Rev Bras Otorrinolaringol
2007;73(4):562-68.

ARTIGO DE REVISÃO
REVIEW ARTICLE

Mucosite bucal rádio e quimioinduzida

Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis

Luiz Evaristo Ricci Volpato [1], Thiago Cruvinel Silva [2], Thaís Marchini Oliveira [3], Vivien Thiemy Sakai [4], Maria Aparecida Andrade Moreira Machado [5]

Palavras-chave: efeitos adversos, estomatite, quimioterapia, radioterapia.
Keywords: adverse effects, mucositis, chemotherapy, radiotherapy.

Resumo / Summary

O aumento da intensidade da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer tem elevado a incidência de efeitos colaterais, em especial da mucosite bucal. **Objetivo e Método:** Através de revisão bibliográfica realizou-se atualizar informações quanto à definição, características clínicas, incidência, etiologia, patofisiologia, morbidade associada, prevenção e tratamento dessa manifestação clínica. **Resultados:** Estudos atuais definem a mucosite bucal como uma inflamação e ulceração dolorosa bastante freqüente na mucosa bucal apresentando formação de pseudomembrana. Sua incidência e severidade são influenciadas por variáveis associadas ao paciente e ao tratamento a que ele é submetido. A mucosite é conseqüência de dois mecanismos maiores: toxicidade direta da terapêutica utilizada sobre a mucosa e mielossupressão gerada pelo tratamento. Sua patofisiologia é composta por quatro fases interdependentes: fase inflamatória/vascular, fase epitelial, fase ulcerativa/bacteriológica e fase de reparação. É considerada fonte potencial de infecções com risco de morte, sendo a principal causa de interrupção de tratamentos antineoplásicos. Algumas intervenções mostraram-se potencialmente efetivas para sua prevenção e tratamento. Entretanto, faz-se necessária a realização de novos estudos clínicos mais bem conduzidos para obtenção de melhor evidência científica acerca do agente terapêutico de escolha para o controle da mucosite bucal, permitindo a realização da quimioterapia e radioterapia do câncer em parâmetros ideais.

Increasing the intensity of radiation therapy and chemotherapy in the management of cancer has increased the incidence of adverse effects, especially oral mucositis. **Aim and methods:** a bibliographical review was conducted on the definition of oral mucositis, its clinical findings, the incidence, its etiology, the pathofisiology, associated morbidity, prevention and treatment. **Results:** current studies define oral mucositis as a very frequent and painful inflammation with ulcers on the oral mucosa that are covered by a pseudo membrane. The incidence and severity of lesions are influenced by patient and treatment variables. Oral mucositis is a result of two major mechanisms: direct toxicity on the mucosa and myelosuppression due to the treatment. Its pathofisiology is composed of four interdependent phases: an initial inflammatory/vascular phase; an epithelial phase; an ulcerative/bacteriological phase; and a healing phase. It is considered a potential source of life-threatening infection and often is a dose-limiting factor in anticancer therapy. Some interventions have been shown to be potentially effective to prevent and treat oral mucositis. Further intensive research through well-structured clinical trials to obtain the best scientific evidence over the standard therapy of oral mucositis is necessary to attain ideal parameters for radiotherapy and chemotherapy.

[1] Mestre, Doutorando em Odontopediatria, Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo. Professor das Disciplinas de Odontopediatria e Odontologia para Pacientes Especiais, Universidade de Cuiabá.
[2] Cirurgião-Dentista, Mestrando em Odontopediatria, Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.
[3] Mestre, Doutoranda em Odontopediatria, Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.
[4] Mestre, Doutoranda em Odontopediatria, Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.
[5] Doutora, Professora Associada do Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva, Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo.
Faculdade de Odontologia de Bauru - Universidade de São Paulo.
Endereço para correspondência: Maria Aparecida Andrade Moreira Machado Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e Saúde Coletiva - Alameda Octávio Pinheiro Brisolla 9-75 17012-901 Bauru SP. Tel.: (0xx14) 3235-8218
Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 8 de agosto de 2006. cod. 2092.
Artigo aceito em 2 de setembro de 2006.

