

Radioterapia: Manifestações na Cavidade Oral

Pedro Craveiro Martins

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

Gandra, 25 de setembro de 2020

Pedro Craveiro Martins

**Dissertação conducente ao Grau de Mestre em
Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

Radioterapia: Manifestações na Cavidade Oral

Trabalho realizado sob a Orientação de Mestre Paula Malheiro

Declaração de Integridade

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato 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 que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Declaração do orientador

Eu, _____,
com a categoria profissional de Monitor Clínico do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientadora da Dissertação intitulada “Radioterapia: Manifestações na Cavidade Oral”, do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, Pedro Craveiro Martins, declaro que sou de parecer favorável para que a Dissertação possa ser depositada para análise do Arguente do Júri nomeado para o efeito para Admissão e provas públicas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, _____ de 2020

O orientador

Agradecimentos

Aos meus pais e irmão (em especial à minha mãe) por todo o apoio, carinho e dedicação. Sem eles nada disto seria possível de alcançar, tanto no meu percurso académico como na minha vida pessoal.

Agradeço à minha avó, por todas as palavras de incentivo e interesse permanente, a quem estarei eternamente grato.

Agradeço ao Júlio, Gustavo e Sebastião pela amizade, companheirismo e gargalhadas proporcionadas ao longo desta jornada. Obrigado por todas as sextas e sábados à noite em que adquirimos novos conhecimentos após horas de estudo na biblioteca e na academia.

Agradeço ao Guido, pela melhor companhia e boa disposição que podia ter pedido no último ano e uma amizade que levo para a vida.

Agradeço à Dina e à Carolina pela valiosa ajuda, disponibilidade e boa disposição que foram fundamentais na conclusão deste trabalho.

Agradeço a todos os professores de curso pelos conhecimentos e competências que me transmitiram ao longo deste percurso académico, que culminaram na elaboração desta tese.

Um agradecimento à minha orientadora, por toda a disponibilidade, atenção prestada e conhecimentos transmitidos para a elaboração deste trabalho.

Resumo

O cancro da cavidade oral, é uma patologia oncológica cada vez mais comum na população atual, com grande impacto individual e social. A radioterapia é uma das modalidades terapêuticas mais utilizadas no tratamento desta neoplasia mas pode provocar efeitos secundários nocivos nas células normais da zona irradiada.

Com este trabalho pretende-se conhecer as complicações associadas ao tratamento da radioterapia no cancro da cavidade oral, nomeadamente a mucosite oral, e perceber qual o papel do médico dentista antes, durante e após este tratamento.

A pesquisa bibliográfica realizada consistiu na consulta da base de dados PubMed e Google académico.

Tendo em conta os objetivos deste trabalho foram selecionados trinta e três artigos da PubMed, quatro do Google académico, e cinco livros.

A mucosite oral é uma inflamação da mucosa oral e constitui um dos efeitos secundários radioinduzidos mais comuns capaz de promover alterações na qualidade de vida dos pacientes.

Não existe consenso quantos às atuais estratégias usadas no controlo da mucosite oral, por serem de baixa eficácia e não haver evidência conclusiva sobre a prevenção e tratamento da mesma.

No sentido de reduzir a incidência e severidade da mucosite oral, o papel do médico dentista é fundamental, devendo estar familiarizado com as complicações radioinduzidas e métodos de tratamento mais aconselhados, monitorizando o estado de higiene e saúde oral geral do paciente antes, durante e após a radioterapia, em colaboração com os outros elementos da equipa multidisciplinar de tratamento.

Palavras-chave: Cancro da cabeça e pescoço, radioterapia, complicações orais, cancro oral, saúde oral, mucosite.

Abstract

Cancer of the oral cavity, is an oncological pathology increasingly common in the current population, with great individual and social impact. Radiotherapy is one of the most used therapeutic modalities in the treatment of this neoplasia but it can cause harmful side effects in the normal cells of the irradiated area.

This work aims to understand the complications associated with the treatment of radiotherapy in cancer of the oral cavity, namely oral mucositis, and understand the role of the dentist before, during and after this treatment.

The bibliographic search carried out consisted of consulting the PubMed and Google Scholar database.

Taking into account the objectives of this work, thirty three articles from PubMed, four from Google Scholar and five books were selected.

Oral mucositis is an inflammation of the oral mucosa and constitutes one of the most common radioinduced side effects capable of promoting changes in patients' quality of life.

There is no consensus regarding the current strategies used in the control of oral mucositis, as they are of low effectiveness and there is no conclusive evidence about its prevention and treatment.

In order to reduce the incidence and severity of oral mucositis, the role of the dentist is essential, and he must be familiar with the radioinduced complications and more recommended treatment methods, monitoring the patient's state of hygiene and general health before, during and after radiotherapy, in collaboration with the other member of the multidisciplinary treatment team.

Keywords: Head and neck cancer, radiotherapy, oral complications, oral cancer, oral health, mucositis.

Lista de de siglas e abreviaturas

MO – Mucosite Oral

RT – Radioterapia

TNM – Tumor, Node, Metastasis

LET – Linear Energy Transfer

Gy – Gray

RTOG – Radiation Therapy Oncology Group

WHO – World Health Organization

TNF- α - Tumor Necrosis Factor alpha

IL – Interleukin

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

NF- κ B – Nuclear Factor kappa-Beta

PEG – Percutaneous Endoscopic Gastrostomy

KGF – Keratinocyte Growth Factor

EGF – Epidermal Growth Factor

EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor

GM-CSF – Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

G-CSF – Granulocyte Colony Stimulating Factor

MASCC/ISOO – Multinational Association of Supportive Care in
Cancer/International Society of Oral Oncology

Índice

| | |
|--|------|
| Resumo | IV |
| Abstract | V |
| Lista de siglas e abreviaturas | VI |
| Índice de Figuras..... | VIII |
| Índice de Tabelas | IX |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1 Etiologia e epidemiologia do cancro da cavidade oral | 2 |
| 1.2 Fatores de prognóstico do cancro da cavidade oral | 3 |
| 2. Métodos | 4 |
| 3. Resultados | 5 |
| 4. Discussão | 9 |
| 4.1 Tratamento do cancro da cavidade oral..... | 12 |
| 4.2 Radioterapia | 13 |
| 4.2.1 Efeitos secundários da radioterapia | 15 |
| 4.3 Mucosite oral..... | 17 |
| 4.3.1 Incidência e prevalência da mucosite oral..... | 17 |
| 4.3.2 Classificação da mucosite oral..... | 17 |
| 4.3.3 Etiologia da mucosite oral | 19 |
| 4.3.4 Variáveis que afetam a mucosite oral | 19 |
| 4.3.5 Fisiopatologia da mucosite oral..... | 20 |
| 4.3.6 Sintomatologia da mucosite oral..... | 23 |
| 4.3.7 Prevenção e tratamento da mucosite oral | 24 |
| 5. Conclusão | 31 |
| Bibliografia..... | 33 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Fig. 1 Ilustração das diferentes regiões da cavidade oral..... | 1 |
| Fig. 2 Estadiamento do cancro da cavidade oral ⁸ | 10 |
| Fig. 3 Vista lateral do pescoço com ilustração dos cinco níveis anatómicos de drenagem linfática ² | 11 |
| Fig. 4 Ações direta e indireta da radiação na cadeia de ADN (adaptado de Hall e Giaccia, 2012) ¹⁷ | 14 |
| Fig. 5 Índice RTOG de graduação da mucosite oral radioinduzida com cronologia ³² | 18 |
| Fig. 6 Modelo de cinco fases utilizado para caracterizar o desenvolvimento e resolução da MO ³² | 23 |
| Fig. 7 Elementos da equipa médica multidisciplinar responsável pelos cuidados de um paciente com cancro da cavidade oral ⁴¹ | 25 |

Índice de Tabelas

| | |
|---|----|
| Tabela 1 Dados Relevantes dos documentos selecionados para este estudo..... | 6 |
| Tabela 2 Estadiamento dos tumores malignos da cavidade oral em grupos de prognóstico de acordo com o sistema de classificação TNM. Adaptado de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) | 12 |

1. Introdução

O cancro é um problema de saúde pública a nível mundial, com grande impacto individual e social. Mais especificamente, também o cancro da cabeça e pescoço é cada vez mais comum na população atual, e engloba uma variedade de tumores malignos. A cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal e seios paranasais são alguns dos locais afetados com mais frequência pelo tumor, sendo a cavidade oral o mais comum de entre estes, representando mais de 40% dos casos globalmente ¹.

Na cavidade oral mais de 90% dos tumores malignos são carcinomas espinocelulares ^{2,3}. O carcinoma espinocelular oral tem origem na mucosa epitelial da cavidade oral, região que se estende desde os bordos exteriores dos lábios até às papilas circunvaladas inferiormente, e até à junção palato duro/palato mole, superiormente ³ – Fig.1.

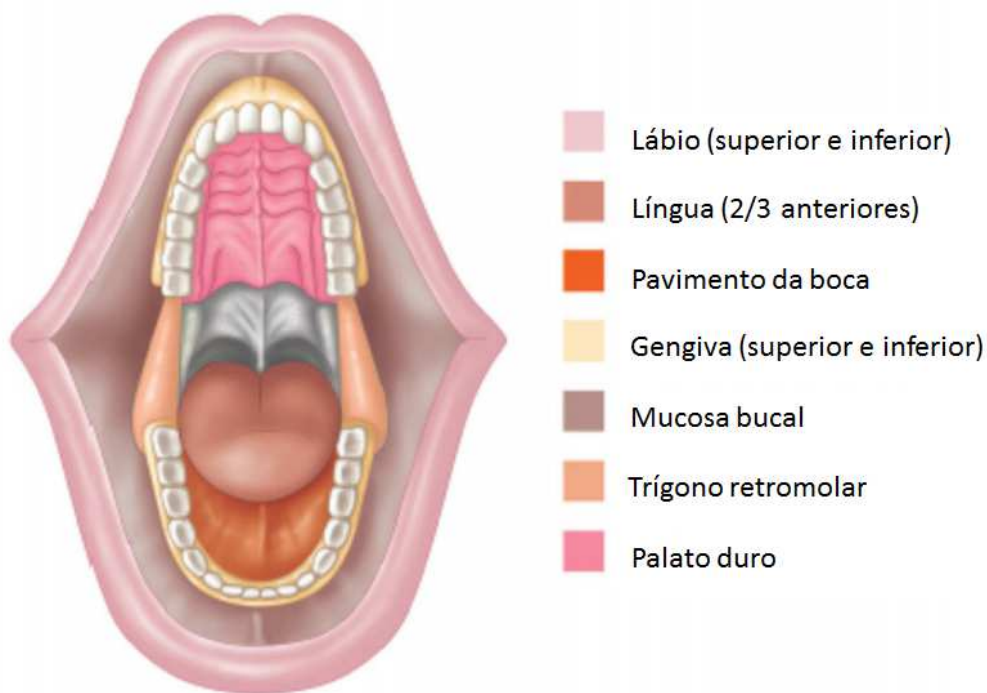


Fig. 1 Ilustração das diferentes regiões da cavidade oral

1.1 Etiologia e epidemiologia do cancro da cavidade oral

O número de casos de cancro da cavidade oral tem vindo a aumentar, estimando-se 405 000 novos casos por ano em todo o mundo, dos quais 66 650 são na União Europeia sendo que a França e a Hungria são os países mais afetados ^{3,4}. Em Portugal, em 2009-2010 foram registados 337 casos, com maior incidência no sexo masculino (duas a três vezes mais comum) ⁵. Esta diferença tem vindo a diminuir, por aumento da incidência em ambos os sexos na última década ⁶, devido a maior exposição da mulher ao álcool e tabaco ⁴.

