e/ou RT, torna-se mais fina e atrofiada, dando origem à mucosite oral (MO). Esta condição é o efeito adverso agudo mais comum e dos mais debilitantes para o paciente oncológico ².

A MO representa um fator de risco significativo para as infeções sistémicas, principalmente em pacientes neutropénicos ou imunodeprimidos ³. Estas consequências clínicas comprometem as funções orais básicas e a qualidade de vida do paciente ⁶. Frequentemente, para regredir o quadro clínico, o plano de tratamento oncológico tem de ser alterado, acabando por afetar negativamente o prognóstico do paciente ^{7,8}.

A MO continuar a representar um grande desafio para a oncologia ^{6,8}. Contudo, existem várias estratégias preventivas e terapêuticas para ajudar a minimizar a incidência, o grau de severidade e a duração da mesma ⁸. Isto, contribui para o sucesso do tratamento oncológico e, conseqüentemente, para uma melhor qualidade de vida.

2. Objetivos

Os objetivos desta revisão narrativa são:

- Saber classificar e diagnosticar as lesões de mucosite oral;
- Conhecer as principais medidas preventivas e terapêuticas da mucosite oral;
- Evidenciar a importância do papel do médico dentista na abordagem multidisciplinar em pacientes oncológicos portadores de lesões de mucosite oral.

3. Metodologia

De forma a elaborar esta revisão narrativa da literatura, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos nas seguintes bases de dados: *The Cochrane Library* e *Pubmed-Medline*.

As palavras-chave foram as seguintes: "oral mucositis", "chemotherapy" e "radiotherapy". Utilizei as seguintes combinações: "oral mucositis and chemotherapy", "oral mucositis and radiotherapy" e "oral mucositis and chemotherapy and radiotherapy".

Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2013 e 2019, escritos em inglês, com texto completo disponível e com a palavra-chave no título. Foi adicionado um artigo de 2009 que se considerou muito relevante para esta revisão narrativa.

Na fase inicial da pesquisa foram obtidos 53.182 artigos, dos quais se selecionaram 31. Por fim, adicionou-se três artigos identificados por pesquisa manual na lista de referências dos artigos selecionados. O resultado final foi de 34 artigos.

Na figura 1 é apresentado o fluxograma do processo de seleção dos artigos científicos.

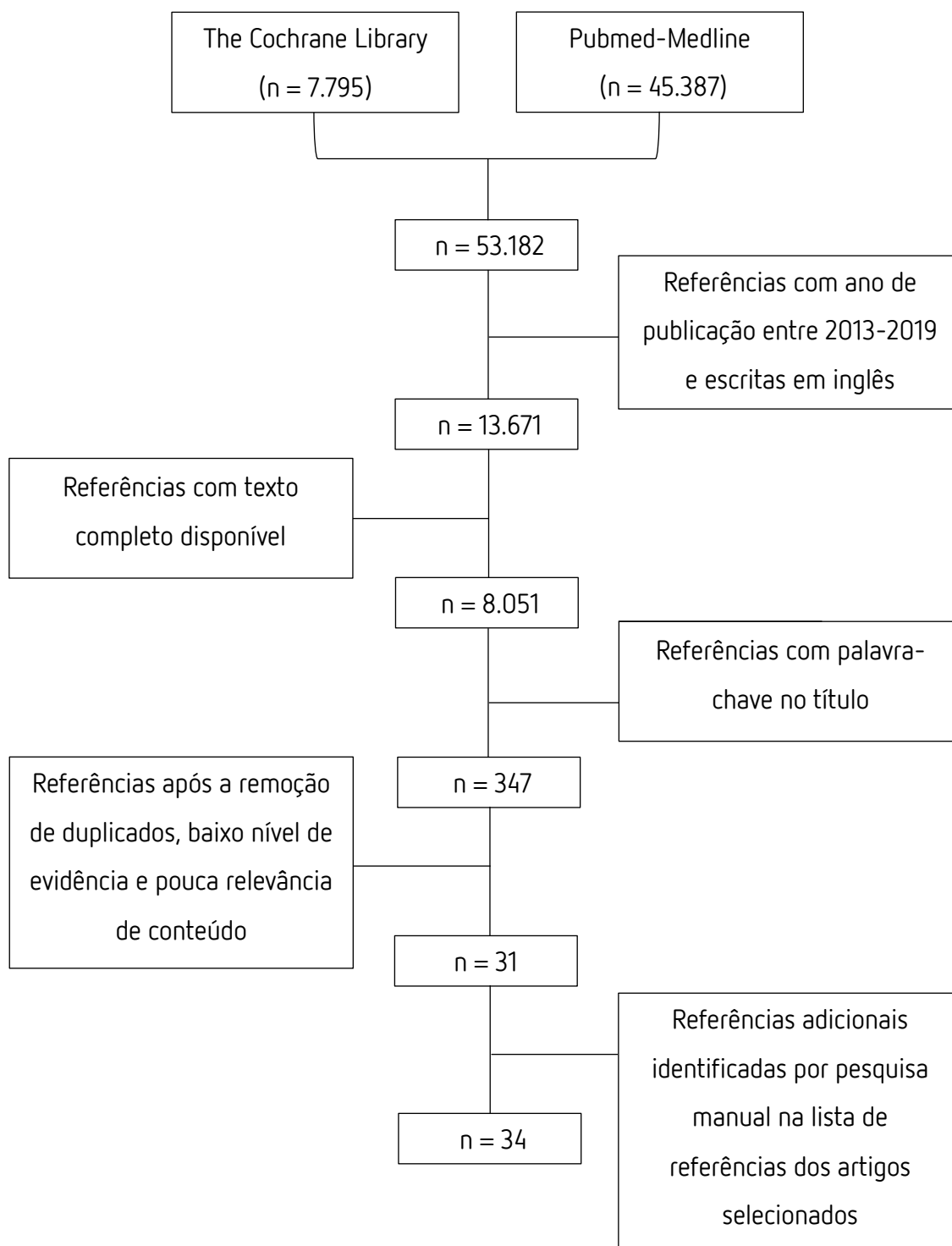


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos científicos.

4. Fundamentação Teórica

4.1. Definição de Mucosite Oral

A MO é uma inflamação da mucosa oral induzida por QT e/ou RT, ou seja, resulta da ação de agentes citostáticos e/ou da radiação ionizante^{7,9}. O quadro clínico varia desde o eritema até à ulceração^{4,7,9}. Tipicamente, é muito doloroso, provoca desconforto e pode comprometer algumas funções orais básicas, como a fonação, a mastigação ou a deglutição⁶. Os problemas mais associados a esta complicação oral são a odinofagia e a ocorrência de infecções secundárias⁹. Em casos mais graves, para regredir o quadro clínico da MO, pode ser necessário fazer interrupções ou reduções de dose não planeadas do tratamento oncológico, influenciando negativamente o prognóstico e, conseqüentemente a qualidade de vida do paciente^{7,8}.