INTRODUÇÃO

Estima-se que no ano de 2006 ocorrerão 472.050 novos casos de câncer no Brasil[1]. Entretanto, além da morbidade associada ao câncer, o seu tratamento produz inúmeros efeitos colaterais, sendo várias as manifestações na cavidade bucal. Assim, não só o câncer bucal produz alterações na boca, mas também a terapia utilizada para o tratamento dos diversos tipos de neoplasias[2,3].

As modalidades de tratamento das neoplasias malignas mais comumente utilizadas são três: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. O tratamento cirúrgico do câncer tem dois objetivos principais: ressecção da massa cancerosa e de outros tecidos envolvidos, como os linfonodos e a remoção de órgãos endócrinos que podem modificar a disseminação da doença. Diferentemente do tratamento cirúrgico, a radioterapia e a quimioterapia não são específicos para o tecido, atuando pela inibição do crescimento de células que se dividem rapidamente, interferindo na divisão celular[4]. Como a quimioterapia e a radioterapia não diferenciam as células neoplásicas, que se dividem rapidamente, das células normais que proliferam com rapidez, como as da mucosa bucal ou da medula óssea, provocam vários efeitos colaterais que se manifestam na cavidade bucal[2-8]. Além disso, a boca abriga inúmeras bactérias, transformando-se em porta de entrada para microorganismos infecciosos no hospedeiro mielossuprimido[3,4,9].

Segundo Sonis et al.[4], a freqüência com que os pacientes submetidos à quimioterapia apresentam problemas bucais é afetada por diversas variáveis. Estas podem ser divididas em variáveis relacionadas com o paciente e aquelas relacionadas com a terapia. Os fatores relacionados com o paciente incluem idade, diagnóstico e o estado de sua boca antes e durante a terapia. As variáveis relacionadas com a terapia incluem o tipo de droga, a dose e a freqüência do tratamento, além do uso de terapia concomitante.

Dentre as drogas comumente utilizadas na quimioterapia, os antimetabólitos, como o metotrexato, que inibe a síntese do DNA, tendem a produzir mucosite. Efeito semelhante é observado com agentes alquilantes, como o 5-fluorouracil, usado comumente no tratamento de tumores malignos do trato gastrintestinal. Os antibióticos, como a adriamicina, podem causar efeitos diretos na boca ou efeitos colaterais, em conseqüência de seus efeitos sobre as glândulas salivares acessórias. Os alcalóides vegetais raramente causam desintegração direta da mucosa bucal, mas podem criar problemas bucais devido ao seu potencial neurotóxico[4].

A maior intensidade da terapia objetivando aumentar a cura da doença primária é uma prática corrente[10]. Infelizmente, a toxicidade dos regimes quimioterápicos administrados geram, muitas vezes, graves efeitos adversos, tornando os recursos médicos limitados. Nestes casos, a dose mais efetiva não pode ser administrada, o que afeta adversamente a resposta tumoral[3,8,10-14].

As complicações orais associadas com a terapia do câncer mais comuns são: estomatite, infecção, sangramento, mucosite, dor, perda de função e xerostomia[15]. Sonis et al.[4] dividiram as complicações bucais da quimioterapia do câncer em duas formas principais de acordo com sua origem: os problemas que resultam da ação direta da droga sobre os tecidos bucais - estomatotoxicidade direta; e os problemas bucais causados pela modificação de outros tecidos, como a medula óssea - estomatotoxicidade indireta. A forma mais comum de estomatotoxicidade direta é a mucosite, uma condição ulcerativa difusa, geralmente da mucosa bucal não-ceratinizada, acometendo principalmente região de palato mole, mucosa jugal[4,9,16,17], borda lateral da língua, parede faríngea, pilares amigdalianos[4], lábios, ventre da língua e soalho da boca[9,16,17].