O cancro da cavidade oral tem maior incidência na faixa etária dos 60-70 anos e é raro em pacientes com menos de 50 anos. Em indivíduos mais jovens, abaixo de 45 anos, tem sido registado um aumento de casos desde a década de 1990 ⁷.

O cancro da cavidade oral está associado ao consumo de tabaco e álcool, que são os dois principais fatores etiológicos do carcinoma espinocelular nessa região. De facto, o consumo de tabaco é identificado como um fator de risco independente em 80-90% dos pacientes e a sua redução está relacionada com a diminuição do risco de cancro na cavidade oral. O álcool é também considerado um fator de risco, mesmo em indivíduos não fumadores. O uso combinado de ambos parece ter um efeito sinérgico na etiologia do carcinoma espinocelular oral.

1.2 Fatores de prognóstico do cancro da cavidade oral

Uma análise rigorosa da região da cabeça e pescoço é fundamental em pacientes suspeitos de apresentar cancro da cavidade oral. A inspeção visual pode detetar uma variedade de lesões pré-malignas associadas ao processo de carcinogénese na cavidade oral, como leucoplasia, eritroplasia, líquen plano oral e fibrose submucosa oral^{3,8,9}. Por outro lado, a palpação e a inspeção visual são também importantes para a deteção e tratamento precoces desta patologia. Estes podem incluir dor de garganta persistente (mais comum), nódulo ou tumefação, dor/sensação de queimadura, sangramento, dentes com mobilidade, restrição do movimento da língua/ abertura da boca, próteses dentárias mal ajustadas, mancha persistente branca ou vermelha nas gengivas, língua, amígdala ou no revestimento da boca.

Da boa avaliação clínica e histológica do tumor depende a definição subsequente do tipo de tratamento. Este é normalmente multidisciplinar, por incluir cirurgia, radioterapia e quimioterapia, e conduz muitas vezes a efeitos secundários que condicionam a qualidade de vida do doente.

Sendo a radioterapia uma modalidade de tratamento bastante eficaz nestes tumores, os efeitos secundários a que conduz são comuns. A mucosite oral é uma complicação radioinduzida que ocorre em grande parte dos doentes e a sua severidade pode ser diminuída pela intervenção do médico dentista.

É objectivo deste trabalho realizar uma revisão bibliográfica que permita conhecer o cancro da cavidade oral e os efeitos secundários do tratamento de radioterapia, nomeadamente a mucosite oral, bem como o papel do médico dentista antes, durante e após este tratamento.

2. Métodos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed (National Medical Library, USA) e google académico, recorrendo às palavras-chave e sua associação: “head and neck cancer”, “radiotherapy”, “oral complications”, “oral cancer”, “oral health” e “mucositis”.

Critérios de inclusão:

- Artigos publicados a partir de 2000;
- Artigos que abordavam o tema em geral;
- Artigos que discutem os tipos de tratamento (mais especificamente a radioterapia) e métodos de prevenção;
- Artigos que abordam o papel do médico dentista antes, durante e após o tratamento da mucosite oral em pacientes com cancro da cavidade oral.

Critérios de exclusão:

- Artigos que não cumprissem os critérios de inclusão;
- Artigos que não incluíssem as palavras-chave;
- Artigos que não mostrassem relevância para o desenvolvimento deste trabalho.

3. Resultados

A partir da pesquisa realizada na PubMed e Google Scholar, foram selecionados trinta e sete artigos, excluindo aqueles que não cumpriam os critérios de inclusão. Foram também consultados cinco livros para a elaboração deste trabalho. Desta forma, quarenta e três estudos foram utilizados nesta revisão sistemática integrativa, como esquematizado na tabela 1.

Tabela 1 Dados Relevantes dos documentos selecionados para este estudo

| Autor | Título | Ano | Área | Tipo de estudo | Tema do estudo | Local Palavras-chave |
|---------------------------|---|------|----------------------------|-----------------------|---|--|
| 1. Ray-Chaudhuri e col. | Radiotherapy: Oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. | 2013 | Cancro da Cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Descrição das alterações promovidas pela Radioterapia na cavidade oral, sua gestão, tratamento e recomendações | Londres, Reino Unido |
| 2. Speight e col. | The pathology of oral cancer | 2018 | Cancro oral | Revisão bibliográfica | Definição das diferentes entidades histológicas, estadiamento e factores de prognóstico | Sheffield, Reino Unido |
| 3. Montero e col. | Cancer of the oral cavity | 2015 | Cancro da Cavidade Oral | Revisão bibliográfica | Análise dos factores epidemiológicos e patológicos que condicionam o tratamento e follow-up | Nova Iorque, EUA early detection; early diagnosis; oral cancer; potentially malignant disorders; pre-cancer; screening programmes |
| 4. Warnakulasuriya e col. | An appraisal of oral cancer and pre-cancer screening programmes in Europe: A systematic review. | 2015 | Cancro oral | Revisão bibliográfica | Análise de estudos europeus para aferir a incidência e métodos de rastreio | Londres, Reino Unido early detection; early diagnosis; oral cancer; potentially malignant disorders; pre-cancer; screening programmes |
| 5. IPO-Porto | Sobrevivência Global, Doentes diagnosticados em 2009-10 IPO-Porto | 2017 | Epidemiologia oncológica | Divulgação | Registo dos dados epidemiológicos dos doentes oncológicos tratados no IPO-Porto 2009-2010 | Porto, Portugal |
| 6. Monteiro e col. | Incidence rates and trends of lip, oral and oropharyngeal cancers in Portugal | 2013 | Cancro oral | Retrospectivo | Avaliação dos dados epidemiológicos e da tendência das incidências do cancro do lábio, cavidade oral e orofaringe | Paredes, Portugal Incidence, lip cancer, oral cancer, oro-pharyngeal cancer, Portugal, trends |
| 7. Llewellyn e col. | Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - A comprehensive literature review | 2001 | Cancro da cavidade oral | Revisão bibliográfica | Exame dos dados epidemiológicos e factores de prognóstico nos jovens | Londres, Reino Unido Review, oral cancer, young people, risk factors, epidemiology |
| 8. Mañon e col. | Oral Cavity | 2019 | Cancro da cavidade oral | Capítulo Livro | Descrição da epidemiologia, tipos, estadiamento e tratamento por radioterapia do cancro da cavidade oral | Filadélfia; EUA |
| 9. Monteiro e col. | Outcomes of invitational and opportunistic oral cancer screening initiatives in Oporto, Portugal | 2015 | Cancro oral | Prospetivo | Avaliação da metodologia de rastreio na cidade do Porto | Valongo, Portugal Portugal, oral cancer, oral potential malignant disorders, screening |
| 10. Mishev e col. | Prognostic value of matrix metalloproteinases in oral squamous cell carcinoma | 2014 | Cancro oral | Experimental | Análise do papel das metaloproteinases no processo de progressão e invasão do carcinoma espinocelular | Berna, Suíça Matrix metalloproteinase, oropharyngeal squamous cell carcinoma, tumour progression |
| 11. Genden e col. | Contemporary management of cancer of the oral cavity | 2010 | Cancro da cavidade oral | Revisão bibliográfica | Descrição da evolução e dos factores de prognóstico que condicionam o tipo de tratamento | Nova Iorque, EUA Neck dissection, oral cavity cancer, prognosis treatment |
| 12. Nutting | Radiotherapy in head and neck cancer management: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. | 2016 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Sumarização do papel da radioterapia e seus desenvolvimentos no cancro da cabeça e pescoço | Londres, Reino Unido |
| 13. Elkashty e col. | Head and neck cancer management and cancer stem cells implication. | 2019 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Análise dos modelos de tumorigénese e evolução e da terapia multidisciplinar no cancro da cabeça e pescoço | Montreal, Canada Head and neck cancer, carcinoma, squamous cell, cancer stem cells, cancer treatment, antineoplastic agents |

Radioterapia: Manifestações na Cavidade Oral

| Autor | Título | Ano | Área | Tipo de estudo | Tema do estudo | Local Palavras-chave |
|--------------------|---|------|----------------------------|-----------------------|--|--|
| 14. Leeman e col. | Cancer of head and neck | 2020 | Cancro da cabeça e pescoço | Capítulo, Livro | Explicação da história natural, epidemiologia e tratamento dos cancros da cabeça e pescoço | Baltimore, EUA |
| 15. Baskar e col. | Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions | 2012 | Radioterapia | Revisão bibliográfica | Discussão sobre os princípios biológicos, aplicação e evolução da radioterapia | Singapura Cancer, radiation therapy, linear energy transfer, cell death |
| 16. Funk e col. | Basics of Radiation Therapy | 2016 | Radioterapia | Capítulo, Livro | Bases biológicas da radioterapia | Amsterdão, Países Baixos |
| 17. Hall e col. | Radiobiology for the radiologist | 2012 | Radiobiologia | Livro | Explicação dos princípios radiobiológicos do uso das radiações ionizantes | Nova Iorque, EUA |
| 18. Sroussi e col. | Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis | 2017 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Descrição das complicações radioinduzidas e sua gestão no cancro da cabeça e pescoço | Boston, EUA Fibrosis, head and neck cancer, neurosensory disorder, oral candidiasis, oral health, oral mucositis, radiation therapy |
| 19. Yeh 2010 | Neck dissection and post-operative chemotherapy with dimethyl triazeno imidazole carboxamide and cisplatin protocol are useful for oral mucosal melanoma. | 2010 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Explicação das doses/fracionamentos e das complicações radioinduzidas de acordo com as diferentes sub-regiões da cabeça e pescoço | Xangai, China Radiotherapy, intensity-modulated, head and neck cancer, brachytherapy |
| 20. Frowen e col. | The prevalence of patient-reported dysphagia and oral complications in cancer patients | 2019 | Radioterapia | Retrospectivo | Avaliação das complicações orais e seu impacto na função oral e qualidade de vida em doentes oncológicos | Melbourne, Austrália Cancer therapies, deglutition, oral complications, quality of life, swallowing Farmington, EUA |
| 21. Lalla e col. | Oral complications at 6 months after radiation therapy for head and neck cancer | 2017 | Cancro da cabeça e pescoço | Prospetivo | Avaliação das complicações radioinduzidas e respectivo impacto na função oral e qualidade de vida numa coorte | Head and neck cancer, mouth opening, oral complications, quality of life, radiation therapy, salivary flow |
| 22. Song | Radiotherapy for Head and Neck Cancers | 2014 | Cancro da cabeça e pescoço | Capítulo, Livro | Análise de estudos de caso de cancro da cabeça e pescoço tratados com radioterapia numa estratégia multidisciplinar | Nova Jersey, EUA |
| 23. Kakoei | Xerostomia after radiotherapy and its effect on quality of life in head and neck cancer patients | 2012 | Cancro da cabeça e pescoço | Prospetivo | Avaliação do papel da xerostomia na diminuição da qualidade de vida em doentes com cancro da cabeça e pescoço | Kerman, Irão Quality of life, radiotherapy, saliva flow, xerostomia |
| 24. Barboza-Blanco | Abordaje de las complicaciones orales del paciente oncológico sometido a quimio-radioterapia: Un reto para la odontología actual | 2015 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Descrição das complicações devidas à quimio-radioterapia em doentes com carcinoma da cabeça e pescoço | Costa Rica Chemotherapy, radiotherapy, oral complications, head and neck cancer, dentistry Chinna Avutapalli, Índia |
| 25. Nadella e col. | Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update | 2015 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Descrição da osteoradionecrose, factores de risco, classificação e tratamento em doentes com cancro da cabeça e pescoço | Osteoradionecrosis, etiology, pathophysiology, risk factors, treatment options, bisphosphonate Caen, França |
| 26. Robard e col. | Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results | 2014 | Cancro da cabeça e pescoço | Retrospectivo | Avaliação do protocolo de tratamento PENTOCLO na osteoradionecrose da mandíbula de doentes com cancro da cabeça e pescoço | Osteoradionecrosis of the mandible, pentoxifylline-tocopherol-clodronate, radiotherapy Lucknow, Índia |
| 27. Devi e col. | Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer | 2014 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Análise da necessidade dos tratamentos dentários antes durante e após a radioterapia na prevenção e gestão das complicações radioinduzidas | Complications, head and neck radiotherapy Teerão, Irão |
| 28. Razmara e col. | An investigation into the prevalence and treatment of oral mucositis after cancer treatment | 2019 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Análise do impacto dos tratamentos naturais disponíveis na redução da mucosite oral radioinduzida | Radiotherapy, cancer treatment, chemotherapy, oral mucositis |