4.2. Escalas de Avaliação

O tratamento oncológico infelizmente provoca uma série de efeitos adversos, que podem ser prejudiciais e debilitantes para o paciente. Desta maneira, é importante desenvolver um instrumento de avaliação específico para as alterações da mucosa oral durante os tratamentos antineoplásicos.

Existe uma grande variedade de escalas para avaliar o grau de severidade da MO. No entanto, a mais utilizada nos estudos de pesquisa clínica é a escada da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁴ que varia de grau 0 (normal) a grau 4 (severa)^{3,4,10}. Esta escala é simples, fácil de usar e combina medidas objetivas (aparência clínica da mucosa oral) e subjetivas (capacidade do paciente deglutir os alimentos)^{4,6,11}. Nesta escala, as lesões são classificadas como: Grau 0 (ausência de MO); Grau 1 (presença de eritema e sensibilidade); Grau 2 (presença de úlceras e os pacientes são capazes de mastigar alimentos sólidos); Grau 3 (presença de úlceras e os pacientes requerem dieta líquida); Grau 4 (presença de úlceras e os pacientes estão impossibilitados de se alimentarem)^{3,8,11,12}.

Do ponto de vista clínico, a escala mais utilizada é a do *National Cancer Institute* (NCI), que engloba os sintomas do paciente, a capacidade de deglutição dos alimentos e a necessidade de tratamento^{4,6}. Nesta escala, as lesões são classificadas como: Grau 1 (assintomático ou com sintomas leves, não havendo necessidade de intervenção); Grau 2 (dor moderada, estando indicada uma alteração da dieta); Grau 3 (dor severa, pacientes impossibilitados de

se alimentarem, havendo necessidade de intervenção); Grau 4 (consequências que ameaçam a vida, havendo necessidade de intervenção urgente); Grau 5 (morte) ^{3,12,13}.

Habitualmente, para avaliar o grau de severidade em pacientes submetidos a RT, a escala da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) também pode ser utilizada ⁹. Nesta escala as lesões são classificadas como: Grau 1 (presença de eritema e dor leve, não havendo necessidade de recorrer a analgésicos); Grau 2 (presença de edema e úlcera, dor moderada, havendo necessidade de recorrer a analgésicos); Grau 3 (presença de edema e úlcera, dor severa, disfagia total, havendo necessidade de recorrer a analgésicos opióides); Grau 4 (hemorragia, ulceração e necrose) ^{9,12}. Normalmente, estas escalas só podem ser aplicadas quando a MO é clinicamente visível ¹².

Dependendo do grau de classificação atribuído, a dose de tratamento dos ciclos seguintes pode sofrer alterações ^{3,8}.

Um paciente que manifeste grau 3 ou 4 de MO, segundo a escala da RTOG, deve interromper o tratamento oncológico, para impedir a progressão das lesões, tendo em conta que estas podem tornar-se permanentes ⁹.

4.3. Etiologia

A MO é causada pelos efeitos adversos da QT e/ou RT. Ambos os tratamentos oncológicos produzem efeitos tóxicos diretos nas estruturas da cavidade oral, bem como efeitos tóxicos indiretos. Tais efeitos, na QT, dependem da supressão da medula óssea ^{2,4} e, na RT, da produção de radicais livres ².

Dependendo do tipo de agente quimioterápico utilizado, pode haver ou não o desenvolvimento de lesões de MO. Os agentes quimioterápicos mais associados a esta complicação oral são os antimetabólitos, que afetam a síntese do DNA, como o 5-fluorouracilo (5-FU) e o metotrexato (MTX), os alcaloides da vinca (vimblastina), as antraciclinas (doxorubicina) e outros, como o etoposídeo ⁴. Os antimetabólitos estão associados a um maior nível de incidência e grau de MO, contrariamente a outros, como a L-asparaginase e a carmustina ⁶.

A MO induzida por RT, normalmente, fica limitada à área irradiada. Quando o campo de irradiação inclui a cavidade oral, as manifestações são apenas a nível oral ⁹. A gravidade das lesões de MO depende da dose de radiação utilizada, da sensibilidade dos tecidos circundantes e se o tratamento vai ser isolado ou em conjunto com outros ¹¹. Pacientes

tratados com QT e RT, concomitantemente, têm uma maior probabilidade de apresentar MO severa ^{9,14}.

4.4. Fisiopatologia

Historicamente, o início do desenvolvimento da MO era visto como o resultado direto do efeito da toxicidade provocada pela QT e/ou RT, nas células basais epiteliais ³.

Entretanto, os estudos sugerem que a fisiopatologia da MO é bem mais complexa ^{3,7,14-16}, de origem multifatorial ^{14,15} e, ainda não é totalmente clara ⁴. Inclui uma cascata complexa de eventos, interrelacionados e sobrepostos, que contribuem para o dano tecidual da mucosa oral ⁷.

A sequência da cascata de eventos subjacente à condição é descrita pelo modelo de cinco fases de Sonis ¹⁶. A fase 1 corresponde à iniciação, a fase 2 à resposta primária aos danos, a fase 3 à amplificação do sinal, a fase 4 à ulceração e, por último a fase 5 corresponde à cicatrização ¹⁶, tal como a seguir é descrito detalhadamente.

Fase 1 (iniciação) – Os danos no DNA causados pela QT e/ou RT levam à perda da capacidade de proliferação das células basais do epitélio. Como resposta a este dano há produção de ROS (espécies reativas de oxigênio).

Fase 2 (resposta primária aos danos) – A QT, a RT, as ROS e os danos causados no DNA contribuem para a ativação dos fatores de transcrição, como o fator nuclear kappa beta (NF- κ B) e as esfingomielinases. Secundariamente, há um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (interleucina (IL)-1 β e (IL)-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)) ⁷, resultando no adelgaçamento do epitélio através da lesão tecidual e morte celular, culminando com a destruição da mucosa oral.

Fase 3 (ampliação do sinal) – Algumas das moléculas da fase anterior podem conduzir à exacerbação e prolongamento da lesão tecidual por *feedback* positivo ou negativo (por exemplo, o TNF- α pode retroalimentar positivamente o NF- κ B, induzindo a produção de mais citocinas pró-inflamatórias).

Fase 4 (ulceração) – ocorre perda de integridade na mucosa e as bactérias colonizam as úlceras. Os produtos da parede celular bacteriana infiltram a submucosa, ativando os macrófagos teciduais, resultando na produção adicional de citocinas pró-inflamatórias e o aparecimento de inflamação e dor ¹⁶.

