

Beatriz de Fátima Almeida Carrasco

**Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral Induzida pela Terapia Oncológica no
Paciente Pediátrico – Revisão Narrativa**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2023

Beatriz de Fátima Almeida Carrasco

**Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral Induzida pela Terapia Oncológica no
Paciente Pediátrico – Revisão Narrativa**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2023

Beatriz de Fátima Almeida Carrasco

**Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral Induzida pela Terapia Oncológica no
Paciente Pediátrico – Revisão Narrativa**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa,
como parte dos requisitos para a obtenção
do grau de Mestre em Medicina Dentária.*

(Beatriz de Fátima Almeida Carrasco)

RESUMO

Objetivo: Dar a conhecer a evidência científica mais atual sobre as abordagens preventivas/terapêuticas da MO induzida pela radioterapia e quimioterapia cuja eficácia e segurança já se encontram, minimamente, comprovadas nas crianças.

Metodologia: Para a elaboração desta revisão narrativa, foi efetuada uma pesquisa de artigos publicados nas bases de dados eletrónicas *Pubmed* e *B-On*, entre novembro de 2022 e maio de 2023. No total, foram considerados 45 artigos para a realização deste trabalho.

Principal tópico abordado: A MO é a manifestação oral que apresenta uma maior taxa de incidência no paciente pediátrico e que causa uma redução significativa da qualidade de vida do paciente. Para tal, têm vindo a ser utilizadas técnicas preventivas e/ou terapêuticas, entre as quais se destacam a crioterapia, a fotobiomodulação e o uso de palifermina, com o objetivo de proporcionar o bem-estar destes pacientes.

Palavras-chave: Mucosite oral; oncologia pediátrica; paciente pediátrico; crioterapia; terapia a laser de baixo nível; prevenção; odontopediatria.

ABSTRACT

Objective: Make known the most current scientific evidence on preventive/therapeutic approaches to OM induced by radiotherapy and chemotherapy whose efficacy and safety have already been minimally proven in children.

Methodology: For the elaboration of this literature review, research of articles published in the electronic databases *PubMed* and *B-on* was performed, between November 2022 and May 2023. A total of 45 articles were selected for the execution of this work.

Topic addressed: OM is the oral manifestation that has a higher incidence rate in pediatric patients and causes a significant reduction in the patient's quality of life. To this end, preventive and/or therapeutic techniques have been used, among which cryotherapy, photobiomodulation and the use of palifermin stand out, with the aim of providing the well-being of these patients.

Keywords: Oral mucositis; pediatric oncology; pediatric patient; cryotherapy; low level laser therapy; prevention; pediatric dentistry.

DEDICATÓRIA

À minha mãe, a minha melhor amiga, aquela que me apoia incondicionalmente, que é o meu porto-seguro, que tem o melhor abraço do mundo e as palavras certas, na hora certa. Pelo amor, pela motivação e incentivo para acreditar mais em mim, nas minhas capacidades, para nunca me desvalorizar e nunca desistir dos meus sonhos.

Ao meu pai que, apesar de nunca expressar o que sente por palavras, as suas ações sempre demonstraram o seu amor, preocupação e orgulho por mim. Aquele que viu a sua (única) menina sair do ninho e ir para longe seguir um sonho diferente daquele que idealizou para ela. Mas, que mesmo assim, sempre apoiou.

Aos meus irmãos – Mário e João – que sempre me apoiaram e incentivaram a nunca desistir. Aqueles que, desde o primeiro ano de curso, me passaram a chamar de “senhora doutora” com um sorriso enorme de orgulho no rosto.

Aos meus sobrinhos – Rodrigo, Carolina e Maria Inês – aqueles que vi crescer à distância ao longo destes cinco anos e de quem mais me custou estar longe. Aqueles que tornam as partidas mais dolorosas e as chegadas mais desejadas. Aqueles que sempre foram e sempre serão o meu maior pilar, e para quem, um dia, espero ser um exemplo de coragem, perseverança, resiliência e determinação.

Às minhas cunhadas – Ana Rita e Mara – as minha irmãs de coração, aquelas que sempre me apoiaram e incentivaram, lembrando-me constantemente o quão capaz eu.

A toda a minha família, por todo o apoio e força que me deram ao longo deste percurso.

Aos amigos de longa data, aqueles que cresceram comigo, que me viram tornar numa Beatriz independente e aventureira. Com quem sempre partilhei os meus medos, mas também as minhas conquistas. Aqueles que sempre me apoiaram e que, independentemente da distância, sempre estiveram presentes na minha vida, sobretudo, nos momentos mais importantes.