Radioterapia: Manifestações na Cavidade Oral

| Autor | Título | Ano | Área | Tipo de estudo | Tema do estudo | Local Palavras-chave |
|----------------------------|--|------|----------------------------|-----------------------|--|--|
| 29. Saedi e col. | Frequency of chemoradiotherapy - induced mucositis and related risk factors in patients with the head - and - neck cancers : A survey in the North of Iran | 2019 | Cancro da cabeça e pescoço | Prospetivo | Avaliação da incidência e factores de risco da mucosite radioinduzida em doentes com cancro da cabeça e pescoço | Rasht, Irão Chemoradiotherapy, mucositis, neoplasms |
| 30. Oronsky e col. | A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis | 2018 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Sumarização da incidência, patogénese e sintomatologia e mecanismo de ação de quatro radioprotectores na mucosite oral radioinduzida | San Diego, EUA |
| 31. Bonomi e col. | Assessment and management of mucositis in head and neck cancer patients | 2012 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Análise da patofisiologia, prevenção e gestão da mucosite oral radioinduzida | Nova Iorque, EUA |
| 32. Mallick e col. | Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management | 2016 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Análise da patofisiologia, prevenção e tratamento da mucosite oral radioinduzida | Nova Deli, Índia Mucositis, radiotherapy, conformal, intensity modulated radiotherapy, side effect Farmington, EUA |
| 33. Lalla e col. | Clinical registry of dental outcomes in head and neck cancer patients (OraRad): Rationale, methods, and recruitment considerations | 2017 | Cancro da cabeça e pescoço | Prospetivo | Avaliação da saúde oral e perda de dentes antes, durante e após radioterapia numa coorte de doentes com cancro da cabeça e pescoço | Head and neck cancer, radiation therapy, protocol, tooth loss, exposed bone, osteoradionecrosis, salivary flow, periodontal disease, caries, recruitment Montreal, Canada |
| 34. Maria e col. | Radiation-induced oral mucositis | 2017 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Análise da patofisiologia, prevenção e tratamento da mucosite oral radioinduzida | Chemotherapy, oral mucositis, radiation, radiotherapy, normal tissue injury, pathobiology, mesenchymal stromal/stem cells |
| 35. Raber-Durlacher e col. | Oral cancer: comprehending the condition, causes, controversies, control and consequences. 14. Mucositis | 2012 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Sumarização da patofisiologia, prevenção e gestão da mucosite oral radio e quimioinduzida | Amsterdão, Países Baixos |
| 36. Volpato e col. | Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis | 2007 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Descrição da patofisiologia, prevenção e tratamento da mucosite oral radio e quimioinduzida | São Paulo, Brasil Adverse effects, mucositis, chemotherapy, radiotherapy |
| 37. Lalla e col. | Management of oral mucositis in patients who have cancer | 2008 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Análise da patofisiologia, prevenção e tratamento da mucosite oral radioinduzida | Farmington, EUA Oral mucositis, chemotherapy, radiation therapy, cancer |
| 38. Campos e col. | Challenges in the local delivery of peptides and proteins for oral mucositis management | 2018 | Cancro da cavidade oral | Revisão bibliográfica | Análise das metodologias de aplicação tópica de agentes de natureza peptídica e proteica na gestão da mucosite oral | Porto, Portugal Oral mucositis, drug delivery, peptides and proteins, cytokines, growth factors, cancer, radiation and chemotherapy |
| 39. Bey e col. | Prevention and management of antineoplastic therapy induced oral mucositis | 2010 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Descrição da patofisiologia, prevenção e tratamento da mucosite oral radio e quimioinduzida | Aligarh, Índia Antineoplastic therapy, mucosal protectants, oral mucositis |
| 40. De Sanctis e col. | Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements | 2016 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Análise dos protocolos de tratamento da mucosite oral quimio e radioinduzida | Roma, Itália Chemoradiation, chemotherapy, clinical management, head and neck cancer, mucositis oral mucositis, radiation therapy radiotherapy supportive care |
| 41. Brody e col. | The dentist's role within the multi-disciplinary team maintaining quality of life for oral cancer patients in light of recent advances in radiotherapy | 2013 | Cancro da cavidade oral | Revisão bibliográfica | Análise da patofisiologia e gestão da mucosite oral radioinduzida pela medicina dentária | Dublin, Irlanda |
| 42. Kumar e col. | Radiation induced oral mucositis | 2009 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Análise da patofisiologia, prevenção e tratamento da mucosite oral radioinduzida | Trivandrum, Índia Mucositis, oral cancer, radiation |
| 43. Moslemi e col. | Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature | 2016 | Cancro da cabeça e pescoço | Revisão bibliográfica | Descrição da patofisiologia, prevenção e tratamento da mucosite oral radio e quimioinduzida | Babol, Irão Cancer, irradiation, oral mucositis, oropharyngeal, radiotherapy |

4. Discussão

O cancro da cavidade oral é estadiado segundo o Sistema de classificação de tumores malignos TNM, definido pelo *The American Joint Committee on Cancer* (AJCC), que avalia a extensão das neoplasias malignas, nomeadamente carcinomas, com base em três categorias (AMIN 2017) ⁸ -Fig.2.

| Definition of Primary Tumor | |
|---------------------------------------|--|
| T Category | T Criteria |
| TX | Primary tumor cannot be assessed |
| Tis | Carcinoma in situ |
| T1 | Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension, ≤ 5 mm depth of invasion (DOI) |
| T2 | Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension, DOI > 5 mm and ≤ 10 mm, or tumor > 2 cm, but ≤ 4 cm, and ≤ 10 mm of DOI |
| T3 | Tumor > 4 cm in greatest dimension Any tumor > 10 mm DOI |
| T4 | Moderately advanced or very advanced local disease |
| T4a (lip) | Tumor invades through cortical bone, inferior alveolar nerve, floor of the mouth, or skin of the face (i.e., chin or nose). |
| T4a (oral cavity) | Tumor invades adjacent structures (e.g., through cortical bone of the mandible or maxilla, maxillary sinus, or skin of the face). <i>Note: superficial erosion of bone/tooth socket by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4.</i> |
| T4b | Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases carotid artery. |
| Definition of Regional Lymph Node (N) | |
| Clinical N (cN) | |
| N Category | N Criteria |
| Nx | Regional lymph nodes cannot be assessed |
| N0 | No regional lymph node metastases |
| N1 | Metastases in a single ipsilateral lymph node, ≤ 3 cm in greatest dimension, ENE (-) |
| N2 | Metastases in a single ipsilateral lymph node > 3 cm, but ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-); in multiple ipsilateral lymph nodes, none > 6 cm in greatest dimension and ENE (-); or in bilateral or contralateral lymph nodes, ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-) |
| N2a | Metastases in a single ipsilateral lymph node > 3 cm, but ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-) |
| N2b | Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, ≤ 6 cm in greatest dimension, and ENE (-) |
| N2c | Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-) |
| N3 | Metastases in a lymph node > 6 cm in greatest dimension and ENE (-) or in any node with clinically overt ENE (+) |
| N3a | Metastases in a lymph node > 6 cm in greatest dimension and ENE (-) |
| N3b | Metastases in any lymph node(s) and clinically over ECE (+) |
| Definition of Regional Lymph Node (N) | |
| Pathologic N (pN) | |
| N Category | N Criteria |
| Nx | Regional lymph nodes cannot be assessed |

| | | | |
|---|--|-------|----|
| N0 | No regional lymph node metastases | | |
| N1 | Metastases in a single ipsilateral lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension and ENE (-) | | |
| N2 | Metastases in a single ipsilateral lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension and ENE (+); >3 but ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-); in multiple ipsilateral lymph nodes, ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-); or in bilateral or contralateral lymph nodes, ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-) | | |
| N2a | Metastases in a single ipsilateral or contralateral lymph node ≤ 3 cm in greatest dimension and ENE (+), or in a single ipsilateral lymph node, >3 but ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-) | | |
| N2b | Metastases in multiple ipsilateral lymph nodes ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-) | | |
| N2c | Metastases in bilateral or contralateral lymph nodes ≤ 6 cm in greatest dimension and ENE (-) | | |
| N3 | Metastases in a lymph node >6 cm in greatest dimension and ENE (-); in a single ipsilateral lymph node, >3 cm in greatest dimension and ENE (+); or multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, any with ENE (+) | | |
| N3a | Metastases in a lymph node >6 cm in greatest dimension and ENE (-) | | |
| N3b | Metastases in a single ipsilateral lymph node >3 cm in greatest dimension and ENE (+), or in multiple ipsilateral, contralateral, bilateral lymph nodes, any with ENE (+) | | |
| <p>Note. A designation of "U" or "L" may be used for any N category to indicate metastases above or below the lower border of the cricoid, respectively. Similarly, clinical or pathologic extranodal extension (ENE) should be recorded as ENE (-) or ENE (+).</p> | | | |
| AJCC Prognostic Stage Groups | | | |
| Stage I | T1 | N0 | M0 |
| Stage II | T2 | N0 | M0 |
| Stage III | T3 | N0 | M0 |
| | T1-3 | N1 | M0 |
| Stage IVA | T4a | N0 | M0 |
| | T4a | N1 | M0 |
| | T1-4a | N2 | M0 |
| Stage IVB | Any T | N3 | M0 |
| | T4b | Any N | M0 |
| Stage IVC | Any T | Any N | M1 |

Fig. 2 Estadiamento do cancro da cavidade oral ⁸

T – extensão do tumor primário, ou seja o diâmetro máximo do carcinoma.