Fase 5 (cicatrização) – Com a interrupção ou finalização do tratamento antineoplásico, a sequência de eventos na cascata cessa, dá-se a regeneração celular e a flora oral é restabelecida ⁷. A regeneração das células deve-se à migração, proliferação e diferenciação das células, estimulada pela sinalização da matriz extracelular da submucosa ¹⁶.

4.5. Características Clínicas

A primeira manifestação da MO é o eritema, localizado ou generalizado que, muitas vezes é acompanhado por uma sensação de queimadura ou formiguelo, progredindo para ulceração. As ulcerações podem estar cobertas por uma pseudomembrana e, geralmente, apresentam os bordos mal definidos ^{3,4,7,11}.

As úlceras podem ser colonizadas pela microflora oral e, muitas das vezes, podem ser complicadas por infecções locais, como a infecção pelo vírus herpes simplex (HSV) e a candidíase. Estas situações, ocorrem especialmente em pacientes neutropênicos ou imunodeprimidos e podem levar a septicemia, afetando negativamente a qualidade de vida do paciente ³.

A ulceração está associada a um aumento da dor, visto que há uma perda de células epiteliais e consequente exposição de fibras nervosas ⁷. A dor intensa associada às ulcerações é a primeira causa de morbidade da MO ³. Têm um forte impacto na qualidade de vida do paciente, comprometendo funções orais básicas, como mencionadas anteriormente ⁶.

As lesões de MO tendem a aparecer mais cedo após o tratamento com QT, do que com RT, e mais frequentemente afetam a mucosa não queratinizada ⁶. As lesões envolvem mais frequentemente a mucosa jugal, o vestíbulo, o palato mole, o assoalho da boca, os lábios e o ventre e o bordo lateral da língua ^{2,5}.

O momento em que estas manifestações surgem, varia entre autores, dependendo do tipo de tratamento a que o paciente é submetido, da dose, do esquema e da resposta do organismo ao tratamento. Caso seja submetido a RT também depende do local irradiado.

Na QT, as primeiras manifestações orais ocorrem logo após o início do tratamento ⁴, 3 a 4 dias ⁷ ou 3 a 10 dias ¹⁷ depois do primeiro ciclo. Atingem o pico máximo, ulceração, 7 a 10 dias ⁶ ou 7 a 14 dias ^{7,17} após o tratamento quimioterápico. Este período é caracterizado por dor extrema e desconforto e, em muitos dos casos, requer o uso de analgésicos opióides e uma alteração da dieta ⁶. Reduzem gradualmente, durante 5 a 10 dias ⁷, 2 a 3 semanas ^{4,6},

ou 3 semanas após o tratamento ¹⁷, sem deixar cicatriz, desde que nenhuma inflamação complique esta condição ⁴. Caso exista colonização bacteriana, o período de cicatrização torna-se mais alargado ⁸.

Quando os pacientes são submetidos a RT, as manifestações clínicas são mais tardias e graduais. Dado que, a radiação é administrada em pequenas frações (2Gy por dia), num total de 10 Gy/semana, até ser registada uma dose total de 60 a 70Gy ^{7,11}. As primeiras manifestações surgem após o paciente ter recebido doses cumulativas num total de 15 Gy e, atingem o pico máximo quando recebem por volta de 30 Gy de radiação. As lesões tendem a desaparecer 2 a 4 semanas após o fim do tratamento. No entanto, em alguns pacientes pode durar mais tempo ⁷.

Pacientes submetidos a esquemas típicos de 6 a 7 semanas de RT da cabeça e do pescoço apresentam a primeira manifestação 2 a 3 semanas depois do início da RT e conforme a dose de radiação é aumentada, estas manifestações evoluem para ulceração ⁵. O primeiro sinal da MO é o eritema que se inicia no final da 2ª semana e, na semana seguinte progride para descamação. Entre a 4ª e a 5ª semana a MO já está bem estabelecida ⁹. O pico máximo ocorre perto do final do tratamento, entre a 4ª e a 5ª semana havendo ulceração, necrose e, por vezes sangramento ^{5,9}. Finalizado o tratamento, a recuperação dá-se ao longo de várias semanas dependendo da gravidade das lesões ⁵.

As áreas afetadas dependem do campo da radiação e a severidade depende da dose e do tamanho da lesão ³. A dose de radiação vai depender da localização irradiada, da sensibilidade dos tecidos circundantes e se o tratamento vai ser isolado ou em conjunto com outros ¹¹.

Quando o tratamento envolve o uso concomitante de QT e RT, as lesões de MO podem ser mais graves ^{5,9,14} e tendem a aparecer logo após o início do primeiro ciclo de tratamento e são de maior duração. O mesmo acontece no transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ⁵.

4.6. Incidência e Prevalência

Os valores de incidência e prevalência da MO apresentam variações notórias. Estas estão relacionadas com diversos parâmetros, tais como: a heterogeneidade de critérios padronizados de escalas, as variações entre os locais das malignidades, os diferentes tipos e doses utilizadas no tratamento, as diferenças étnicas e genéticas entre os pacientes

estudados. Em alguns casos, os valores também podem estar afetados devido à presença de superinfecções ou de outras condições orais que se assemelhem à MO, gerando erros de diagnóstico ⁷. Além do referido, a incidência também varia com a idade, sendo mais frequente em crianças ¹⁷.

Nos pacientes submetidos a doses *standard de* QT, a MO pode atingir 40% dos casos ¹⁸, variando entre 15 e 40% ^{3,19}. Em pacientes que recebem altas doses de QT antes de um TCTH a incidência aumenta para 80% ³.

A incidência de MO pode aumentar significativamente nos ciclos de QT subsequentes ao primeiro, devido a efeitos cumulativos ¹⁷. Por exemplo, pacientes submetidos a esquemas quimioterápicos comuns para o tratamento do cancro da mama, a incidência de MO foi relatada em aproximadamente 20% dos pacientes durante o primeiro ciclo de tratamento. Caso estes pacientes recebam a mesma dose dos mesmos agentes citotóxicos, no segundo ciclo, a frequência da MO aumenta para 70%.

A frequência da MO induzida por QT não está bem documentada, variando significativamente entre os vários estudos. Uma explicação para os achados discrepantes pode estar relacionada com o tempo de acompanhamento. A maioria dos estudos apenas acompanhou os pacientes durante o primeiro ciclo de tratamento, havendo um aumento da incidência nos ciclos seguintes ⁷.

Todos os pacientes submetidos a RT (60 a 70 Gy), na região da cabeça e pescoço, apresentam algum grau de MO e cerca de 85% apresentam grau 3 e 4 de MO, segundo a escala da OMS ¹³.

A incidência e o grau de gravidade das lesões de MO tende a aumentar quando os pacientes são submetidos a RT e QT concomitante. O mesmo acontece quando os pacientes são submetidos a doses fracionadas de radiação ⁹.

