

EFICÁCIA E ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS NO MANEJO DA MUCOSITE ORAL – REVISÃO DE LITERATURA

Jéssica da Silva Rodrigues

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro
jessica.rodrigues@aluno.unifametro.edu.br

Tharles Bruno Lima Silva

Discente - Centro Universitário Fametro - Unifametro
tharles.bruno@aluno.unifametro.edu.br

Mauro Wilker Cruz de Azevedo

Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro
mauro.azevedo@aluno.unifametro.edu.br

Kelres Caroline Oliveira de Sousa

Discente - Centro Universitário Fametro – Unifametro
kelres.sousa@aluno.unifametro.edu.br

Karla Geovanna Ribeiro Brígido

Docente - Centro Universitário Fametro – Unifametro
karla.brigido@professor.unifametro.edu.br

Jandenilson Alves Brígido

Docente - Centro Universitário Fametro – Unifametro
jandenilson.brigido@professor.unifametro.edu.br

Área Temática: Processo de Cuidar

Área de Conhecimento: Ciências da Saúde

Encontro Científico: X Encontro de Iniciação à Pesquisa

RESUMO

Introdução: O câncer é um dos gargalos da saúde pública mundial. Dentre os efeitos colaterais advindos das terapias antineoplásicas, a mucosite é a mais comum. Os métodos de tratamentos propostos para a MO consistem em ações preventivas e curativas, com objetivo de prevenir e minimizar a gravidade das lesões. **Objetivo:** Mapear a eficácia e alternativas terapêuticas no manejo da mucosite oral em pacientes oncológicos. **Metodologia:** Para a execução desta revisão de literatura, foram realizadas buscas nas plataformas de pesquisa BVS, Pubmed e Scielo, por publicações entre os anos de 2017 e 2022, na língua portuguesa ou inglesa, utilizando as seguintes palavras-chaves: “radiotherapy”, “estomatitis” e “therapeutics”, sendo selecionados quatorze artigos. **Resultados:** Os cuidados bucais básicos, aplicação de fatores de crescimento e citosinas, agentes anti-inflamatórios, agentes anestésicos e analgésicos, laser, agentes naturais e crioterapia oral podem trazer benefícios isoladamente ou associados no tratamento da MO. **Considerações finais:** Conclui-se que as terapias complementares no manejo da mucosite oral (MO) possuem enorme relevância clínica, minimizando e reduzindo os efeitos colaterais advindos das terapias antineoplásicas.

Palavras-chave: Radiotherapy; Estomatitis; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

O câncer é um dos gargalos da saúde pública mundial. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência do câncer oral tende a aumentar nos países em desenvolvimento, atingindo cerca de 22 milhões de novos casos até 2030. O câncer de boca aponta ter etiologia multifatorial, se dá pela somatória de fatores de risco carcinógenos, e tais fatores se dividem em: (1) fatores intrínsecos e (2) fatores extrínsecos (BARROS *et al.*, 2021).

O tratamento do câncer oral requer abordagens multimodais agressivas, incluindo sessões de quimioterapia (QT), radioterapia (RT), associação da quimioterapia com a radioterapia (QT-RT) e ressecções cirúrgicas. A escolha da modalidade de tratamento se dá pela avaliação do estadiamento tumoral, levando em consideração tamanho do tumor, risco de metástase e prognóstico do paciente (ALSUBAIE *et al.*, 2021).

Dentre os efeitos colaterais advindos das terapias antineoplásicas, a mucosite é a mais comum e uma das mais desagradáveis. A prevalência do desenvolvimento da mucosite em pacientes oncoterápicos atinge cerca de 40-76% e a incidência das formas moderadas e graves são de 30-40% em pacientes irradiados, sendo o dobro da soma, quando a quimioterapia é associada ao tratamento (YANG *et al.*, 2019). A mucosite consiste em uma ulceração da mucosa oroesofageal e gastrointestinal, resultando em dor intensa, disfagia, diarreia e disfunção dependendo do tecido afetado. Tal complicação é proveniente da resposta inflamatória aos efeitos citotóxicos decorrentes das sessões de quimioterapia de altas doses e/ou radioterapia em pacientes acometidos pelo câncer (PARK; LEE, 2019).