O presente trabalho objetiva apresentar aos médicos e demais profissionais que atuam no tratamento de pacientes com câncer, através de revisão da literatura pertinente, informações atuais sobre a mucosite bucal induzida pela quimioterapia e radioterapia, envolvendo sua definição, características clínicas, incidência, etiologia, patofisiologia, morbidade associada, prevenção e tratamento.

REVISÃO DE LITERATURA

Definição e características clínicas

A mucosite bucal é definida como uma inflamação e ulceração da mucosa bucal[12,15] com formação de pseudomembrana[11] e fonte potencial de infecções com risco de morte[12,15]. É um efeito debilitante de tratamentos do câncer como a radioterapia e a quimioterapia bastante freqüente (afeta mais de 40% dos pacientes) e doloroso[12].

A manifestação inicial é o eritema, seguido do desenvolvimento de placas brancas descamativas, que são dolorosas ao contato. Crostas epiteliais e exsudato fibrinoso levam à formação de uma pseudomembrana e ulceração, representando a forma mais pronunciada da mucosite. Os pacientes invariavelmente apresentam sintomatologia dolorosa. A forma mais severa da mucosite é representada pela exposição do estroma do tecido conjuntivo subjacente ricamente inervado devido à perda de células epiteliais[16], geralmente ocorrido entre 5 e 7 dias após administração da droga[9].

A ulceração resulta em dor severa que muitas vezes requer alterações na dieta e administração parenteral de narcóticos para sua paliação. Em pacientes mielossuprimidos a mucosite ulcerativa pode servir como veículo para a invasão sistêmica de bactérias ou produtos da parede celular bacteriana[11].

De acordo com Bensadoun et al.[17], a avaliação patológica da mucosite revela uma úlcera rasa, provavel-

mente causada pela depleção da camada epitelial basal, com subseqüente denudação. A resposta cicatricial a esta injúria é caracterizada por infiltrado de células inflamatórias, exsudato intersticial, resíduos celulares e de fibrina, produzindo uma pseudomembrana análoga à escara de uma ferida superficial em pele. Quando hidratada pela saliva, tal membrana tem aparência branca ou opaca. Infecção superficial pode tornar sua aparência amarelada ou mesmo esverdeada, especialmente se ulceração profunda estiver presente[18]. A coloração também pode ser alterada por alimentos, bebidas ou medicação tópica. Enquanto a lesão representa uma úlcera, uma inspeção cuidadosa freqüentemente revela a membrana ligeiramente elevada acima do plano da mucosa subjacente. Ela pode ser facilmente confundida com candidíase. Entretanto, um quadro de infecção secundária da úlcera por Candida albicans pode estar presente[11]. A membrana pode ser removida por traumas menores, causando sangramento e ulceração posterior. O aumento do tamanho da úlcera permite a formação de uma pseudomembrana confluente maior que recobre as úlceras adjacentes geograficamente conectadas. A regeneração celular deficiente leva à atrofia do epitélio e ao afilamento da mucosa[16].

Na radioterapia, a reação é confinada à região irradiada, podendo ser freqüentemente visualizada na mucosa como uma margem de eritema intenso16. Sua severidade depende de vários fatores incluindo a dose administrada, o fracionamento e intervalo das doses, o volume de tecido tratado e o tipo de radiação operada[16,19], além da exposição prévia à quimioterapia, quimioterapia concomitante, alterações sistêmicas como diabetes mellitus ou desordens vasculares[19]. A cicatrização ocorre, na maioria dos pacientes, depois de duas a três semanas após o término da radioterapia fracionada convencionalmente[16].

Vários esquemas têm sido descritos para avaliar os graus de mucosite em pacientes oncológicos com base na presença de sinais como eritema e lesões, isolados ou concomitante a sintomas como dor e dificuldade de deglutição[16,20].