4.7. Fatores de Risco

Ainda existem muitas questões não respondidas sobre os fatores de risco do paciente desenvolver MO, mas historicamente estes estão associados tanto às características do paciente, como às do tratamento oncológico ^{7,16}.

Dentro dos fatores associados ao paciente temos o tipo de cancro, a idade, a má nutrição, o sexo, as condições médicas pré-existent, alterações na composição e na produção de saliva, higiene oral precária, doença periodontal e o trauma da mucosa. Os fatores

associados ao paciente são os mais complexos. Apesar de um paciente apresentar o mesmo diagnóstico e o mesmo plano de tratamento antineoplásico, o risco de desenvolver esta condição não é igual.

Dentro dos fatores que podem afetar a incidência e a gravidade do tratamento temos o tipo de fármaco, o esquema e a dose de administração. No caso da RT, também vai depender do campo de radiação. Os estudos demonstram que a gravidade da MO aumenta, com o aumento da intensidade do esquema terapêutico e, quando há o uso concomitante de QT e RT ^{4,6,7}.

Isto significa, que o agravamento das lesões de MO não depende apenas do tipo de cancro, mas também de alguns fatores inerentes ao paciente e ao tipo de tratamento utilizado ^{1,20}.

4.8. Diagnóstico

Normalmente, o diagnóstico é estabelecido clinicamente, com base nas características clínicas ^{4,5} e na história clínica médica (tratamento com QT e/ou RT) ³. A relação temporal entre a administração de agentes citostáticos e/ou radiação ionizante com o aparecimento de sinais e sintomas, muitas vezes é suficiente para diagnosticar clinicamente esta condição ¹³.

Quando a aparência clínica ou o tempo de duração da lesão não cursa com MO deve-se suspeitar de uma infecção secundária, e realizar um diagnóstico diferencial, que pode ser desafiador ⁵. Estes, envolvem o estudo de uma amostra das lesões e, pode ser necessário recorrer a análises de sangue, uma vez que estas se encontram muitas vezes associados a neutropenia, trombocitopenia e a desidratação ⁴.

As infecções secundárias mais frequentemente associadas à MO são as infecções orais provocadas pelo HSV, pela *Candida albicans* e as infecções bacterianas ^{3,4}. Os dois primeiros tipos de infecção ocorrem com mais frequência em pacientes imunodeprimidos pela QT e em indivíduos com xerostomia devido à RT ³.

4.9. Prevenção e Tratamento

A MO continua a representar um grande desafio para a oncologia. Apesar de existirem várias medidas preventivas e terapêuticas que podem reduzir a duração e a severidade desta condição, não existe nenhuma definitiva ⁸.

O objetivo destas condutas é melhorar o quadro clínico desta condição, sem a colocar em risco de agravamento e, sem afetar o tratamento oncológico ². No entanto, em casos mais severos, é necessário fazer uma redução ou interrupção do tratamento oncológico, acabando por comprometer o seu prognóstico e prejudicando a qualidade de vida do paciente ^{7,8}. Para evitar estas complicações, o paciente oncológico deve ser acompanhado por uma equipa multidisciplinar antes, durante e após o tratamento oncológico ^{18,21}. Esta equipa deve ter acesso a todas as informações acerca do estado geral de saúde do paciente para poder individualizar as medidas preventivas e/ou terapêuticas para cada paciente ²⁰. A equipa multidisciplinar é constituída por vários elementos e, deve sempre envolver a presença de um médico dentista ¹²¹, dado que a cavidade oral é altamente suscetível aos efeitos da QT e/ou RT, tal como já foi mencionado anteriormente ²¹.

O médico dentista exerce um papel fundamental na prevenção, no diagnóstico precoce e no tratamento das complicações orais, melhorando a qualidade de vida do paciente e o sucesso do tratamento oncológico ¹.

4.10.1. Cuidados Oraís Básicos

A saúde oral é fundamental para a saúde geral, bem-estar e qualidade de vida de qualquer indivíduo, sem exceção. Segundo a literatura, a educação do paciente, a higiene oral e consultas frequentes no médico dentista, antes, durante e após o tratamento oncológico são essenciais e benéficas para a prevenção de lesões de MO ^{2,9,12,14}.

Medidas preventivas importantes para a redução da gravidade das lesões de MO também passam por eliminar fatores traumatizantes da mucosa, como por exemplo, as restaurações transbordantes e irregulares e as próteses mal adaptadas ¹³. Além disso, os pacientes oncológicos devem ser informados que o consumo de substâncias irritantes para a mucosa oral como o álcool, o tabaco, as bebidas gaseificadas, a cafeína, os alimentos duros, quentes e picantes devem ser evitados ^{2,9,13}.

Com o objetivo de avaliar o efeito da educação sobre a MO na qualidade de vida dos pacientes submetidos a QT, Yuce e colaboradores realizaram um estudo clínico randomizado (ECR). Nesse estudo, verificou-se que à medida que os dias de tratamento progrediam, a incidência e o grau de MO nos pacientes do grupo controlo eram maiores do que nos do grupo de educação. Acredita-se que a educação regular, associada à sensibilização para a saúde oral nos pacientes, neste grupo é a razão pela qual o surgimento

da MO foi menos frequente e a cicatrização da mucosa mais rápida do que no grupo controle. Para além disso, a educação regular também é responsável pela redução de complicações orais associadas à MO, como a dor, a diminuição do fluxo salivar, a disfagia e a disgeusia ¹⁹.

Wilberg e colaboradores realizaram um estudo para investigar se os pacientes oncológicos estavam ou não informados sobre as possíveis complicações associadas ao tratamento oncológico. Nesse estudo, constataram que a maioria dos pacientes não tinha recebido informações sobre as possíveis complicações orais e a importância da higiene oral antes do tratamento oncológico ²².

A higiene oral apresenta um efeito benéfico segundo vários estudos ^{1-4,12,14}. A realização de uma boa higiene oral, diariamente, é reconhecida como uma forma eficaz de diminuir a duração e a gravidade de complicações orais, devido ao controlo da placa bacteriana, que favorece o equilíbrio da microflora oral e previne o risco de infeções ². Caso contrário, pode haver inflamação gengival, pondo o paciente em maior risco de bacteriemia, piorando os efeitos adversos dos tratamentos oncológico ²³.

A *Multinational Association of Supportive Care Cancer* e a *International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) sugere os protocolos de higiene oral para a prevenção da MO em todas as faixas etárias e em todas as modalidades de tratamento ¹⁴.

A *French Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society* (SFORL) recomenda usar uma escova macia, substituindo-a regularmente, aplicação de flúor e o bochecho frequente com uma solução salina sem álcool ²⁴.