Para esta categoria contribuem a localização, o grau de diferenciação e a capacidade do tumor em invadir os tecidos adjacentes, nomeadamente em profundidade. Quanto maior o T maior a probabilidade de disseminação ganglionar.

N – ausência ou presença e extensão de metástases em gânglios regionais.

Os tumores da cavidade oral têm tendência para invadir os gânglios linfáticos regionais, provavelmente até numa fase precoce ¹⁰. A sua localização anatómica tem um papel muito importante na previsão da disseminação através dos 5 níveis da extensa rede linfática de drenagem desta região ² – Fig 3.

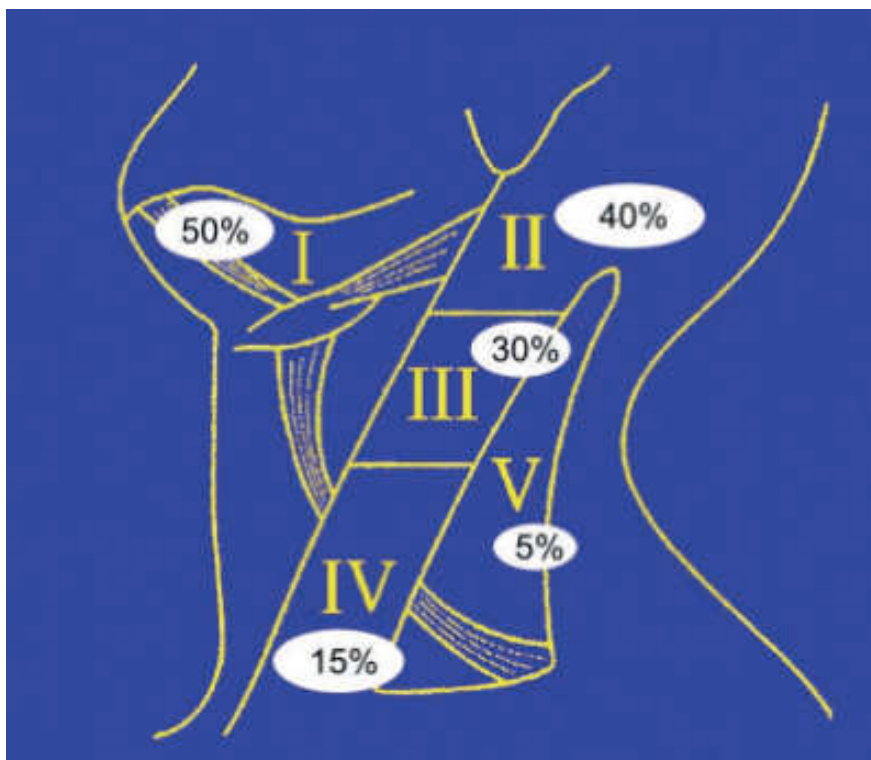


Fig. 3 Vista lateral do pescoço com ilustração dos cinco níveis anatómicos de drenagem linfática ²

M – ausência ou presença de metástases à distância.

O risco de metastização à distância depende do grau de envolvimento ganglionar. As metástases ocorrem, por ordem decrescente de incidência, no pulmão, osso e fígado ⁸.

Com base no impacto das diferentes categorias T, N e M na sobrevida, prognóstico e tratamento da doença, assim os tumores são agrupados em 4 estadios (Tabela 1).

Tabela 2 Estadiamento dos tumores malignos da cavidade oral em grupos de prognóstico de acordo com o sistema de classificação TNM. Adaptado de National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

| Estadio | Classificação TNM |
|---------|---|
| 0 | Tis N0 M0 |
| I | T1 N0 M0 |
| II | T2 N0 M0 |
| III | T3 N0 M0 T1, T2, T3 N1 M0 |
| IV | Qualquer T4 Qualquer N2, N3 Qualquer M1 |

4.1 Tratamento do cancro da cavidade oral

Existem três métodos frequentemente usados para o tratamento de tumores malignos da cavidade oral: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. A escolha do tipo de terapia, combinada ou não, depende do estadio do tumor ⁸. O tratamento de modalidade única é comumente realizada em tumores em fase inicial de proliferação (estádios I,II e III), enquanto que a terapia combinada se usa mais em tumores mais avançados ^{11,12}.

A cirurgia é a modalidade de tratamento mais comum para lesões da cavidade oral e tem como principal objetivo a resseção do tumor. Carcinomas superficiais da cavidade oral podem ser tratados com radioterapia radical ou excisão cirúrgica, com igual probabilidade de cura. Deste modo, a escolha entre os dois métodos vai depender de fatores como a toxicidade, qualidade de vida do paciente, sua colaboração e preferência, e custo do procedimento ^{11,12}.

A modalidade cirúrgica é eficaz e apresenta baixa morbidade sendo assim escolhida para pacientes com lesões de dimensões pequenas/moderadas. ^{8,11}.

A radioterapia pode ser considerada para pacientes com tumores em estádios iniciais que não possam ser submetidos a cirurgia ou mesmo que recusem esse método. Este tratamento poder originar sequelas agudas ou a longo prazo, como mucosite, xerostomia, disfagia e osteoradionecrose.

Para pacientes com pior prognóstico, a abordagem de terapia combinada é a mais recomendada ^{13,14}.

4.2 Radioterapia

A radioterapia é utilizada em mais de metade dos pacientes com cancro e mesmo em doenças benignas. Pode ser usada com finalidade curativa ou paliativa e com intuito radical ou adjuvante, quando complementar à cirurgia e em combinação ou não com a quimioterapia, dependendo do estadió ¹⁵. Desta forma, durante o planeamento do tratamento a dose prescrita deve ser suficiente para controlar localmente o tumor sem danificar seriamente os tecidos normais vizinhos. Mesmo assim há sempre possibilidade de ocorrência de efeitos secundários mais ou menos severos.

Mecanismo de ação

A radiação ionizante promove a ionização do meio onde incide, ou seja transfere uma quantidade de energia que é superior à energia de ligação dos eletrões aos núcleos dos átomos dos tecidos biológicos desse meio. Este fenómeno vai provocar eventos físicos, químicos e biológicos, tornando os átomos atingidos eletricamente instáveis (eventos físicos) o que conseqüentemente leva à formação de radicais livres (eventos químicos) e à rutura de ligações moleculares (eventos biológicos). A quantidade de energia depositada pela radiação ionizante ao penetrar um tecido depende da natureza química e da massa específica do mesmo ¹⁶.

As radiações particuladas/corpusculares são compostas por eletrões, prótões, partículas alfa ou neutrões, enquanto que as radiações eletromagnéticas são compostas por fotões (raios X ou raios gama). Os feixes de fotões são os mais frequentemente usados na radioterapia ^{15,16}. A ionização de biomoléculas, nomeadamente da molécula de ADN, que é o alvo principal do dano radioinduzido, ocorre através da deposição de energia por fotões ou partículas e pode ocorrer direta ou indiretamente por radiólise da água – Fig 4. Como a água é um componente maioritário das células, o componente de ação indireto é o mais importante.

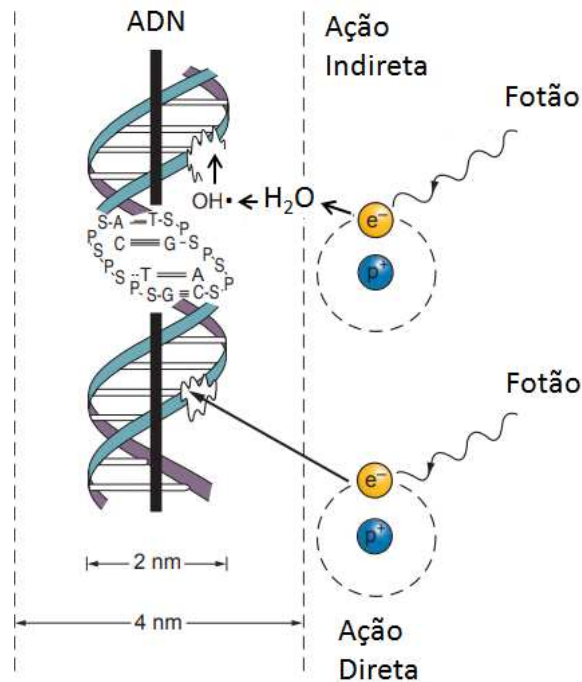


Fig. 4 Ações direta e indireta da radiação na cadeia de ADN (adaptado de Hall e Giaccia, 2012) ¹⁷

Os efeitos biológicos sobre o ADN devido à radiação vão depender do tipo de radiação, da dose e tipo de fracionamento e do tipo de tecido irradiado. A molécula de ADN apresenta dois tipos de danos: mutações genéticas e quebras de cadeia. Efetivamente, o alvo mais importante a ser irradiado é o ADN, uma vez que a quebra de ambas as cadeias de dupla-hélice é a lesão responsável pela morte celular e perda da capacidade proliferativa das células tumorais ¹⁵.

Doses e fracionamento na cavidade oral

Durante a fase de mitose do ciclo celular, o ADN é duplicado e fica mais exposto, razão pela qual as células com maior capacidade proliferativa são as mais radiosensíveis. Sendo as células tumorais caracterizadas por elevada taxa de multiplicação, sofrem muito mais o dano radioinduzido. Por outro lado, cada tecido tem um tipo de resposta característica à radiação, que é dependente dos tipos celulares que o compõem e da arquitetura funcional em que estes se estruturam. É deste modo que se estabelece uma escala de radiosensibilidade, com os tecidos indiferenciados de proliferação mais rápida a apresentarem maior sensibilidade ao dano radioinduzido, relativamente àqueles bem diferenciados e de proliferação mais lenta. No que concerne às reações secundárias, os primeiros são responsáveis pela resposta rápida – efeitos agudos – que acontece durante

ou dias a semanas após o tratamento, enquanto os segundos são responsáveis pela resposta tardia – efeitos crónicos – e ocorrem irreversivelmente meses a anos após a radioterapia.

A quantidade de dose absorvida por um tecido em particular é medida em Gray (1 Gy = 1 Joule/kg), unidade do SI que veio substituir a anterior, o rad (radiation absorbed dose). A dose em Gy a administrar a um tumor específico depende da sua radiosensibilidade, localização e estadió. A dose total prescrita pelo radioncologista é dividida em frações diárias iguais de modo a permitir a reparação dos danos subletais radioinduzidos nos tecidos normais e, por outro lado, a sensibilizar as células tumorais com o máximo de dose. O fundamento radiobiológico do fracionamento de um tratamento de radioterapia baseia-se na ocorrência de 5 R's entre as frações: reparação, reoxigenação, redistribuição e repopulação ¹⁷.

No caso dos tumores da cavidade oral a dose de radiação pode variar entre 50-66 Gy num tratamento adjuvante até 70 Gy num tratamento radical ⁸.