A mucosite bucal pode ser classificada em cinco graus diversos, de acordo com o sistema de graduação da Organização Mundial de Saúde: grau 0 - indica ausência de mucosite; grau I - presença de úlcera indolor, eritema ou sensibilidade leve; grau II - presença de eritema doloroso, edema, ou úlceras que não interferem na habilidade do paciente em alimentar-se; grau III - úlceras confluentes que interferem na capacidade do paciente em ingerir alimentos sólidos; e grau IV - sintomas tão severos que o paciente requer suporte enteral ou parenteral[17].

Incidência

A mucosite bucal induzida pelo tratamento antineoplásico é uma complicação freqüente15, estando sua incidência influenciada por variáveis associadas ao paciente e ao tratamento a que ele está sendo submetido (Tabela 1).

Em geral, as doenças malignas do sangue, como a leucemia e o linfoma, que por si mesmas causam supressão da medula óssea, tendem a estar associadas a complicações bucais com uma freqüência elevada[4]. Esses pacientes desenvolvem problemas bucais duas a três vezes mais freqüentemente que pacientes em tratamento de tumores sólidos21. Isto está provavelmente associado à doença, à imunossupressão induzida pelos medicamentos e ao uso freqüente de agentes quimioterápicos específicos ao ciclo celular[22].

Tabela 1. Variáveis que influenciam na incidência da mucosite bucal induzida pelo tratamento antineoplásico.

Variáveis associadas ao paciente	Variáveis associadas ao tratamento
Diagnóstico[4]	Agente quimioterápico[4]
Idade[4]	Dose e freqüência de administração da medicação[4]
Nível de saúde bucal[4,11]	Região irradiada[17,22]
Condição sistêmica[15]	Volume de tecido irradiado[17,22]
	Tipo de radiação ionizante[17,22]
	Dose fracionada e dose cumulativa da radioterapia[17,19,22]
	Uso concomitante de químio e radioterapia[23]

De acordo com Childers et al.[2] e Sonis et al.[4], quanto mais jovem o paciente, maior a possibilidade de a quimioterapia acometer a cavidade bucal. Enquanto cerca de 40% de todos os pacientes submetidos à quimioterapia apresentam efeitos colaterais na boca, este número eleva-se para mais de 90% em crianças com menos de 12 anos de idade. Parece provável que o índice mitótico elevado das células da mucosa bucal, neste grupo etário, seja um fator adjuvante[4]. Entretanto, apesar de sua alta prevalência, alguns poucos estudos têm sido publicados relatando a redução da incidência e severidade da mucosite bucal em crianças[23].

Quanto ao tipo de terapia a que o paciente está sendo submetido, Adamietz et al.[15] relatam que quando a quimioterapia e a radioterapia são aplicadas simultaneamente, a mucosite pode ser observada em quase todos os pacientes.

Parulekar et al.[16] estimam que a mucosite quimioinduzida varia de 40 a 76% para pacientes tratados com quimioterapia padrão e de alta dose, respectivamente.

Entre os pacientes que recebem radioterapia na região de cabeça e pescoço, praticamente todos (entre 90 e 97%9,24) desenvolverão algum grau de mucosite16. Destes pacientes, tratados apenas com utilização da radioterapia ou em combinação com quimioterapia, entre 34

e 43% serão acometidos por mucosite severa. Esta compromete a qualidade de vida do paciente e é associada com o aumento na freqüência de hospitalização, uso de nutrição parenteral total e interrupção do tratamento, com efeito adverso no controle do tumor. Entre 9 e 19% das interrupções de quimioterapia e radioterapia são devidas à mucosite[24].

Etiologia

A mucosite é a conseqüência de dois mecanismos maiores: a toxicidade direta da terapêutica utilizada sobre a mucosa e a mielossupressão gerada pelo tratamento. Sua patogênese está ligada à renovação celular diminuída induzida pela químio e radioterapia nas camadas basais do epitélio, que se torna incapaz de alcançar a renovação adequada das células descamadas[4].