A *American Academy of Pediatric Dentistry* (AAPD) recomenda escovar os dentes e a língua, 2 a 3 vezes por dia, com uma escova de nylon macia, trocada regularmente entre 2 a 3 meses e o uso de colutórios orais não medicamentosos (solução salina a 0.9% ou bochechos com bicarbonato de sódio 4 a 6 vezes por dia). Recomenda ainda o uso de um colutório de clorhexidina sem álcool, quando há uma higiene oral precária e/ou doença periodontal. O uso de colutórios com elevado teor de álcool em pacientes com MO está associado a um aumento do desconforto e desidratação dos tecidos, devendo por isso ser evitado nestes pacientes ²¹.

Rapone e colaboradores, em 2016, realizaram uma pesquisa com o objetivo de avaliar a eficácia e a importância de um protocolo de higiene oral em doentes submetidos a QT e/ou RT. Nesse estudo, verificou-se que após a aplicação do protocolo de higiene oral, as

complicações e o risco de infeção foram minimizadas. Assim sendo, quando instruídos os protocolos de higiene oral, a qualidade de vida dos pacientes pode melhorar, uma vez que os mesmos tendem a aliviar e a prevenir as complicações orais dos tratamentos oncológicos¹⁸.

São consideradas essenciais consultas regulares no médico dentista. Os tratamentos dentários necessários, devem ser efetuados antes do paciente ser submetido a qualquer tratamento oncológico, especialmente em pacientes submetidos a RT². Infelizmente, muitos dos pacientes só procuram ajuda quando as complicações orais já estão estabelecidas.

A SFORL recomenda avaliar e eliminar os locais de infeção dentária e assegurar o diagnóstico e o tratamento precoces de qualquer superinfeção bacteriana, fúngica ou vírica²⁴.

Durante a consulta, o médico dentista deve informar o paciente sobre as possíveis complicações orais e enfatizar a importância de uma boa higiene oral antes, durante e após o tratamento oncológico.

4.10.2. Analgésicos

A dor é o sintoma mais proeminente da MO e, o seu controlo desempenha um papel importante^{3,5,12}.

A MASCC/ISOO para o tratamento da dor associada à MO em pacientes adultos submetidos a TCTH, recomenda a analgesia com morfina, mantendo-se o paciente sob um processo de analgesia controlada. Em pacientes submetidos a QT com altas doses ou a QT convencional, com ou sem irradiação total do corpo, sugere que o uso de fentanil transdérmico pode ser eficaz no tratamento da dor associada à MO. Em pacientes submetidos a QRT para o cancro da cabeça e pescoço, sugere bochechos com morfina a 0.2%. Por fim, sugere bochechos com doxepina a 0.5% (antidepressivo tricíclico, com propriedades analgésicas) em todas as modalidades de tratamento oncológico^{14,25}.

Para reduzir a dor provocada pelas lesões de MO, a SFROL salienta que os pacientes devem ter acompanhamento nutricional, informações sobre a higiene oral e devem suspender o consumo de álcool e tabaco²⁴.

Tendo em conta que não existe nenhum tratamento que seja realmente eficaz na MO, o uso de analgésicos apresenta um papel fundamental, ajuda na diminuição do desconforto oral e aumenta a qualidade de vida do paciente ⁴.

4.10.3. Acompanhamento nutricional

A MO é bastante dolorosa quando associada a lesões ulcerativas. A dor e o desconforto provocados, dificultam ou impossibilitam os pacientes de se alimentarem, levando à desnutrição, perda de peso e consequente perda de qualidade de vida ^{3,5,12}.

Mudanças na alimentação são essenciais para prevenir as lesões de MO e dor associada. Os pacientes devem evitar o consumo de substâncias irritantes para a mucosa. Muitas vezes a dieta líquida é recomendada. Nos pacientes hospitalizados e com perdas significativas de peso, a nutrição parentérica é comum ³.

Tal como já foi referido, o paciente oncológico deve ser acompanhado por uma equipa multidisciplinar e neste parâmetro é essencial o envolvimento de um nutricionista ²¹.

4.10.4. Laser de Baixa Intensidade (LBI)

A aplicação de LBI é um método, não invasivo, aceite e muito bem tolerado pelos pacientes ²⁰. No entanto, os aparelhos são muito dispendiosos e, de uma certa forma, limitam o acesso a alguns pacientes, exigem uma grande curva de aprendizagem por parte dos profissionais de saúde ² e, além disso, só podem atuar diretamente sobre a mucosa ¹⁴.

Os estudos atuais que envolvem a aplicação de LBI nas lesões de MO demonstram efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e biomoduladores ^{2,26,27}. Vários estudos avaliaram os efeitos preventivos e terapêuticos do LBI na MO de pacientes submetidos a QT e/ou RT.

Arbabi-Kalati e colaboradores, em 2013, realizaram um ECR controlado com o objetivo de avaliar o efeito do LBI na prevenção da MO, xerostomia e dor induzida por QT. Entre os pacientes afetados com MO, as lesões não atingiram o grau 3, a intensidade da xerostomia foi diminuída e nenhum paciente submetido ao LBI apresentou sensibilidade dolorosa ²⁷.

Oberoi e colaboradores, em 2014, realizaram uma revisão sistemática para avaliar o efeito do uso profilático do laser nas lesões de MO. Reduções significativas foram encontradas na intensidade, duração e dor decorrentes das lesões de MO em pacientes submetidos a tratamento oncológico e TCTH ²⁸. Estes resultados estão de acordo com os resultados encontrados por Arbabi-Kalati.

O LBI pode realmente reduzir a intensidade, duração e dor decorrentes das lesões de MO, quando utilizado todos os dias em que o paciente é submetido a QT e/ou RT ou então quando as lesões surgem ².

A MASCC/ISOO recomenda o uso de LBI (comprimento de onda até 650nm, potência de 40mW e uma energia tecidual de 2J/cm²) em doentes adultos que efetuaram TCTH após condicionamento com QT de altas doses, com ou sem radiação total do corpo. Em doentes adultos submetidos a RT, sem QT concomitante, para cancro da cabeça e pescoço foi sugerido o uso de LBI (comprimento próximo de 632.8nm) para a prevenção da MO ¹⁴.

Posteriormente, em 2015, a *Pediatric Oncology Group of Ontario* (POGO) sugeriu que o uso de LBI pode ser utilizado para a prevenção de MO em crianças que recebem QT ou são submetidas a TCTH ²⁶.

Em 2019, Anschau e colaboradores realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia do LBI no tratamento das lesões de MO secundárias ao tratamento oncológico. Verificaram que o LBI é eficaz não só na prevenção, como no tratamento das lesões de MO em pacientes adultos submetidos a tratamento antineoplásico ²⁹.

He e colaboradores, em 2017, realizaram uma revisão sistemática para avaliar os efeitos do LBI na MO induzida por QT em pacientes pediátricos e jovens. Nesse estudo, puderam concluir que o uso profilático de LBI diminui a incidência e a gravidade de lesões de MO. Por sua vez, o seu uso terapêutico não só reduz a gravidade média de lesões de MO, como também diminui a dor. No entanto, mais estudos devem ser realizados, para investigar os parâmetros ideais do laser aplicado em pacientes pediátricos e, além disso estudos com uma metodologia de qualidade superior ³⁰.