No caso de um tumor maligno em fase avançada da cavidade oral, a melhor modalidade de tratamento é a terapia combinada. A cirurgia combinada com radioterapia pós ou pré-operatória é comumente utilizada no caso de doença avançada. Ainda que a radiação pré-operatória (neo-ajuvante) tenha sido aplicada em certos casos para diminuir o volume tumoral e facilitar a ressectabilidade do tumor, é mais frequente realizar a resseção cirúrgica do mesmo baseada nas margens de pré-radiação, uma vez que as ilhas de tumor viáveis podem persistir dentro das margens periféricas iniciais. A radiação pré-operatória está também associada a uma maior taxa de complicações pós-operatórias, e por estas razões a maioria dos centros adotam a prática clínica de cirurgia seguida de radioterapia pós-operatória (adjuvante) ¹¹. Neste caso a radioterapia tem a função de esterilizar localmente o leito tumoral, particularmente ao nível microscópico, as células viáveis deixadas pela cirurgia.

4.2.1 Efeitos secundários da radioterapia

A radioterapia, embora eficaz no tratamento cancro da cabeça e pescoço, é sempre acompanhada de efeitos secundários agudos e crónicos, uma vez que a radiação ionizante provoca danos biológicos não só nas células tumorais, como também nas células dos tecidos normais da cavidade bucal, maxila, mandíbula e glândulas salivares ^{18,19}. Os pacientes sujeitos a esta modalidade de tratamento são suscetíveis a uma deterioração da sua saúde dentária e periodontal, assim como a alterações funcionais e sensoriais, por

vezes permanentes, nos tecidos moles orais¹⁸. De facto, estas perturbações podem resultar não só no aumento da morbilidade e mortalidade, como também alterar significativamente a qualidade de vida dos pacientes^{18,20}.

De entre as complicações da radioterapia estão a mucosite, disgeusia, cáries radioinduzidas, candidíase, osteorradionecrose e xerostomia^{1,18,21}. Estas reações podem ocorrer em fase aguda (durante ou semanas após o tratamento) ou em fase tardia (meses ou anos após a radioterapia)¹⁹. Os efeitos secundários agudos resultam de dano aos tecidos normais cujas células possuem elevada taxa de proliferação (células epiteliais da mucosa, pele e medula óssea).

A mucosite aguda reflete o dano mais direto na mucosa irradiada e representa o efeito secundário mais comum da radioterapia.

O paladar é também afetado pela radiação (mais a sensibilidade ao doce do que a sensibilidade ao salgado). Os pacientes que sofrem de disgeusia devem ser encorajados a ingerir alimentos que ainda retenham alguma sensação de gosto e a mastigar os alimentos durante mais tempo para promover o seu contacto com as papilas gustativas²².

Os pacientes irradiados têm também maior tendência ao desenvolvimento de infeções bucais por bactérias e fungos como a candidíase. O risco aumentado para a esta infeção oral ocorre provavelmente devido à queda do fluxo salivar consequente da radioterapia¹⁹. Esta complicação pode ser controlada através do uso de agentes antifúngicos tópicos ou sistémicos²².

A xerostomia é uma das sequelas mais comuns relacionadas com a radioterapia. A severidade desta condição está muito dependente da dose de radiação usada no tratamento assim como o volume das glândulas salivares major dentro do campo de radiação^{19,22}. É responsável pela sensação de boca seca, dificuldade a engolir, deficiência nutricional, diminuição da capacidade da fala e dificuldade em dormir, o que resulta numa baixa qualidade de vida. Vários esforços foram feitos para tratar esta condição e nenhum é definitivo na cura da mesma, no entanto, pode-se prevenir o aparecimento da xerostomia através da diminuição da exposição das glândulas salivares à radiação²³.

A osteorradionecrose é um dos piores cenários clínicos que pode ocorrer num paciente com cancro da cabeça e pescoço¹. É uma condição caracterizada pela necrose do maxilar irradiado e sua exposição através duma lesão da pele ou mucosa que persiste sem cicatrização de 3 a 6 meses^{24,25}. A osteorradionecrose é um efeito secundário grave da radioterapia e pode causar deformidade facial, dor, fratura patológica e fistulas orocutâneas²⁴. Tendo em conta a severidade desta complicação o tratamento pode ser de

natureza médica, cirúrgica ou uma combinação dos dois. O tratamento conservativo médico consiste no uso de antibióticos e higiene oral otimizada, o que na maioria dos casos não resulta na cura desta condição. A cirurgia pode então ser mais indicada para esse efeito e baseia-se na remoção do tecido necrótico ²⁶.

Os pacientes tratados com radioterapia estão também sujeitos a um risco maior de cáries dentárias devido a hipossalivação. A saliva tem um papel importante na manutenção da estrutura dos dentes uma vez que controla o pH, bem como a remineralização e limpeza antimicrobiana dos dentes. Sequelas podem incluir dor, infecção do osso da mandíbula e a possível necessidade de extração dentária ¹⁸. Um dos métodos mais eficazes de tratamento desta condição é a aplicação tópica diária de fluoreto ²⁷.

4.3 Mucosite oral

O conceito de mucosite oral foi instituído nos anos 80 e sofreu uma evolução até à atualidade. Atualmente, a mucosite oral é definida como a inflamação da mucosa oral e da orofaringe que afeta a maior parte dos pacientes sujeitos a radioterapia para tratamento do cancro da cabeça e pescoço.

4.3.1 Incidência e prevalência da mucosite oral

A mucosite oral (MO) é um dos efeitos secundários mais comuns de tratamentos para o cancro da cabeça e pescoço como a radioterapia e quimioterapia ²⁸. Esta complicação é detetada em quase todos os pacientes sujeitos a radioterapia e em cerca de 40% dos que recebem quimioterapia ^{29,30}. A incidência de MO é ainda maior quando a radioterapia e a quimioterapia são utilizadas concomitantemente ³⁰ ou quando sejam usados fracionamentos com dose de radiação cumulativa > 50Gy ³¹.

4.3.2 Classificação da mucosite oral

Várias instituições internacionais como a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e a World Health Organization (WHO) classificaram a intensidade da MO ^{18,32}. O índice descrito pela RTOG é mais comumente usado para a mensuração da sua severidade e faz a graduação da mucosite em quatro graus – Fig 5:

Grau 1 – mucosite que causa pouca dor ou congestão, sem necessidade de analgésicos

Grau 2 – áreas descontínuas de mucosite ou casos que precisem de analgésicos ou com produção serossanguínea

Grau 3 – mucosite confluyente ou casos em que haja dor severa com necessidade de analgésicos

Grau 4 – ulceração, necrose ou sangramento local ³²

O sistema de avaliação WHO baseia-se nas seguintes manifestações clínicas:

Grau 0 – normal, sem mucosite

Grau 1 – eritema ou ulceração

Grau 2 – eritema ou ulceração dolorosa sem interferência na ingestão de dieta sólida

Grau 3 – ulceração dolorosa que requer dieta líquida

Grau 4 – ulceração dolorosa que impossibilita a alimentação por via oral ³³

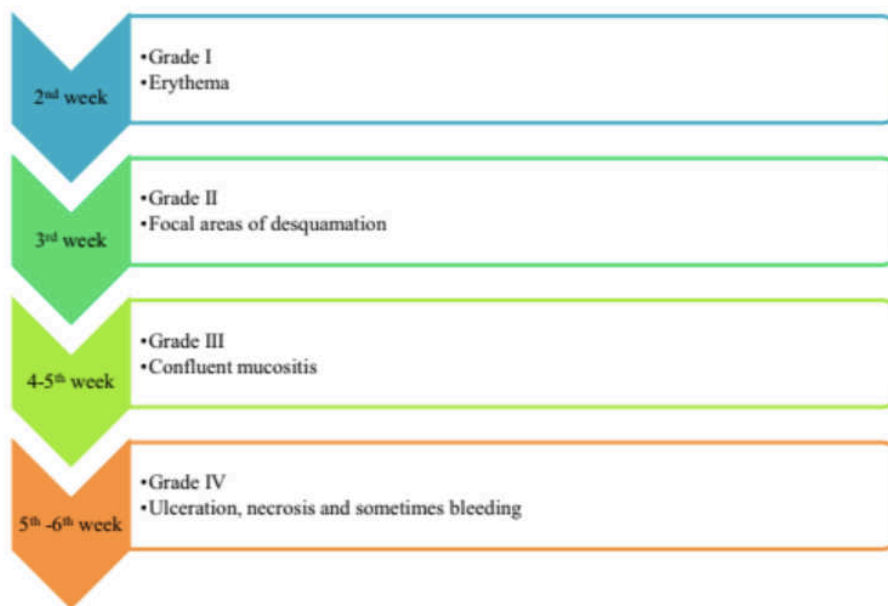


Fig. 5 Índice RTOG de graduação da mucosite oral radioinduzida com cronologia ³²

4.3.3 Etiologia da mucosite oral

A etiologia da mucosite oral está associada à inflamação da mucosa bucal, que é uma das partes mais sensíveis do corpo à radiação²⁸. De facto, as células da camada basal do epitélio bucal dividem-se rapidamente e, por isso, são mais sensíveis aos efeitos desta terapia antineoplásica. A renovação celular diminuída da camada basal do epitélio pela radiação impossibilita a reposição completa das células descamadas. O desequilíbrio entre a proliferação e a perda celular leva à redução das células epiteliais e consequente perda de espessura, que resulta em inflamação, atrofia e ulceração, manifestando-se como mucosite oral.

4.3.4 Variáveis que afetam a mucosite oral

Vários fatores podem influenciar a frequência, severidade e duração da mucosite, dependendo do paciente e do tipo de tratamento utilizado.

No que respeita à radioterapia, as variáveis que afetam a mucosite oral incluem a região irradiada, dose total prescrita, o tipo de fracionamento e o tempo total de tratamento, bem como o uso concomitante de radioterapia e quimioterapia, que é o fator de maior risco^{28,30,31}.

As variáveis relacionadas com o paciente compreendem o estado de higiene oral e o estado geral de saúde antes e após o tratamento, diabetes, lesões orais, deficiências nutricionais, uso de próteses dentárias, neutropenia, xerostomia e consumo de tabaco e álcool. Outros fatores de risco a considerar são a idade, sexo, índice de massa corporal e predisposição genética^{28,30}.

Há alguma controvérsia sobre se alguns destes fatores aumentam significativamente o risco de mucosite oral. Em recentes estudos²⁹ foi evidenciado que a mucosite é mais frequente no sexo masculino do que no feminino e no grupo etário dos 60-69 anos. A região mais comum para a MO é o pavimento da boca e o uso de próteses dentárias tal como o consumo de tabaco contribui para o aparecimento da mesma.

4.3.5 Fisiopatologia da mucosite oral

A mucosite oral é uma inflamação da mucosa oral causada pela radioterapia que danifica as células epiteliais em divisão e leva à diminuição da espessura da camada basal. Este processo biológico e inflamatório é regulado pelo sistema imunitário.

A fisiopatologia da MO pode ser descrita através de um modelo de quatro fases^{34,35}:

- I – Fase inicial inflamatória/vascular;
- II – Fase epitelial;
- III – Fase ulcerativa/bacteriológica;
- IV – Fase curativa/reparadora.

I – Fase inicial inflamatória/vascular

Quando o tecido é lesado pela radiação há libertação de citoquinas pró-inflamatórias como prostaglandinas, interleucina -1 β (IL) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) pelas células epiteliais, endoteliais e do tecido conjuntivo da mucosa oral. Estes mediadores intensificam o dano causado ao aumentar a permeabilidade vascular, resultando numa maior infiltração e recrutamento de células inflamatórias. As células estaminais vão migrar para o local da lesão juntamente com outros componentes imunológicos como leucócitos (neutrófilos e macrófagos). Por outro lado, há também libertação de citocinas anti-inflamatórias como interleucina 10 (IL-10) e 11 (IL-11) que vão minimizar a resposta inflamatória³⁴.