Inicialmente, a cinética da célula influencia na sensibilidade relativa de tecidos normais ao tratamento antineoplásico. Células da orofaringe, do epitélio intestinal e da medula óssea dividem-se rapidamente e são mais sensíveis à radiação e à quimioterapia do que células que se dividem mais lentamente e células senescentes de outras regiões do organismo. Tanto a radiação, como a quimioterapia, geram a morte celular interferindo em seus mecanismos de crescimento e diferenciação celulares. Células em divisão são mais sensíveis aos efeitos da terapia antineoplásica[16].

A mucosa bucal é composta de membranas que têm um alto índice mitótico, de renovação celular e de maturação epitelial. Isso torna a mucosa vulnerável aos efeitos adversos da quimioterapia[5,20]. Este tratamento reduz o índice de renovação das células epiteliais, causando atrofia muscular, ulceração da mucosa localizada ou difusa e inflamação como resultado dos efeitos não-específicos das drogas citotóxicas[25]. Além de alterar a integridade da mucosa, a quimioterapia altera também a flora microbiana que normalmente está presente na cavidade bucal, a quantidade e composição da saliva, e a maturação epitelial[20]. A barreira mucosa comprometida resultante representa um fator de risco para a morbidade de pacientes oncológicos e mortalidade em pacientes mielossuprimidos[5].

Segundo Adamietz et al.[15], a origem das lesões mucosas induzidas pelo tratamento radioterápico do câncer é de natureza radiobiológica ou tóxica, apesar do desenvolvimento posterior ser estimulado por infecção. O dano à mucosa bucal pode levar a infecções, que são mantidas pelo desequilíbrio do sistema imunológico, especialmente a leucopenia. Danos às glândulas salivares causam redução no fluxo e alterações na composição da saliva e do seu pH, que são seguidas de mudanças na microflora bucal, elevando o desenvolvimento da infecção. O dano induzido pela quimioterapia difere do dano induzido pela radiação, já que certas regiões danificadas pela radiação são consideradas permanentemente áreas de risco durante toda a vida do paciente[25].

Patofisiologia

Em 1998, foi descrito um novo modelo teórico para a patofisiologia da mucosite induzida por radioterapia. Esse modelo contemplou os conhecimentos da época acerca da atividade das citocinas, integrando efeitos da imunidade local e da microflora com a teoria da toxicidade direta e indireta. Assim, a patofisiologia da mucosite bucal foi descrita como quatro fases interdependentes[11]:

1. Fase inflamatória/vascular
2. Fase epitelial
3. Fase ulcerativa/bacteriológica
4. Fase de reparação

A mucosite bucal parece ser a conseqüência de uma série de eventos biológicos que se iniciam na submucosa e progridem em direção ao epitélio26. Durante tais eventos, fatores de transcrição são ativados pela radioterapia.

Durante a primeira fase, citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina 1 (IL-1) e fator-a de necrose tumoral (TNF-a), são produzidas mediando uma resposta local à terapia seguidas de apoptose e dano celular. A dinâmica cascata biológica resulta em injúria na mucosa, freqüentemente manifestada como ulceração. Um exsudato fibrinoso proliferado por bactérias, também referida como pseudomembrana, encobre a úlcera. Produtos da parede celular, provenientes das bactérias colonizadoras, penetram na submucosa, onde elas ativam macrófagos infiltrados para emanar citocinas adicionais. Estas e outras citocinas relacionadas são responsáveis por causar tanto o dano tecidual direto quanto a dilatação vascular e outros efeitos inflamatórios que aumentam a deposição de drogas citotóxicas à mucosa, e mediam a transição à próxima fase. Também foi sugerido que diferenças genéticas nas respostas inflamatórias seriam responsáveis pela variância na susceptibilidade do paciente à mucosite bucal induzida pela quimioterapia[11].

A segunda fase (fase epitelial) está relacionada com o modelo anterior de estomatotoxicidade direta, no qual agentes citotóxicos inibem a replicação de células basais do epitélio, levando à depleção da capacidade de renovação tecidual.