A classificação da mucosite quanto sua etiologia se divide em: (1) mucosite induzida pela quimioterapia e (2) mucosite induzida pela radioterapia. A mucosite induzida pela QT dura geralmente uma semana e possui resolução 21 dias após a administração dos quimioterápicos. Entretanto, a mucosite induzida pela RT permanece por pelo menos duas semanas após o término da radioterapia. A incidência e gravidade é aumentada em casos de QT-RT concomitantes (YANG *et al.*, 2019). Tal manifestação se apresenta inicialmente como um eritema leve na mucosa não queratinizada, evoluindo para o surgimento de ulcerações difusas dolorosas (LÓPEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2021).

Estudos demonstram que a mucosite oral (MO), ocorre em cerca de 80% dos pacientes tratados com quimioterápicos e 100% em pacientes irradiados, causando desconforto na deglutição, dor intensa, necessidade de nutrição parenteral e diminuição da contribuição calórica, aumento do risco de bacteremia e possível pausa no tratamento oncológico

(DAUGELAITÉ *et al.*, 2019). O tratamento da mucosite é multidisciplinar, havendo diversas modalidades terapêuticas com intuito de evitar a progressão das lesões (LÓPEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2021).

Assim, o objetivo do estudo foi mapear as principais alternativas terapêuticas, bem como sua eficácia, no manejo da MO em pacientes oncológicos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa. Para a execução deste trabalho foram coletados dados nas plataformas de pesquisa do Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: “radiotherapy”, “estomatitis” e “therapeutics”, além dos termos relacionados em português.

Os artigos foram submetidos a critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, sendo os critérios de inclusão: (1) artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022; (2) artigos publicados na língua inglesa ou portuguesa; (3) artigos com relevância científica relacionados ao tema do estudo. Para os critérios de exclusão foram descartados: (1) artigos sem relevância científica e sem relação com o tema do estudo; (2) artigos não disponíveis eletronicamente para leitura; (3) estudos classificados como teses, monografias e dissertações.

Com a aplicação dos critérios de elegibilidade, obteve-se 37 estudos (BVS (n = 4); e PUBMED (n = 33)) nos quais passaram por leitura de título, resumo e exclusão dos artigos repetidos, restando 22 artigos para leitura do texto completo. Após a leitura dos artigos na íntegra, foram selecionados 14 artigos para a elaboração deste estudo (Figura 1).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento bibliográfico abordou o período de publicações de 2017 a 2021. Dentre os 14 artigos selecionados, 13 foram revisões sistemáticas da literatura e 1 estudo de revisão integrativa (Tabela 1).

Tabela 1. Caracterização dos estudos selecionados.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS
-----------	----------	----------------	--------------------

ALSUBAIE <i>et al.</i> , 2021	Investigar a eficácia da glutamina na prevenção e alívio da OM induzida por radiação em pacientes que receberam RT ou CRT.	Revisão Sistemática	A glutamina não reduz a incidência da MO mas reduz sua gravidade.
BARROS <i>et al.</i> , 2021	Identificar as evidências disponíveis na literatura sobre o conhecimento dos CD quanto aos fatores de risco e diagnóstico precoce do câncer de boca.	Revisão Integrativa da Literatura	Grande parte dos cirurgiões-dentistas apresenta um conhecimento insuficiente sobre câncer de boca/orofaringe.
DHARMAN <i>et al.</i> , 2021	Avaliar a eficácia da curcumina/cúrcuma para prevenir e melhorar o início e a gravidade da OM induzida por RT/QT.	Revisão Sistemática	A curcumina/cúrcuma é segura, eficaz, bem tolerada na prevenção do atraso no início e gravidade da OM.
EUBANK <i>et al.</i> , 2021	Identificar plantas medicinais eficazes para o tratamento da mucosite induzida por oncoterapia.	Revisão Sistemática	<i>Matricaria chamomilla</i> (chamomilla) apresentou resultados promissores, como redução da gravidade e incidência de lesões com melhora da dor.
LÓPEZ-GONZÁLEZ <i>et al.</i> , 2021	Definir a eficácia do CO na prevenção da MO induzida por QT/RT em pacientes adultos com câncer.	Revisão Sistemática	O CO é uma intervenção eficaz para reduzir a incidência de MO induzida pela QT, bem como a gravidade e a dor associadas.
ANA <i>et al.</i> , 2020	Avaliar eficácia do tratamento tópico da MO em pacientes com câncer submetidos à TRC.	Revisão Sistemática	Os agentes tópicos reduziram efetivamente a gravidade das lesões de MO e a intensidade da dor.
SHU <i>et al.</i> , 2020	Verificar a eficácia dos probióticos na prevenção e tratamento da MO induzida pela oncoterapia.	Revisão Sistemática	Os probióticos podem reduzir a incidência e mitigar a gravidade da MO induzida pela terapia do câncer.
ANSHAU <i>et al.</i> , 2019	Revisar a eficácia da terapia com laser de baixa intensidade no tratamento da MO em pacientes em tratamento oncológico.	Revisão Sistemática	Há evidências moderadas de que a laserterapia é eficaz na resolução de lesões de MO em pacientes a submetidos à terapia do câncer.
ARIYAWARDANA <i>et al.</i> , 2019	Atualizar as diretrizes de prática clínica para o uso de agentes anti-inflamatórios na prevenção e/ou tratamento da MO.	Revisão Sistemática	As evidências apontam a eficácia do uso de bochechos com benzidamina no tratamento da MO.
DAUGELAITÉ <i>et al.</i> , 2019	Examinar os métodos de tratamento e prevenção mais eficazes para a mucosite oral induzida por QT e/ou RT.	Revisão Sistemática	A benzidamina, crioterapia, laserterapia e higiene oral profissional podem ser utilizados no tratamento e prevenção da MO.
PARK; LEE, 2019	Revisar as evidências científicas relacionadas à crioterapia oral na prevenção da mucosite oral após a terapia do câncer.	Revisão Sistemática	A crioterapia é uma forma eficaz de prevenir a mucosite oral.