II – Fase epitelial

A fase epitelial é iniciada dentro de uma semana após o tratamento pelos efeitos citotóxicos da radiação sobre a capacidade de proliferação das células da camada basal. Desta forma, o período de recuperação é dependente do turnover celular das células epiteliais, o que pode ser otimizado por fatores de crescimento como o fator de crescimento epidérmico e o fator de crescimento de queratinócitos.

Face aos efeitos da radioterapia sobre os tecidos epiteliais, observa-se então uma diminuição da proliferação celular o que resulta na depleção epitelial, com formação de pseudomembranas, exsudado inflamatório e ulceração³⁴.

III – Fase ulcerativa/bacteriológica

Uma semana após o tratamento antineoplásico, o colapso epitelial termina no início da ulceração e formação de pseudomembranas. Esta fase é a mais dolorosa para o paciente (fase mais sintomática), pois a mucosa danificada encontra-se desprotegida e mais susceptível à infeção. O exsudado inflamatório e estado de neutropenia resultantes vão promover a colonização de bactérias Gram negativas e fungos em conjunto com a formação de infeção secundária. Metabólitos provenientes de bactérias, como as exotoxinas, vão agravar a reação inflamatória ao induzir uma explosão das células mononucleares e aumentar a libertação de mediadores inflamatórios como a interleucina 1 (IL-1), o TNF- α e o óxido nítrico ³⁴.

IV – Fase curativa

A fase curativa/reparadora inicia-se duas a três semanas após a finalização do tratamento antineoplásico e consiste na regeneração tecidular e restabelecimento da flora microbiana normal através de processos de proliferação e diferenciação celular ³². Úlceras de maiores dimensões (tamanho e profundidade) podem adiar o processo de cura da mucosa lesada o que exige um maior tempo de cicatrização, podendo ser classificadas como efeitos tardios na mucosa. No entanto, algumas úlceras profundas podem progredir para os tecidos moles e osso (necrose). Dependendo da extensão da lesão, a mucosa pode parecer pálida e atrofiada ³⁶.

Geralmente, o desenvolvimento e resolução da MO é descrita através de um modelo de cinco fases ^{28,32} – Fig 6:

- 1 – Iniciação;
- 2 – Resposta inicial ao dano primário;
- 3 – Sinal de amplificação;
- 4 – Ulceração;
- 5 – Reparação.

1 – Iniciação

Fase inicial em que a radiação danifica os tecidos irradiados com consequente ocorrência de quebras da cadeia de ADN ³².

2 – Resposta inicial ao dano primário

A lesão do ADN vai promover a ativação de fatores de transcrição como o fator nuclear kappa-beta (NF-k β), o que estimula o aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL-1B e 1L-6 ³².

3 – Sinal de amplificação

As citocinas pró-inflamatórias como por exemplo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), ativam secundariamente as vias da ceramida e das caspases amplificando o dano inicial já existente, o que resulta em ulceração ³².

4 – Ulceração

A formação de exsudado inflamatório resultante das úlceras da mucosa favorece a colonização por bactérias e fungos e aumentar o risco de infecção secundária . Os metabolitos provenientes das bactérias estimulam uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias o que causa maior dano ^{32,37}.

5 – Reparação

Esta fase é caracterizada pela restauração da integridade do epitélio através dos processos de proliferação e diferenciação celular dos tecidos ³⁷.

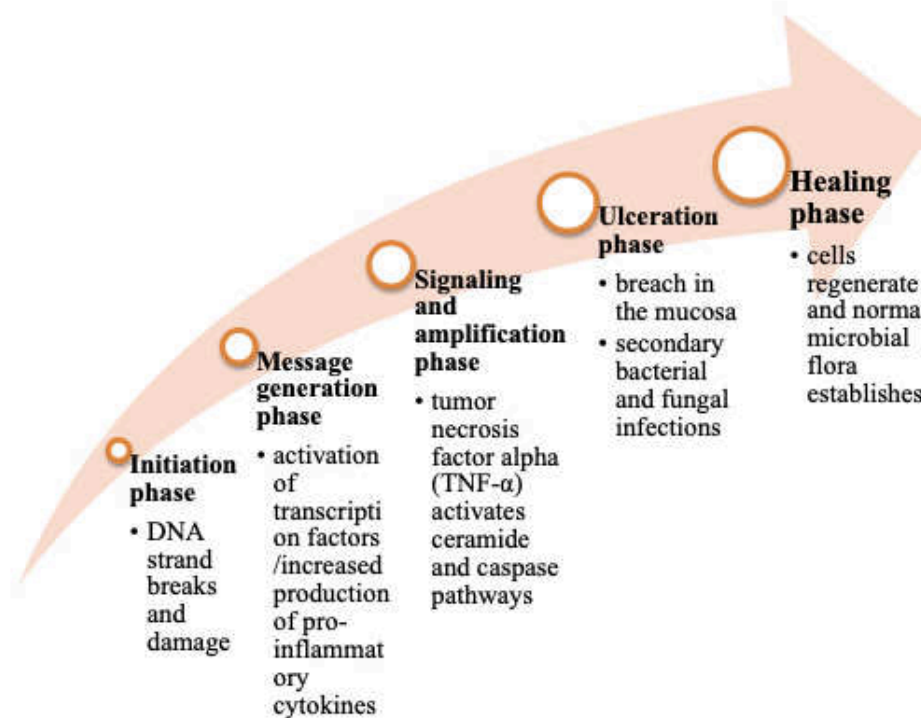


Fig. 6 Modelo de cinco fases utilizado para caracterizar o desenvolvimento e resolução da MO ³²

4.3.6 Sintomatologia da mucosite oral

O diagnóstico da mucosite oral baseia-se na aparência clínica. Por norma, a mucosite oral surge nas etapas iniciais do tratamento oncológico como a primeira resposta aguda, quando a dose de radiação cumulativa é de apenas 10 Gy ¹⁸. Em pacientes submetidos a radioterapia no período de tempo habitual de seis a sete semanas, este valor é alcançado dentro da primeira semana de tratamento. De seguida, a mucosite oral manifesta-se clinicamente como um eritema nas segunda e terceira semanas do tratamento, podendo ocorrer dor associada, e avança depois para ulceração ou formação pseudomembranosa (as úlceras estão tipicamente cobertas por uma pseudomembrana fibrinosa branca) ^{1,37}. Na mucosite oral radioinduzida as lesões estão limitadas aos tecidos dentro do campo de radiação, sendo os tecidos não queratinizados (faces ventral e lateral da língua, mucosa bucal e palato mole) os mais afetados ³⁷.

O grau de severidade da mucosite determina a produção de sintomas no paciente. A presença de úlceras na mucosa oral causa uma sensação dolorosa de ardor, que tem como consequência a dificuldade na alimentação o que deixa o paciente privado

nutricionalmente ^{28,32}. Infecções secundárias bacterianas e fúngicas vão agravar estes sintomas e a persistência dos mesmos pode resultar na perda total ou parcial do paladar (disgeusia), dificuldade na fala e perda de peso. Estas manifestações causam efeitos sistémicos como fadiga, anemia, anorexia e depressão, o que piora a qualidade de vida do paciente ^{28,32}.

O desenvolvimento de um grau acentuado de MO pode também resultar em necrose e por vezes em hemorragia ³².

A mucosite é mais acentuada e de sintomatologia mais severa quando o tratamento inclui radioterapia e quimioterapia concomitantes no tratamento antineoplásico ^{30,31}.

4.3.7 Prevenção e tratamento da mucosite oral

A mucosite oral é uma complicação da mucosa oral que pode causar dor, ulceração, deficiências motores locais e um maior risco de infeção. Devido ao desconforto que causa e aos riscos de saúde associados, pode resultar em restrições no tratamento antineoplásico como a redução da dose de radiação utilizada, suspensão do tratamento de radioterapia, com conseqüente aumento do tempo total de tratamento, e adiamento de ciclos de quimioterapia ^{30,38}. Nestas situações o controlo tumoral e sobrevivência do paciente podem ficar comprometidos.

Uma vez que a mucosite é agravada por fatores dentários e má higiene oral, é benéfico para o paciente que a equipa médica multidisciplinar responsável comunique com especialistas de medicina dentária. Estes especialistas devem elaborar um plano para gerir a doença dentária existente antes, durante e após o tratamento antineoplásico, com o objetivo de estabilizar a saúde dentária e evitar futuras complicações durante a terapia do cancro ^{39,40} – Fig. 7. De facto, se o paciente apresentar doenças periodontais ou dentárias pré-existentes, uma limpeza realizada por um dentista antes do tratamento pode possibilitar um melhor controlo da mucosite oral ^{40,41}. A avaliação pré-radioterapia deve ter em conta a informação respeitante ao tamanho e localização do tumor, dose e campo de radiação, uma vez que pode influenciar a decisão sobre o tratamento dentário a realizar (por ex. extrações) ⁴¹.

Exercícios de mobilização da mandíbula são recomendáveis durante o tratamento com o intuito de manter a máxima abertura da boca e evitar a fibrose muscular. Tratamentos dentários de rotina devem ser adiados até ao fim da radioterapia, exceto em casos de emergência que devem ser geridos em centros oncológicos ⁴¹. Após o tratamento, os pacientes continuam a apresentar um alto risco de cáries, diminuição das funções orais

e infecção oral. Se forem necessários atos clínicos de restauração após a cirurgia (incluindo próteses temporárias ou definitivas), o cuidado do paciente deve continuar à responsabilidade de um profissional protésico maxilofacial. Implantes dentários podem ser considerados, no entanto, os implantes colocados em osso irradiado apresentam menor probabilidade de sucesso do que os implantes colocados em osso não irradiado. Tratamentos endodônticos são favorecidos em relação a extrações (geridas em centros oncológicos), que quando necessárias devem ser o mais atraumáticas possível ⁴¹.