Assume-se que a terceira fase (ulceração com infecção associada) derive de trauma no assentamento do epitélio que é estreitado e atrofiado pela quimioterapia. Adicionalmente, é postulado que a colonização bacteriana das superfícies ulceradas eleva a quantidade de citocinas pró-inflamatórias na mucosa e leva à infecção sistêmica no hospedeiro mielossuprimido.

A fase de reparo tecidual ocorre, então, entre 2 e 3 semanas em pacientes não-mielossuprimidos e que não receberam tratamento[22]. Infecções secundárias podem contribuir para a demora na cicatrização das lesões mucosas. Úlceras maiores e mais profundas geralmente requerem

tempo de cicatrização mais prolongado. A depleção profunda da população de células mesenquimais pode resultar em cicatrização por segunda intenção. Dependendo da extensão da injúria, a mucosa resultante pode parecer pálida, atrófica e menos complacente. Algumas úlceras profundas parecem nunca cicatrizar e podem progredir para necrose de tecido mole ou ósseo. Enquanto estudos clínicos sistemáticos dessas alterações patológicas não têm sido realizados em humanos, a ulceração profunda requerendo cicatrização prolongada provavelmente produz o que são clinicamente notados como efeitos tardios na mucosa. O pico de severidade das lesões é apenas indicativo parcial do grau de depleção das células mesenquimais. A duração da injúria também reflete a magnitude da depleção e o índice de recuperação[17].

Apesar dos avanços conceituais nos últimos anos, alguns processos patofisiológicos que contribuem para o aparecimento da mucosite induzida pela terapia antineoplásica ainda não foram completamente elucidados[6,24,27-30]. Segundo Barasch e Peterson[27], as controvérsias clínicas persistem. Estudos celulares e moleculares são de difícil condução em pacientes portadores de câncer. Além disso, modelos animais têm limitações inerentes. Portanto, o entendimento da fisiopatologia da mucosite requer que sejam obtidas evidências adicionais abordando epidemiologia e fatores de risco.

Morbidade associada à mucosite

Lesões nos tecidos bucais podem servir como veículo de entrada para a propagação de infecções bacterianas, fúngicas e virais[2,8,30,31]; principalmente em pacientes submetidos a regimes quimioterápicos mielossupressivos ou imunossupressivos para tratamento do câncer. Em muitos centros, pacientes oncológicos sob quimioterapia em altas doses freqüentemente recebem agentes antibióticos e antifúngicos profilaticamente ou durante os períodos de leucopenia induzida pela medicação21. Em estudo conduzido por Nicolatou-Galitis[30], 29,1% dos pacientes apresentaram infecção pelo vírus da herpes simples, agravando a mucosite bucal ulcerativa induzida por radioterapia.

Este importante efeito colateral clínico agudo da terapia antineoplásica causa desconforto e dor, podendo ainda limitar a nutrição adequada, levando à interrupção ou modificação na administração da medicação, prolongamento do período de internação hospitalar e, em alguns pacientes, infecções com risco de morte consideráveis4. Além disso, infecções secundárias podem levar a infecções sistêmicas graves[2,3,7,8,10,14,16,17,19,30-34]. A mucosite pode predispor indivíduos mielossuprimidos a uma bacteremia potencialmente fatal. Todas essas condições podem impossibilitar tratamentos posteriores ou elevar seu custo, colocar em risco a sobrevivência do paciente ou irremediavelmente alterar a sua qualidade de vida e a de suas famílias[2,6,10,14,17,19,29,33,35].

Do ponto de vista clínico é difícil, se não impossível, distinguir a mucosite infectada da não-infectada. Quase sempre, uma combinação desses dois tipos da alteração ocorre, resultando na diminuição da espessura da mucosa, formação de pseudomembranas, vermelhidão e ulceração[31].