Relativamente à aplicação de fotoquimioterapia (PCT) prévia ao uso de LBI, Medeiros-Filho e colaboradores, em 2017, realizaram um ECR que envolveu indivíduos dos 3 aos 16 anos, submetidos a QT com MTX, citarabina e dexametasona e, concluiu que a PCT prévia ao uso de LBI foi capaz de exercer um efeito terapêutico maior nas lesões de MO, em comparação com a LBI isolada. A PCT reduz o número de microrganismos viáveis, permitindo a ação da LBI diretamente na lesão ²⁰.

4.10.5. Crioterapia

A crioterapia é um método preventivo que, tipicamente, envolve a colocação de cubos de gelo na boca que provocam vasoconstrição local, redução do fluxo sanguíneo e,

consequentemente diminuição da concentração de agentes quimioterápicos na mucosa oral ². É vulgarmente utilizado por ser um método de fácil acesso, barato, bem tolerado, seguro, com baixa taxa de efeitos adversos e de fácil administração ^{6,31}. No entanto, os efeitos benéficos da crioterapia são limitados aos pacientes submetidos a QT com medicamentos de curto tempo de semi-vida, como por exemplo o 5-FU e o melfalano ⁶.

A revisão sistemática de Riley e colaboradores, em 2015, foi realizada com o objetivo de avaliar os efeitos da crioterapia oral na prevenção da MO induzida por tratamento oncológico. Os resultados mostraram que a crioterapia oral reduz consideravelmente a incidência de MO em pacientes adultos submetidos a QT com 5-FU para cancros sólidos e, também reduz a incidência de MO grave em adultos submetidos a QT com altas doses de melfalano antes do TCTH ³¹. Estes resultados vão apoiar as orientações recomendadas ou sugeridas pela MASCC/ISOO. Em pacientes adultos que recebem QT com 5-FU, a MASCC/ISOO recomenda a aplicação de crioterapia por 30 minutos e nos pacientes que recebem doses elevadas de melfalano, com ou sem irradiação total do corpo, com o condicionamento para o TCTH, sugere a crioterapia para a prevenção das lesões de MO ¹⁴.

Existe apenas um ECR com um nível de evidência elevado na prevenção de lesões de MO usando a crioterapia, que envolveu pacientes submetidos a QT com 5-FU e leucovorina. A crioterapia foi eficaz na prevenção de lesões de MO e, quando presentes, a incidência de lesões grau 1,2 e 3, segundo a escala da OMS, foi menor no grupo experimental ².

Foi sugerido pela POGO, que a crioterapia pode ser utilizada para a prevenção da MO em crianças que recebem QT ou são submetidas a TCTH ²⁶.

Em relação à aplicabilidade deste método de prevenção, são necessários mais estudos, englobando pacientes submetidos a outros tipos de tratamento oncológico, tais como diferentes agentes quimioterápicos, pacientes submetidos a RT da cabeça e pescoço e ainda mais estudos que envolvam crianças ³¹.

4.10.6. Fatores de Crescimento e Citocinas

A MO ocorre parcialmente como resultado da perda de capacidade regenerativa das células epiteliais. Para neutralizar os processos biológicos que levam a essa perda são utilizados fatores de crescimento e citocinas anti-inflamatórias ¹⁵.

Os fatores de crescimento são proteínas que se ligam a recetores de células-alvo e aumentam a proliferação e diferenciação das células epiteliais, formando o revestimento

da membrana mucosa da cavidade oral ou promovendo a recuperação dos leucócitos, que contribuem para a manutenção da saúde oral após a QT convencional ou em altas doses (com ou sem RT) ^{15,32}.

As citocinas anti-inflamatórias são proteínas ou glicoproteínas que se ligam a receptores de células-alvo e acredita-se que alterem o complexo equilíbrio de citocinas pró e anti-inflamatórias envolvidas na patogênese da MO ¹⁵.

O fator de crescimento dos queratinócitos humanos-1 (KGF-1), também conhecido por palifermina é o único agente aprovado pela *Food and Drug Administration* e pela *European Medicines Agency* para a MO ¹⁴. Uma das desvantagens encontradas é o custo elevado por dose e a alteração do paladar ^{6,11,15}.

A MASCC/ISOO recomenda a sua utilização em pacientes com neoplasia hematológica maligna. As três primeiras doses devem ser efetuadas 3 dias antes do paciente ser submetido a QT de altas doses e irradiação total do corpo e as últimas três devem ser administradas depois do TCTH. A dose indicada é de 60 µg/KG/dia para prevenção das lesões de MO ¹⁴ levando a uma diminuição na incidência, duração e severidade das lesões ⁶. O seu uso é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a proteínas derivadas da *Escherichia coli* ²⁶.

A POGO sugeriu que o KGF-1 pode ser administrado em crianças submetidas a TCTH ²⁶. Mazhari e colaboradores, em 2018, realizaram uma revisão sistemática para investigar o efeito dos agentes e das técnicas utilizadas na redução da MO em pacientes pediátricos. Os resultados deste estudo concluíram que o KGF-1 pode reduzir significativamente a incidência, a severidade e a duração das lesões de MO ²³.

Riley e colaboradores, em 2017, realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos das citocinas e dos fatores de crescimento na prevenção de MO em pacientes com cancro a receber tratamento. Neste estudo, verificou-se que nos adultos submetidos a QT isolada, o uso de KGF na MO de moderada a severa levou a uma diminuição média do risco de 44%, enquanto que na severa levou a uma diminuição média do risco de 60%. Nos adultos submetidos a RT da cabeça e pescoço com cisplatina ou 5-FU, o uso de KGF na mucosite oral moderada a severa levou a uma diminuição média do risco de 9%, enquanto que na severa levou a uma diminuição média do risco de 21%. Provavelmente, estes resultados irão resultar numa nova orientação para a MASCC/ISOO ¹⁵.

O uso do fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) não apresenta evidência científica de benefício nos grupos de estudo anteriormente referidos. Nos adultos submetidos a QT isolada, o uso do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) apresenta fraca evidência científica de diminuição do risco na MO moderada a severa. O uso de G-CSF nos adultos submetidos a RT da cabeça do pescoço também apresenta fraca evidência científica de diminuição do risco, neste caso para a MO severa ¹⁵. Os autores concluíram que o KGF é benéfico na prevenção de MO em adultos submetidos a QT isolada e em adultos submetidos a RT da cabeça e do pescoço com cisplatina e 5-FU. No entanto, faltam evidências científicas para outros fatores de crescimento e citocinas ¹⁵.