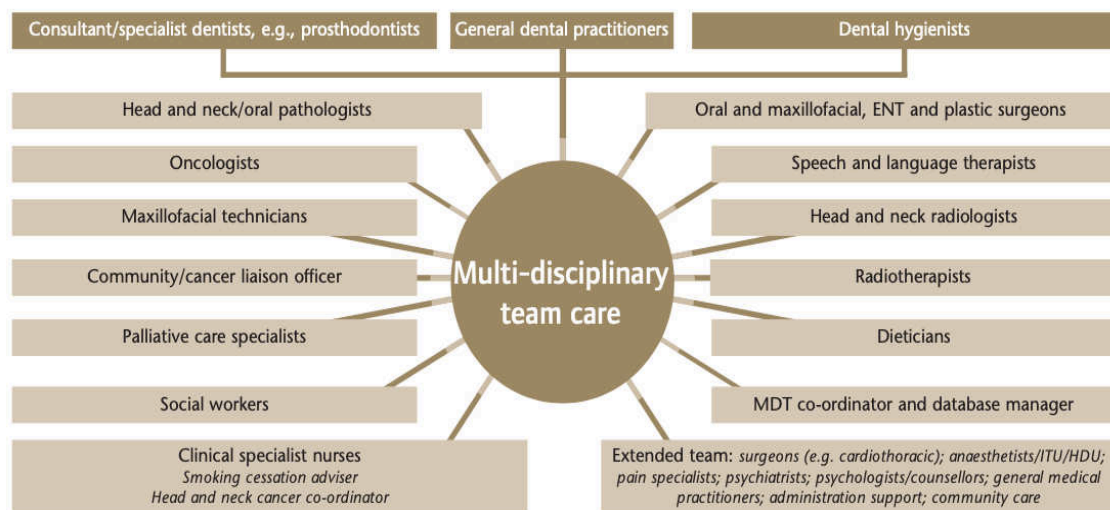


Fig. 7 Elementos da equipa médica multidisciplinar responsável pelos cuidados de um paciente com cancro da cavidade oral ⁴¹

Atualmente, o controlo da MO é de baixa eficácia, não existindo consenso a respeito da prevenção e do tratamento da mesma ^{28,38}. No entanto, a gestão da MO pode ser dividida nas seguintes secções: controlo de dor, suporte nutricional, descontaminação oral, cuidados paliativos da boca seca, gestão de sangramento na cavidade oral e intervenções terapêuticas ^{37,42}.

Controlo da dor

O sintoma primário da mucosite oral é a dor, uma vez que dificulta a alimentação, a higiene oral e conseqüentemente afeta a qualidade de vida. Desta forma, o controlo da dor associada à mucosite é o componente mais importante de qualquer estratégia de gestão da MO ^{37,43}. Uma das formas mais comuns de controlar temporariamente a dor consiste no uso de soluções salinas à base de água para lavagem bucal (bicarbonato de

sódio) e lavagens bucais tópicas contendo um anestésico como lidocaína viscosa a 2% misturada ou não com difenidramina em igual volume ^{32,37,42}.

Vários outros agentes tópicos bio-aderentes à mucosa (que não são anestésicos) também são utilizados, uma vez que diminuem a dor ao formar uma camada protetora sobre a mucosa ulcerada. De entre estes, o mais estudado é o sucralfato, porém é de baixa eficácia, visto que o seu uso no tratamento da mucosite oral não tem demonstrado resultados consistentes ^{37,42}. Em adição ao uso dos agentes tópicos, a maior parte dos pacientes com MO severa requer analgésicos sistémicos, incluindo opióides, que promovem um alívio da dor. As lavagens bucais com morfina são as mais recomendadas, já que são significativamente melhores na redução da intensidade e duração da dor, com menos efeitos secundários ^{37,42}.

Suporte nutricional

A dor associada à mucosite oral severa pode dificultar muito a alimentação. Desta forma, é fundamental que o processo de alimentação e peso do paciente sejam monitorizados por um nutricionista em conjunto com outros profissionais e familiares do doente. Uma dieta líquida ou à base de alimentos moles são preferíveis a uma dieta normal na presença de mucosite oral. Em casos de MO mais severa, o uso de uma sonda de gastrostomia (PEG) é o mais benéfico para o paciente ^{37,42}.

Descontaminação oral

O processo de descontaminação oral pode ajudar a reduzir a mucosite, dado que a colonização microbiana das lesões da MO agravam a severidade desta manifestação. De facto, vários estudos demonstraram que a manutenção de uma boa higiene oral pode reduzir a gravidade da mucosite oral.

Visto que a cavidade oral possui uma grande quantidade de bactérias gram negativas e estas apresentam um papel etiológico na MO, a descontaminação oral pode-se revelar benéfica e em adição pode reduzir o risco de infeção da cavidade oral por patógenos residentes ou oportunistas.

Para uma boa higiene oral é recomendado a escovagem com uma escova de cerdas moles, uso de fio dentário e lavagens bucais sem medicamentos (por ex. soluções salinas ou de bicarbonato de sódio). Os pacientes e seus cuidadores devem ser informados quanto a estes métodos, assim como à importância de uma boa higiene oral.

A cloro-hexidina, na concentração de pelo menos 0,12%, é conhecida pelas suas propriedades antimicrobianas. No entanto, múltiplos estudos averiguaram o papel de lavagens bucais com cloro-hexidina na mucosite oral e não demonstraram um nível de eficácia significativo na redução da severidade da mucosite. Desta forma, o uso da cloro-hexidina como terapia profilática da MO induzida por radioterapia não é aconselhado. A cloro-hexidina pode também apresentar efeitos colaterais como inflamação e desconforto oral ^{37,42}.

Por outro lado, o fluocozanol sistémico (anti-fúngico) parece reduzir a incidência de mucosite oral severa radioinduzida ³⁷.

Cuidados paliativos da boca seca

Pacientes submetidos a tratamento antineoplásico podem desenvolver xerostomia transitória ou permanente e hipossalivação (diminuição do fluxo salivar). A hipossalivação dificulta a mastigação, aumenta o risco de infeção local e pode agravar a inflamação dos tecidos. Para o cuidado paliativo da boca seca, podem-se adotar as seguintes medidas:

- Beber água para aliviar a secura da boca;
- Mastigar pastilha elástica (sem açúcar) para estimular o fluxo salivar;
- Usar agentes colinérgicos quando necessário;
- Enxaguar a boca com uma solução de 1/2 colher de chá de bicarbonato de sódio (e/ou 1/4 ou 1/2 de uma colher de chá de sal de cozinha) em uma chávena de água quente várias vezes ao dia, para lavar e lubrificar bem os tecidos orais ^{37,42}.

Gestão de sangramento na cavidade oral

Em pacientes que são trombocitopénicos (redução do número de plaquetas no sangue), pode ocorrer sangramento devido à ulceração resultante da mucosite oral. Sangramentos intraorais locais podem ser controlados com o uso de agentes tópicos hemostáticos como cola de fibrina e esponja de gelatina absorvível. Casos em que o número de plaquetas desça abaixo das 20 000, podem requerer transfusão de plaquetas devido ao maior risco de sangramento espontâneo interno, que pode causar severas consequências no sistema nervoso central ^{37,42}.

Intervenções terapêuticas

Para prevenção da mucosite oral ou redução da sua severidade, vários agentes foram já testados de acordo com as orientações MASCC/ISOO.

Fatores de crescimento

A redução da capacidade de proliferação das células epiteliais orais desempenha um papel importante na fisiopatologia da mucosite oral. Desta forma, o uso de fatores de crescimento é uma alternativa viável para a gestão da mucosite, uma vez que são proteínas que estimulam a capacidade de proliferação, diferenciação e maturação celular.

O fator de crescimento de queratinócitos (KGF) é uma citocina normalmente presente em vários tecidos e cuja produção é estimulada em resposta a uma lesão nos mesmos. A palifermina é um fator de crescimento de queratinócitos (KGF-1) que é eficiente quando utilizada no tratamento da mucosite radioinduzida, na medida em que induz a proliferação celular com aumento da espessura do epitélio. Esta citocina reduz significativamente a incidência, severidade e duração da MO, o que prolonga o tempo do paciente até este desenvolver mucosite.

Segundo as orientações MASCC/ISOO,

O fator de crescimento epidérmico (EGF) estimula a proliferação e diferenciação de células da ectoderme e mesoderme ao ligar-se ao seu recetor (EGFR) e exhibe também efeitos negativos sobre certos carcinomas. Foi registada uma melhoria significativa em certas atividades do dia-a-dia como engolir, comer e beber. Desta forma, o EGF parece ser benéfico para pacientes que apresentem mucosite radioinduzida.

O fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e o fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) induzem a proliferação dos fibroblastos e queratinócitos, o que melhora a cicatrização das lesões e úlceras. A aplicação tópica local do GM-CSF foi testada para a prevenção de mucosite radioinduzida, no entanto os resultados não foram bem-sucedidos (já que as lavagens bucais convencionais apresentam melhores resultados e a menor custo). Por outro lado, o uso de G-CSF obtém resultados mais encorajadores, uma vez que pacientes tratados com este fator de crescimento apresentam mucosite menos severa do que os pacientes que não recebem esta citocina
32,37,39,42,43.

Agentes anti-inflamatórios

A benzidamina é um fármaco não esteróide, com ação anti-inflamatória, analgésica, anestésica e antimicrobiana, que atua através da inibição de citocinas pró-inflamatórias. Várias observações clínicas parecem indicar que este agente anti-inflamatório auxilia na prevenção e redução da severidade da mucosite oral radioinduzida em pacientes sujeitos a uma dose moderada de radiação (dose cumulativa até 50 Gy) ^{32,42,43}.

Laser de baixa potência

O mecanismo de ação do laser de baixa potência consiste na redução dos níveis de radicais livres de oxigênio e citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a patogénia da MO. Estes lasers são não-térmicos e usam comprimentos de onda no espectro do vermelho e infravermelho. Devido à baixa absorção da pele humana, o laser consegue penetrar e produzir o seu efeito a grande profundidade nos tecidos. Este método terapêutico é indicado para a prevenção, atenuação da severidade da mucosite e redução de sintomas associados à MO, promovendo maioritariamente o alívio da dor e inflamação. Desta forma, o laser de baixa potência não só ajuda na gestão da mucosite oral, como também melhora a qualidade de vida do paciente (boa tolerância do laser de baixa potência) durante a terapia antineoplásica ^{28,32,37,39,42}.

Aminoácidos

A L-glutamina é um aminoácido essencial que pode reduzir lesões da mucosa ao diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias e promover a cicatrização através da estimulação da síntese de fibroblastos e colagénio. A glutamina pode também ser usada como suplemento nutricional, na medida em que protege o trato gastrointestinal dos efeitos secundários da radioterapia e quimioterapia, e previne infeções do mesmo.

A administração de glutamina parece reduzir a incidência de mucosite oral em pacientes sujeitos a quimioterapia, no entanto quando tratados com radioterapia, o uso de glutamina não apresenta resultados conclusivos na prevenção de MO ^{32,39,42,43}.

Radioprotetores

A amifostina protege seletivamente os tecidos saudáveis dos radicais livres provenientes de protocolos citotóxicos como a radioterapia, que potenciam a mucosite oral. A amifostina, quando desfosforilada pela fosfatase alcalina, converte-se num metabolito ativo, o tiol, que é capaz de entrar nas células por difusão facilitada onde tem a sua ação de limpeza dos radicais livres. A fosfatase alcalina está presente em maior concentração nos tecidos normais pelo que a sua ação resulta na proteção destes tecidos com redução da severidade da MO ¹⁷. Devido ao seu efeito indireto no aumento da secreção salivar também diminui a incidência de xerostomia ^{42,43}.

5. Conclusão

A radioterapia é um dos métodos de tratamento mais utilizados para o cancro da cabeça e pescoço, porém produz também complicações nos tecidos normais, sendo a mucosite oral um dos efeitos secundários mais comuns. A MO é detetada em quase todos os pacientes sujeitos a radioterapia ^{29,30}.

Existem várias formas de aferir a intensidade da MO, no entanto índices descritos pelas instituições internacionais Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e a World Health Organization (WHO) são os mais comumente utilizados ^{18,32}.

Em relação à etiologia desta sequela, verifica-se que a renovação celular diminuída da camada basal do epitélio devido aos efeitos da radiação provoca um desequilíbrio entre a proliferação e perda celular, o que leva à redução das células epiteliais e consequente perda de espessura da camada basal da mucosa.