Prevenção e Tratamento

Apesar de estudada durante muitos anos, nenhuma estratégia ou abordagem provou-se efetiva na prevenção e/ou tratamento da mucosite bucal. Revisões sistemáticas e ensaios clínicos recentes identificaram intervenções potencialmente efetivas para a prevenção da mucosite que incluem: alopurinol, fatores de crescimento e colutórios à base de povidona, enzimas hidrolíticas, amifostina[15,29,36], sulcrafate[13,37] e antibióticos[29,36,38,39], mel[19], laser em baixa intensidade[17,22,29,35,36,38,40,41], higiene bucal[25,42], analgésicos[10] e antiinflamatórios, entre outros[5,8,11,15,20,28,29]. No entanto, a força das evidências que suportam tais intervenções varia e os benefícios para pacientes com diferentes tipos de câncer são ainda desconhecidos[13,14,27,36,40,43,44], permanecendo a prevenção e o tratamento da mucosite problemas ainda não resolvidos, limitando a eficácia da terapia antineoplásica e prejudicando a qualidade de vida dos pacientes[12].

Nas reuniões do Comitê de Mucosite realizadas no ano 2000[45], uma das maiores preocupações foi o quanto os métodos então utilizados para prevenção e tratamento da mucosite eram empíricos ou não extensivamente estudados, sendo muitas das estratégias consideradas razoáveis e apropriadas (ex. bochechos com soluções salinas). Entretanto salientaram que, se um processo de revisão muito estrito for realizado, tais estratégias serão rejeitadas. Os autores afirmaram que seria desafiador obter um protocolo de atendimento em que os pesquisadores pudessem acreditar e executá-lo de forma prática e viável.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mucosite bucal é uma intercorrência freqüente e muitas vezes debilitante em pacientes submetidos a químio e radioterapia para tratamento das diversas neoplasias. Com o aumento do uso de regimes terapêuticos agressivos, a importância da mucosite, como toxicidade limitante, vem aumentando, tornando seu controle uma prioridade na oncologia clínica. As últimas décadas trouxeram avanços no conhecimento da patofisiologia dessa alteração, entretanto ainda não existe consenso acerca da efetividade dos diversos agentes sugeridos para a prevenção e tratamento da mucosite bucal. Assim, faz-se necessária a realização de novos estudos clínicos bem estruturados objetivando a definição de uma terapêutica padrão para o manejo da mucosite, aliviando a dor do paciente oncológico, bem como favorecendo sua nutrição, visando proporcionar uma melhoria em sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94p.
2. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, Wright JT, Castleberry RP, Dasanayake AP. Oral complications in children with cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75:41-7.
3. Mendonça EF, Carneiro LS, Silva JB, Silva CM, Palmeira GBLS. Complicações bucais da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer. Rev ABO Nac 2005;13(3):151-7.
4. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Complicações bucais da quimioterapia do câncer. In: __. Medicina Oral. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989 p. 375-401.
5. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. Oral Oncology 1998;34:484-90.
6. Peterson DE. Oral problems in supportive care: no longer an orphan topic? Support Care Cancer 2000;8:347-8.
7. Collard MM, Hunter ML. Oral and dental care in acute lymphoblastic leukaemia: a survey United Kingdom Children's Cancer Study Group Centres. Int J Paediatr Dent 2001;11:347-51.
8. Glennya AM, Gibsonb F, Auldc E, Coulsond S, Clarksone JE, Craigf JV, Edenc OB, Worthingtona HV, Pizerg B. A survey of current practice with regard to oral care for children being treated for cancer. Eur J Cancer 2004;40:1217-24.
9. Raber-Durlacher JE. Current practices for management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer 1999;7:71-4.
10. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, Le ND, Epstein MS. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. Oral Oncol 2001;37:632-7.
11. Sonis ST. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol 1998;34:39-43.
12. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. Support Care Cancer 2000;8:68-71.
13. Nottage M, McLachlan S-A, Brittain M-A, Oza A, Hedley D, Feld R, Siu LL, Pond G, Moore MJ. Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. Support Care Cancer 2003;11:41-7.
14. Gibson F. Best practice in oral care for children and young people being treated for cancer: can we achieve consensus? Eur J Cancer 2004;40:1109-10.