PERALTA-MAMANI <i>et al.</i> , 2019	Determinar a dosimetria LLLT mais utilizada para o tratamento e prevenção da (MO) decorrente da (RT) em pacientes com câncer.	Revisão Sistemática	Faltam estudos para determinar quais doses de LLLT são mais apropriadas para tratar e prevenir a MO por RT.
YANG <i>et al.</i> , 2019	Avaliar a eficácia comparativa do mel para pacientes com câncer.	Revisão Sistemática	O mel pode melhorar a eficácia da terapia em pacientes com câncer submetidos a QT/RT.
RILEY <i>et al.</i> , 2017	Avaliar os efeitos de citocinas e fatores de crescimento na prevenção da mucosite oral em pacientes com câncer que estão recebendo tratamento.	Revisão Sistemática	Citocinas e fatores de crescimento podem ajudar na regeneração das células que revestem a boca, prevenindo ou reduzindo a MO e seus efeitos negativos.

Fonte: autores

A Multinational Association Of Supportive Care In Cancer (MASCC) elencou em uma das suas diretrizes alguns métodos de tratamento da MO. As terapias propostas foram categorizadas em 7 grupos: (1) cuidados bucais básicos, (2) aplicação de fatores de crescimento e citosinas, (3) agentes anti-inflamatórios, (4) anti-microbianos, agentes protetores, agentes anestésicos e analgésicos, (5) laser e outras fototerapias, (6) agentes naturais e (7) aplicação de crioterapia oral (LÓPEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2021).

Riley *et al.* (2017) elencaram as diferentes citocinas e fatores de crescimento descritas na literatura e evidenciou a eficácia da utilização de fator de crescimento de queratinócitos (KGF) na prevenção da mucosite oral grave em adultos irradiados quando comparados ao grupo controle. O uso do GM-CSF, importante fator de crescimento hematopoiético no qual promove a diferenciação dos neutrófilos, também foi descrito em um estudo realizado na Universidade de Brasília.

A inflamação tecidual pode ser evidenciada como uma importante reação dos tecidos na MO induzida pela quimioterapia e radioterapia. É possível observar em alguns estudos que após o início das sessões de quimioterapia os níveis de cicloxigenase 2 (COX-2) aumentam significativamente. Os agentes anti-inflamatórios indicados no manejo da MO atuam diretamente na inibição desses fatores (ARIYAWARDANA *et al.*, 2019).

A terapia com laser de baixa intensidade é uma das principais fototerapias utilizadas no tratamento da MO, promovendo a estimulação de regeneração celular, reduz os efeitos inflamatórios e atua no controle da dor. Os mecanismos de ação dos lasers utilizados consistem em estimular a atividade celular, levando ao recrutamento dos macrófagos e seus fatores de

crescimento, proliferação de queratinócitos, degranulação do mastro celular e processo de formação de vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes (ANSHAU *et al.*, 2019).

Anshau et al. (2019) abordaram em seu estudo papel da terapia com laser de baixa intensidade no alívio da dor relacionada à mucosite oral. No estudo, foram observados os efeitos na gravidade da MO, que evidenciaram uma diminuição de 62% no risco de progressão grave em pacientes que receberam laserterapia em comparação com o grupo controle. Dharman et al. (2021) estudaram o uso profilático da curcumina em 7 estudos, nos quais avaliaram o uso da curcumina na incidência e redução da gravidade da MO. Estatisticamente foi possível observar que a gravidade da mucosite oral foi reduzida em comparação ao grupo controle. Em contrapartida, não houve eficácia na prevenção da incidência.