No que respeita aos fatores de risco da mucosite oral há alguma controvérsia. Ainda assim, em recentes estudos foi evidenciado que a MO é mais frequente no sexo masculino do que no feminino e no grupo etário dos 60-69 anos ²⁹. O estado de higiene oral e o estado geral de saúde antes ou após o tratamento é também uma variável que afeta a mucosite oral.

A fisiopatologia da MO pode ser descrita através de um modelo de 4 fases ^{34,35}: I – Fase inicial inflamatória/vascular; II – Fase epitelial; III – Fase ulcerativa/bacteriológica; IV – Fase curativa/reparadora. Pode-se descrever também o desenvolvimento e resolução da mucosite através de um modelo de 5 fases ^{28,32}: 1 – Iniciação; 2 – Resposta inicial ao dano primário; 3 – Sinal de amplificação; 4 – Ulceração; 5 – Reparação.

O sintoma mais comum da MO é a dor e tem como consequências a dificuldade na fala e alimentação. Estas complicações deixam o paciente privado nutricionalmente, o que resulta na perda de peso e, no geral, em pior qualidade de vida ^{28,32}.

Atualmente, a gestão da MO é de baixa eficácia, não existindo consenso sobre a prevenção e tratamento da mesma ^{28,38}. Contudo, esta pode ser dividida nas seguintes secções: controlo de dor, suporte nutricional, descontaminação oral, cuidados paliativos da boca seca, gestão de sangramento da cavidade oral e intervenções terapêuticas ^{37,42}.

Existe maior consenso quanto aos fatores de risco que influenciam a incidência e severidade da mucosite induzida por radioterapia do que na prevenção e tratamento desta complicação.

As variáveis que afetam a frequência e desenvolvimento da MO radioinduzida dependem do paciente e do tipo de tratamento usado.

No que respeita ao tratamento de radioterapia, a região irradiada, dose total prescrita, tipo de fracionamento, tempo total de tratamento e o uso concomitante de radioterapia e quimioterapia são as variáveis de maior risco, sendo a última a de maior relevância.

Relativamente ao paciente: a idade, sexo, nível de higiene oral e saúde geral (antes, durante e após o tratamento) e consumo de álcool e tabaco.

Nesta revisão, conclui-se que atualmente a gestão da MO é de baixa eficácia, devido à escassa evidência conclusiva sobre a prevenção e tratamento da mesma. No entanto, pode-se constatar que o sucralfato não é recomendável para o controlo da dor associado à mucosite e seu tratamento e a clorhexidina não demonstra um nível de eficácia significativo na redução da severidade da MO.

Os agentes que podem ser aconselhados para a terapia e prevenção da mucosite são a palifermina (fator de crescimento de queratinócitos – KGF), o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF), a benzidamina, a L-glutamina, a amifostina e o laser de baixa potência.

De entre os vários meios disponíveis para a prevenção e tratamento da MO, poucos são aqueles que geram consenso, uma vez que os resultados contraditórios dos estudos não permitem alcançar uma estratégia padrão para o tratamento da mucosite.

Desta forma, uma soma de medidas que incluam a monitorização do estado de higiene e saúde oral geral do paciente, utilização de fármacos e exposição controlada da radioterapia são a melhor aposta para a redução da incidência e severidade da MO.

Mais estudos são necessários com o intuito de aferir novos protocolos terapêuticos, que possam ser mais eficazes na prevenção e tratamento da mucosite oral e em conjunto melhorar a qualidade de vida dos pacientes a receber radioterapia para o cancro da cabeça e pescoço.

Bibliografia

1. Ray-Chaudhuri, A., Shah, K. & Porter, R. J. Radiotherapy: Oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *Vital* **10**, 30–36 (2013).
2. Speight, P. M. & Farthing, P. M. The pathology of oral cancer. *Br. Dent. J.* **225**, 841–847 (2018).
3. Montero, P. H. & Patel, S. H. Cancer of the oral cavity. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* **24**, 491–508 (2015).
4. Warnakulasuriya, S. *et al.* An appraisal of oral cancer and pre-cancer screening programmes in Europe: A systematic review. *J. Oral Pathol. Med.* **44**, 559–570 (2015).
5. Ipo Porto. *Sobrevivência Global, Doentes diagnosticados em 2009-10 IPO-Porto. Serviço de Epidemiologia. Instituto Português de Oncologia do Porto.* (Instituto Português de Oncologia do Porto, 2017).
6. Monteiro, L. S., Antunes, L., Bento, M. J. & Warnakulasuriya, S. Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *J. Oral Pathol. Med.* **42**, 345–351 (2013).
7. Llewellyn, C. D., Johnson, N. W. & Warnakulasuriya, K. A. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people - A comprehensive literature review. *Oral Oncol.* **37**, 401–418 (2001).
8. Mañon, R. R., Myers, F. N. & Harari, P. M. Oral Cavity. in *Principals and practice of radiation oncology* 3066–3148 (Wolters Kluwer, 2018). doi:10.1148/radiology.184.3.794-a.
9. Monteiro, L. S., Salazar, F., Pacheco, J. J., Martins, M. & Warnakulasuriya, S. Outcomes of invitational and opportunistic oral cancer screening initiatives in Oporto, Portugal. *J. Oral Pathol. Med.* **44**, 145–152 (2015).
10. Mishev, G. *et al.* Prognostic value of matrix metalloproteinases in oral squamous cell carcinoma. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* **28**, 1138–1149 (2014).
11. Genden, E. M. *et al.* Contemporary management of cancer of the oral cavity. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **267**, 1001–1017 (2010).
12. Nutting, C. Radiotherapy in head and neck cancer management: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J. Laryngol. Otol.* **130**, S66–S67 (2016).
13. Elkashty, O. A., Ashry, R. & Tran, S. D. Head and neck cancer management and

- cancer stem cells implication. *Saudi Dent. J.* **31**, 395–416 (2019).
14. Leeman, J. E., Katabi, N., Wong, R. J., Lee, N. Y. & Romesser, P. B. Cancer of the head and neck. in *Abeloff's Clinical Oncology* 999–1033 (Elsevier Inc., 2019). doi:10.1016/B978-0-323-47674-4.00065-7.
 15. Baskar, R., Lee, K. A., Yeo, R. & Yeoh, K. W. Cancer and radiation therapy: Current advances and future directions. *Int. J. Med. Sci.* **9**, 193–199 (2012).
 16. Funk, R. K., Stockham, A. L. & Laack, N. N. I. *Basics of Radiation Therapy. Clinical Cardio-oncology* (Elsevier Inc., 2016). doi:10.1016/B978-0-323-44227-5.00003-X.
 17. Hall, E. J. & Giaccia, A. J. *Radiobiology for the radiologist.* (Lippincott Williams & Wilkins, 2012).
 18. 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 Med.* **6**, 2918–2931 (2017).
 19. Yeh, S. A. Radiotherapy for head and neck cancer. *Semin. Plast. Surg.* **24**, 127–136 (2010).
 20. Frowen, J., Hughes, R. & Skeat, J. The prevalence of patient-reported dysphagia and oral complications in cancer patients. *Support. Care Cancer* **28**, 1141–1150 (2020).
 21. Lalla, R. V. *et al.* Oral complications at 6 months after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Dis.* **23**, 1134–1143 (2017).
 22. Song, S. *Radiotherapy for head and neck cancers. Cancer Consult: Expertise for Clinical Practice* vol. 1 (2014).
 23. Kakoei, S. *et al.* Xerostomia after radiotherapy and its effects on quality of life in head and neck cancer patients. *Arch. Iran. Med.* **15**, 214–218 (2012).
 24. Gary, B. Abordaje de las complicaciones orales del paciente oncológico sometido a quimio-radioterapia: un reto para la odontología actual. *Rev. Científica Odontológica* **11**, 51–60 (2015).
 25. Nadella, K. R., Kodali, R. M., Guttikonda, L. K. & Jonnalagadda, A. Osteoradionecrosis of the jaws: clinico-therapeutic management: a literature review and update. *J. Maxillofac. Oral Surg.* **14**, 891–901 (2015).
 26. Robard, L., Louis, M. Y., Blanchard, D., Babin, E. & Delanian, S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary

- results. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* **131**, 333–338 (2014).
27. Devi, S. & Singh, N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *Natl. J. Maxillofac. Surg.* **5**, 117 (2014).
 28. Razmara, F. & Khayamzadeh, M. An investigation into the prevalence and treatment of oral mucositis after cancer treatment. *Int. J. Cancer Manag.* **12**, (2019).
 29. Saedi, H. S. *et al.* Frequency of chemoradiotherapy - induced mucositis and related risk factors in patients with the head - and - neck cancers : A survey in the north of iran. *Dent. Res. J. (Isfahan).* **16**, 354–359 (2019).
 30. Oronsky, B. *et al.* A review of clinical radioprotection and chemoprotection for oral mucositis. *Transl. Oncol.* **11**, 771–778 (2018).
 31. Bonomi, M. *et al.* Assessment and management of mucositis in head and neck cancer patients. *Head Neck Cancer Epidemiol. Manag. Treat. Outcomes* **2**, 1231–1240 (2012).
 32. Mallick, S., Benson, R. & Rath, G. K. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **273**, 2285–2293 (2016).
 33. Lalla, R. V. *et al.* Clinical registry of dental outcomes in head and neck cancer patients (OraRad): rationale, methods, and recruitment considerations. *BMC Oral Health* **17**, 59 (2017).
 34. Maria, O. M., Eliopoulos, N. & Muanza, T. Radiation-induced oral mucositis. *Front. Oncol.* **7**, 89 (2017).
 35. Raber-Durlacher, J. E. & Scully, C. Oral cancer: comprehending condition, causes, controversies, control and consequences. 14. mucositis. *Dent. Update* **39**, 145–147 (2012).
 36. Volpato, L. E. R., Silva, T. C., Oliveira, T. M., Sakai, V. T. & Machado, M. A. A. M. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* **73**, 562–568 (2007).
 37. Lalla, R. V., Sonis, S. T. & Peterson, D. E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent. Clin. North Am.* **52**, 61–77 (2008).
 38. Campos, J. C., Cunha, J. D., Ferreira, D. C., Reis, S. & Costa, P. J. Challenges in the local delivery of peptides and proteins for oral mucositis management. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **128**, 131–146 (2018).
 39. Bey, A., Ahmed, S. S., Hussain, B., Devi, S. & Hashmi, S. H. Prevention and

- management of antineoplastic therapy induced oral mucositis. *Natl. J. Maxillofac. Surg.* **1**, 127–134 (2010).
40. De Sanctis, V. *et al.* Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **100**, 147–166 (2016).
 41. Brody, S., Omer, O., McLoughlin, J. & Stassen, L. The dentist's role within the multi-disciplinary team maintaining quality of life for oral cancer patients in light of recent advances in radiotherapy. *J. Ir. Dent. Assoc.* **59**, 137–146 (2013).
 42. Kumar, S., Balan, A., Sankar, A. & Bose, T. Radiation induced oral mucositis. *Indian J. Palliat. Care* **15**, 95–102 (2009).
 43. Moslemi, D. *et al.* Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiother. Oncol.* **120**, 13–20 (2016).