15. Adamietz IA, Rahn R, Böttcher HD, Schäfer V, Reimer K, Fleischer W. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. Support Care Cancer 1998;6:373-7.
16. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. Oral Oncol 1998;34:63-71.
17. Bensadoun R-J, Magné N, Marcy P-Y, Demard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001;258:481-7.
18. Sixou JL, Medeiros-Batista O, Bonnaure-Mallet M. Modifications of the microflora of the oral cavity arising during immunosuppresive chemotherapy. Oral Oncol 1996;32:306-10.
19. Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis. A Preliminary study. Support Care Cancer 2003;11:242-8.
20. Turhal NS, Erdal S, Karacay S. Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. Support Care Cancer 2000;8:55-8.
21. Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. Oral Surg Oral Med Oral Path 1993;76(4):441-8.
22. Sonis ST, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. Oncology 1991;12:92-5.
23. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. Eur J Cancer 2004;40:1208-16.
24. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiotherapy Oncology 2003;66(3):253-62.
25. Chan CWH, Chang AM, Molassiotis A, Lee IYM, Lee GCT. Oral complications in Chinese cancer patients undergoing chemotherapy. Support Care Cancer 2003;11:48-55.
26. Sonis ST, O'Donnell KE, Popat R, Bragdon C, Phelan S, Cocks D, Epstein JB. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. Oral Oncology 2004;40:170-6.
27. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. Oral Oncology 2003;39:91-100.
28. Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Kouloulias V, Kyprianou K, Kolitsi G, Skarleas C, Pissakas G, Papanicolaou VS, Kouvaris J. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. Support Care Cancer 2006;14:44-51.
29. Genot M-T, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. Curr Opin Oncol 2005;17:236-40.
30. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulias V, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, Gonidi M, Kyprianou K, Kolitsi G, Skarleas C, Pissakas G, Papanikolaou IS, Kouvaris J. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. Support Care Cancer [serial online] 2006 Jan. [citado 2006 mar 20] Encontrado em: URL: http://www.springerlink.com.w10077.dotlib.com.br/media/m35eacyytg7uqwhpyddj/contributions/f/j/6/3/fj63182317414102.pdf
31. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, Koning Bde, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. Support Care Cancer 2000;8:366-71.
32. Bonnaure-Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, Guérin J, Bergeron C, LeGall E. Oral Complications during Treatment of Malignant Diseases in Childhood: Effects of Tooth Brushing. Eur J Cancer 1998;34(10):1588-91.
33. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, Dejou J, Tardieu C, Benezery K, Nguyen TD, Laudoyer Y, Dassonville O, Poissonnet G, Vallicioni J, Thyss A, Hamdi M, Chauvel P, Demard F. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. Support Care Cancer 1999;7:244-52.
34. Grötz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B. Long-term oral Candidacolonization, mucositis and salivary function after head and neck radiotherapy. Support Care Cancer 2003;11:717-21.
35. Nes AG, Posso MBS. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. International Nursing Review 2005;52:68-72.
36. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
37. Etiz D, Erkal HS, Serin M, Küçük B, Hepari A, Elhan AH, Tu-lunay Ö, Çakmak A. Clinical and histopathological evaluation of sucrafalte in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. Oral Oncol 2000;36:116-20.
38. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2001;49(4):917-30.
39. Lefebvre J-L, Domenge C. A comparative study of the efficacy and

safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. Oral Oncol 2002;38:337-42.
40. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. Oral Oncol 1999;35:453-70.
41. Mello JBde, Mello GPSde. Laser em Odontologia. São Paulo: Santos; 2001. 174 p.
42. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. Support Care Cancer 2006;14:137-46.
43. Kowanko I, Long L, Hodgkinson B, Evans D. The effectiveness of strategies for preventing and treating chemotherapy and radiation induced oral mucositis in patients with cancer [Structured abstract]. 1998: 1-84. Adelaide, S. Australia, Australia: Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing and Midwifery.
44. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
45. MASCC/ISOO Study Section Reports. Mucositis Study Section. Support Care Cancer 2000;8:440.