4.10.7. Outros Agentes Utilizados

O cloridrato de benzidamina é um agente anti-inflamatório, não esteroide, que inibe a produção de citocinas pró inflamatórias, tais como o TNF- α e a IL-1 β ¹⁴. Além disso, também apresenta um efeito analgésico ³. A MASCC/ISOO recomenda o seu uso na prevenção das lesões de MO em pacientes submetidos a RT da cabeça e do pescoço, com doses moderadas de radiação (até 50Gy), sem QT concomitante ¹⁴. A prevenção da MO através do uso de cloridrato de benzidamina, nas condições anteriormente referidas, também foi apoiada na revisão de Mallick, em 2015 ⁹.

O colutório de clorhexidina é um agente antimicrobiano que apresenta resultados contraditórios na literatura. Segundo a revisão sistemática elaborada por Worthington e colaboradores, em 2013, o uso de clorhexidina não apresenta evidências científicas de benefício no que diz respeito à prevenção ou redução na gravidade da MO ¹⁰. A MASCC/ISOO apresenta sugestões contra o seu uso para a prevenção de lesões de MO em pacientes submetidos a RT da cabeça e pescoço ^{14,25}. No entanto, em situações de higiene precária/doença periodontal a clorhexidina é utilizada como complemento à escovagem, para combater a placa bacteriana ^{2,12}. Diaz-Sanchez e colaboradores, em 2014, realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia da clorhexidina em gel bioadesivo a 0.2% na prevenção e no tratamento de MO induzida por QRT para o cancro da cabeça e pescoço. Neste estudo, verificou-se que a aplicação local do gel bioadesivo de clorhexidina 0.2% é ineficaz na prevenção da MO induzida por QRT ³³.

O zinco é um nutriente mineral necessário para alguns processos de reparação tecidual. Também apresenta efeito antioxidante. A MASCC/ISOO sugere que a administração por via

oral de suplementos de zinco pode prevenir a MO em pacientes submetidos a RT ou QRT. No entanto, é preciso ter em atenção que a utilização de antioxidantes em fumadores pode reduzir a eficácia da RT ¹⁴.

Worthington e colaboradores, em 2013, realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a eficácia de dez agentes profiláticos nas lesões de MO em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico. Neste estudo, a crioterapia e o KGF apresentaram efeitos benéficos na prevenção da MO. O sucralfato foi eficaz na redução da gravidade da MO e, os restantes sete agentes (aloé vera, amifostina, glutamina intravenosa, G-CSF, mel, laser e comprimidos antimicrobianos de PTA (polimixina, tobramicina e anfotericina B) apresentaram benefícios limitados ¹⁰.

Em 2015, Riley e colaboradores comprovaram a eficácia do uso de crioterapia ³¹ e, em 2017, do KGF ¹⁵.

Contrariamente ao realizado por Worthington e colaboradores, vários estudos com laser mostraram efeitos benéficos na prevenção e no tratamento das lesões de MO ^{2,14,20,26-29}.

A MASCC/ISSO faz uma recomendação contra o uso de sucralfato, glutamina intravenosa e comprimidos antimicrobianos PTA para a prevenção da MO ¹⁴.

Segundo Friend e colaboradores, em 2017, o uso de mel pode ser benéfico para prevenir e tratar a MO em pacientes oncológicos pediátricos, com recursos reduzidos. O mel é conhecido por apresentar propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas. Estas propriedades, em conjunto com o seu baixo custo, tornam-no num agente potencial e atraente ³⁴.

5. Considerações Finais

Apesar dos avanços constantes, a QT e/ou RT ainda provocam alguns efeitos adversos, inclusive na cavidade oral. A MO é um dos mais comuns e dos mais debilitantes para o paciente oncológico.

A MO está associada a dor, comprometimento nutricional, impacto na qualidade de vida, alterações no tratamento oncológico, risco de infeção e elevados custos económicos.

A MO é diagnosticada clinicamente através da anamnese e do exame clínico. A história de QT e/ou RT é um fator de extrema importância para o seu diagnóstico.

A MO é classificada, do ponto de vista clínico, através da escala do NCI que engloba os sintomas do paciente, a capacidade de deglutir os alimentos e a necessidade de tratamento.

Através de medidas preventivas e terapêuticas, os pacientes oncológicos melhoram a sua qualidade de vida e o tratamento oncológico pode ser continuado. Um dos principais objetivos terapêuticos é o controlo da dor associado à MO.

Medidas preventivas, como a eliminação de fatores de risco, educação ao paciente, alteração dos hábitos de higiene oral e consultas frequentes no médico dentista devem ser adotadas por todos os pacientes.

A crioterapia, o LBI e o KGF-1 são os três métodos mais eficazes e, dos mais referidos para a prevenção e para o tratamento da MO.

Quer para a MO, quer para outras complicações orais, a abordagem multidisciplinar é essencial. O envolvimento de um médico dentista é fundamental para a prevenção, para o diagnóstico precoce e para o tratamento das manifestações orais.

A MO continua a representar um grande desafio para a oncologia. Mais estudos são necessários para chegarmos a algum planeamento verdadeiramente eficaz para a prevenção e para o tratamento da MO.

6. Bibliografia

1. Berger Velten D, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto M. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):107.
2. Carvalho C, Medeiros-Filho J, Ferreira M. Guide for health professionals addressing oral care for individuals in oncological treatment based on scientific evidence. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(8):2651-2661.
3. Lalla R, Saunders D, Peterson D. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dental Clinics of North America*. 2014;58(2):341-349.
4. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2014;6(1):81-90.
5. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, Heavilin N, Zumsteg S. 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* 2017;6(12):2918-31.
6. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical Experimental Dentistry*. 2016;8(2):201-209.
7. Al-Ansari S, Zecha J, Barasch A, de Lange J, Rozema F, Raber-Durlacher J. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Current Oral Health Reports*. 2015;2(4):202-211.
8. Cidon E. Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. *Chinese Clinical Oncology*. 2018;7(1):6.
9. Mallick S, Benson R, Rath G. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European Archives of Otorhinolaryngol*. 2015;273(9):2285-2293.
10. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD000978.
11. Wong H. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *The Scientific World Journal*. 2014;1-14.