A crioterapia (CO) pode ser descrita como o resfriamento local tolerável dos tecidos da mucosa oral por meio da terapia fria. O mecanismo de ação da CO consiste em diminuir a inflamação tecidual ocasionada pela radiação, prevenindo o dano celular e surgimento da MO. A CO é uma das intervenções chances no manejo das complicações orais em pacientes submetidos às terapias antineoplásicas. Em um estudo de meta-análise, foi evidenciado que a ocorrência da MO em pacientes tratados complementarmente com a crioterapia foi significativamente menor em comparação ao grupo controle (PARK; LEE, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos que foram incluídos nesta revisão, é possível evidenciar que as terapias complementares no manejo da MO possuem enorme relevância clínica, minimizando e reduzindo os efeitos colaterais advindos das terapias antineoplásicas.

Os cuidados bucais básicos, aplicação de fatores de crescimento e citosinas, agentes anti-inflamatórios, agentes anestésicos e analgésicos, laser, agentes naturais e crioterapia oral podem trazer benefícios isoladamente ou associados no tratamento da MO.

REFERÊNCIAS

ALSUBAIE, Hemail M. et al. Glutamina para prevenção e alívio da mucosite oral induzida por radiação em pacientes com câncer de células escamosas de cabeça e pescoço: revisão sistemática e meta-análise de estudos controlados. **Cabeça e Pescoço**, v. 43, n. 10, pág. 3199-3213, 2021.

ANSCHAU, Fernando et al. Eficácia do laser de baixa potência no tratamento da mucosite oral por câncer: revisão sistemática e metanálise. **Lasers na ciência médica**, v. 34, n. 6, pág. 1053-1062, 2019

ARIYAWARDANA, A. et al. Mucositis Study group of the multinational association of supportive care in Cancer/International Society for oral oncology (MASCC/ISOO). systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Support Care Cancer**, v. 27, n. 10, p. 3985-95, 2019.

BARROS, Andrea Tatiane et al. Knowledge of oral and oropharyngeal cancer by dental surgeons: an integrative review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 74, n. 1, 2021

DAUGÉLAITĖ, Goda et al. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia. **Medicina**, v. 55, n. 2, pág. 25, 2019.

DHARMAN, Sreedevi et al. Uma revisão sistemática e meta-análise sobre a eficácia da curcumina/cúrcuma para a prevenção e melhoria da mucosite oral induzida por radioterapia/radiquimioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Revista do Pacífico Asiático de Prevenção do Câncer: APJCP**, v. 22, n. 6, pág. 1671, 2021.

EUBANK, Patrícia Leão Castillo et al. Plantas medicinais utilizadas no tratamento da mucosite induzida por oncoterapia: uma revisão sistemática. **Cuidados de Suporte em Câncer**, v. 29, n. 11, pág. 6981-6993, 2021.

LÓPEZ-GONZÁLEZ, Ángel et al. Eficácia da Crioterapia na Prevenção da Mucosite Oral em Pacientes Adultos com Quimioterapia. **Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública**, v. 18, n. 3, pág. 994, 2021.

PARK, Seong-Hi; LEE, Hea Shoon. Meta-análise da crioterapia oral na prevenção da mucosite oral associada à terapia do câncer. **Revista Internacional de Práticas de Enfermagem**, v. 25, n. 5, pág. e12759, 2019.

PERALTA-MAMANI, Mariela et al. Dosimetria de laser de baixa intensidade mais utilizada para mucosite oral por radioterapia para câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática e metanálise. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, v. 138, p. 14-23, 2019.

RILEY, Philip et al. Intervenções para prevenção da mucosite oral em pacientes com câncer em tratamento: citocinas e fatores de crescimento. **Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas**, n. 11, 2017.

SHU, Zekai et al. A eficácia dos probióticos na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela terapia do câncer: uma revisão sistemática e meta-análise. **Oncologia oral**, v. 102, p. 104559, 2020.

YANG, Chao et al. Aplicação tópica de mel no manejo da mucosite oral induzida por quimioterapia/radioterapia: uma revisão sistemática e meta-análise de rede. **Revista Internacional de Estudos de Enfermagem**, v. 89, p. 80-87, 2019.