12. Yuçel SB, Gural Z, Sahin O, Kadioglu H. Oral Mucositis: A Crucial Problem during Radiation Therapy. *Journal of Trauma and Treatment*. 2015;4(1):1-3.
13. Peterson D, Boers-Doets C, Bensadoun R, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26(suppl 5):139-151.
14. Lalla R, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe D et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-1461.
15. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Fernandez Mauleffinch LM, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD011990.
16. Sonis S. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology*. 2009;45(12):1015-1020.
17. Gandhi K, Datta G, Ahuja S, Saxena T, Datta AG. Prevalence of Oral Complications occurring in a Population of Pediatric Cancer Patients receiving Chemotherapy. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2017;10(2):166-171.
18. Rapone B, Nardi G, Di Venere D, Pettini F, Grassi F, Corsalini M. Oral hygiene in patients with oral cancer undergoing chemotherapy and/or radiotherapy after prosthesis rehabilitation: protocol proposal. *Oral Implantology* 2016;9(Suppl 1):90-97.
19. Yüce UÖ, Yurtsever S. Effect of Education About Oral Mucositis Given to the Cancer Patients Having Chemotherapy on Life Quality. *Journal of Cancer Education*. 2017;34(1):35-40.
20. Medeiros-Filho J, Maia Filho E, Ferreira M. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2017;18:39-45.
21. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and/or Radiation Therapy. *Clinical Practice Guidelines*. 2016 Oct;38(6):334-342.

22. Wilberg P, Hjermland M, Ottesen S, Herlofson B. Chemotherapy-Associated Oral Sequelae in Patients With Cancers Outside the Head and Neck Region. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014;48(6):1060-1069.
23. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzندهدار M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Blood Cancer*. 2018; 1-9.
24. Blanchard D, Bollet M, Dreyer C, Binczak M, Calmels P, Couturaud C et al. Management of somatic pain induced by head and neck cancer treatment: Pain following radiation therapy and chemotherapy. Guidelines of the French Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society (SFORL). *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2014;131(4):253-256.
25. Saunders D, Epstein J, Elad S, Allemanno J, Bossi P, van de Wetering M et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(11):3191-3207.
26. Sung L, Robinson P, Treister N, Baggott T, Gibson P, Tissing W et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2015;7(1):7-16.
27. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the Effect of Low Level Laser on Prevention of Chemotherapy-Induced Mucositis. *Acta Medica Iranica*. 2013; 51(3): 157-162.
28. Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister N, Sung L. Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS One*. 2014;9(9):1-10.
29. Anschau F, Webster J, Capra M, de Azeredo da Silva A, Stein A. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science*. 2019; doi.org/10.1007/s10103-019-02722-7.
30. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *European Journal of Pediatrics*. 2017;177(1):7-17.

31. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD011552.
32. Raber-Durlacher J, von Bültzingslöwen I, Logan R, Bowen J, Al-Azri A, Everaus H et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2012;21(1):343-355.
33. Diaz-Sanchez R, Pachon-Ibanez J, Marin-Conde F, Rodriguez-Caballero A, Gutierrez-Perez J, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2015;20(3):378-385.
34. Friend A, Rubagumya F, Cartledge P. Global Health Journal Club: Is Honey Effective as a Treatment for Chemotherapy-induced Mucositis in Paediatric Oncology Patients?. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2017;64(2):162-168.

Capítulo II - Relatório dos Estágios

1. Introdução

O estágio do Mestrado Integrado em Medicina Dentária divide-se em Estágio em Clínica Saúde Oral Comunitária, Estágio em Clínica Geral Dentária e em Estágio em Clínica Hospitalar.

2. Relatório dos Estágios

2.1. Estágio em Saúde Oral Comunitária

O estágio em Saúde Oral Comunitária iniciou-se no dia 11 de Setembro de 2018 e finalizou-se no dia 11 de Junho de 2019, num período de 3 horas e 30 minutos semanais, às terças-feiras, das 9h às 12h30. Este estágio envolveu a realização de seis tarefas/desafios tendo sido orientados e supervisionados pelo Prof. Doutor Paulo Rompante e dois projetos de intervenção comunitária.

O projeto de intervenção comunitária no Estabelecimento Prisional de Paços de Ferreira, iniciou-se no dia 16 de Outubro de 2018 e finalizou-se no dia 4 de Junho de 2019, tendo sido orientado e supervisionado pela Doutora Cristina Calheiros

O projeto de intervenção comunitária no Hospital de Santo Tirso, iniciou-se no dia 27 de Novembro de 2018 e finalizou-se no dia 11 de Junho de 2019, tendo sido orientado e supervisionado pelo Mestre José Pedro Novais de Carvalho.

Na tabela 1 são apresentados os atos clínicos realizados neste estágio.

Estágio em Saúde Oral e Comunitária			
Ato Clínico	Operadora	Assistente	Total
Triagem	1	1	2
Destartarização	5	4	9
Exodontia	2	9	11
Dentisteria	2	6	8
Endodontia (por sessão)	0	2	2
Outros	1	0	1

Tabela 1- Atos clínicos do Estágio em Saúde Oral Comunitária.

2.2. Estágio em Clínica Geral Dentária

O estágio em Clínica Geral Dentária foi realizado na Clínica Universitária Filinto Batista, no Instituto Universitário de Ciências da Saúde, em Gandra-Paredes, tendo sido orientado e supervisionado pela Prof.^a Doutora Filomena Salazar e pelo Mestre João Batista. Iniciou-se no dia 13 de Setembro de 2018 e finalizou-se no dia 13 de Junho de 2019, num período de 5 horas semanais, às quintas-feiras, das 19h às 24h. Ainda neste estágio, esteve incluída a prestação de serviços no regime de voluntariado que foi efetuado nas férias da Páscoa e nas férias de Verão do ano de 2018, num total de 28h.

Na tabela 2, são apresentados os atos clínicos realizados neste estágio.

Estágio em Clínica Geral Dentária			
Ato Clínico	Operadora	Assistente	Total
Triagem	0	2	2
Destartarização	6	8	14
Exodontia	6	1	7
Dentisteria	7	4	11
Endodontia (por sessão)	0	7	7
Outros	4	11	15

Tabela 2 - Atos clínicos do Estágio em Clínica Geral Dentária.

2.3. Estágio em Clínica Hospitalar

O estágio em Clínica Hospitalar foi realizado no Centro Hospitalar de São João - Polo de Valongo, tendo sido orientado e supervisionado pelo Prof.^o Doutor Luís Monteiro. Iniciou-se no dia 12 de Setembro de 2018 e finalizou-se no dia 12 de Junho de 2019, num período de 3 horas e 30 minutos semanais, às quartas-feiras, das 14h às 17h30.

Na tabela 3, são apresentados os atos clínicos realizados neste estágio.

Estágio em Clínica Hospitalar			
Ato Clínico	Operadora	Assistente	Total
Triagem	2	2	4
Destartarização	17	9	26
Exodontia	18	21	39
Dentisteria	11	16	27
Endodontia (por sessão)	4	4	8
Outros	1	0	1

Tabela 3 - Atos clínicos do Estágio em Clínica Hospitalar.

3. Considerações Finais

O estágio do Mestrado Integrado em Medicina Dentária permitiu-me aprofundar e colocar em prática todos os conhecimentos teóricos e teórico-práticos adquiridos ao longo destes cinco anos. Foi sem dúvida uma mais-valia para a minha formação académica e profissional.