Aos amigos que a Universidade me deu. Sou grata por cada um deles, pela amizade, companheirismo, confiança, apoio, conselhos e ajuda. Por todos os momentos, conversas, abraços e sorrisos. Vou levar-vos sempre no meu coração e espero, sinceramente, que o futuro nos reserve muitos momentos juntos.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelos valores que me transmitiram, pelo amor, pelo apoio incondicional e pela confiança que sempre depositaram em mim. Obrigada pelo incentivo, pelo esforço constante e, principalmente, por nunca me terem cortado as asas. Sem vocês, não teria sido possível a concretização deste sonho!

Aos meus irmãos, por todo o apoio e esforço que fizeram por mim. Por estarem sempre presentes na minha vida, independentemente dos esforços que, por vezes, são necessários fazer. Pelo amor e orgulho que sempre demonstraram através das mais variadas formas. Por poder contar sempre com eles em todos os momentos da minha vida.

Aos meus sobrinhos, o meu maior tesouro. Que este meu percurso seja motivação para as conquistas futuras de cada um deles.

Às minhas cunhadas, por todo o carinho, apoio e encorajamento ao longo destes anos.

Às pessoas que, em determinado momento deste meu percurso, fizeram parte da minha vida, que me apoiaram, ajudaram e transmitiram alguns dos seus conhecimentos contribuindo, de certa forma, para o meu sucesso académico.

À minha orientadora Prof.^a Doutora Cátia Carvalho Silva por me acolher tão bem, por me orientar e aconselhar na realização desta dissertação. Obrigada por toda a paciência e tempo disponibilizado. Não poderia ter escolhido alguém mais apaixonada pela área que exerce nem melhor exemplo de garra, dedicação, resiliência e profissionalismo para me guiar ao longo deste ano. Foi um enorme prazer aprender e trabalhar lado a lado com a excelente profissional e grande mulher que a professora Cátia é.

À Universidade Fernando Pessoa e à cidade do Porto que se tornaram na minha segunda casa, onde conheci pessoas incríveis que irei levar para a vida, onde me tornei na pessoa independente e resiliente que sou hoje e onde espero ainda viver muitos mais momentos felizes como aqueles que já vivi nestes últimos cinco anos.

A todos, o meu mais sincero obrigada!

ÍNDICE

RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
DEDICATÓRIA.....	vii
AGRADECIMENTOS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS.....	x
I. INTRODUÇÃO.....	1
1. Metodologia.....	2
II. DESENVOLVIMENTO.....	3
2.1. Terapia antineoplásica.....	3
i. Quimioterapia.....	3
ii. Radioterapia.....	4
2.2. Definição de mucosite oral.....	5
2.3. Patogénese da mucosite oral.....	5
2.4. Sistemas de classificação.....	7
2.5. Abordagens preventivas e/ou terapêuticas da mucosite oral.....	8
i. Cuidados básicos de saúde oral.....	10
ii. Crioterapia.....	11
iii. Fotobiomodulação.....	11
iv. Benzidamina.....	12
v. Glutamina.....	12
vi. Palifermina.....	13
vii. Agentes naturais.....	13
viii. Clorhexidina.....	14
III. DISCUSSÃO.....	14
IV. CONCLUSÃO.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINES	Anti-inflamatórios Não Esteróides
ATP	Adenosina trifosfato
CO	Crioterapia Oral
COX	Ciclooxigenase
DAMPs	<i>Damage-associated pattern molecules</i> (Moléculas padrão associadas ao dano – tradução livre)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Gy	Gray (unidade dose de radiação absorvida)
HD-Melfalano	Melfalano em Altas Doses
HD-MTX	Metotrexato em Altas Doses
IL-6	Interleucina 6
IL-1β	Interleucina 1 beta
IMC	Índice de Massa Corporal
J	Joule (unidade de medida de energia)
KGF	<i>Keratinocytes growth-factor</i> (Fator de Crescimento Queratinócitos – tradução livre)
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LLLT	<i>Low Level Laser Therapy</i> (Terapia a Laser de Baixo Nível – tradução livre)

LOX	Lipoxigenase
MO	Mucosite oral
MTX	Metotrexato
MASCC/ISOO	<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology</i>
NCI	<i>Nacional Cancer Institute</i>
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kappa B
Nm	Nanómetros
OMS	Organização Mundial de Saúde
POGO	<i>Pediatric Oncology Group of Ontario</i>
QT	Quimioterapia
QT-RT	Quimiorradioterapia
RT	Radioterapia
RLO	Radicais Livres de Oxigénio
SNC	Sistema Nervoso Central
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral alfa
W	Watts (unidade de potência)
5-FU	5-Fluoruracilo

I. INTRODUÇÃO

Na idade pediátrica, os tumores malignos que apresentam maior incidência são as leucemias, os linfomas, os tumores do sistema nervoso central (SNC), os osteossarcomas e os rhabdomyosarcomas. Apesar da realização de um diagnóstico precoce e das melhorias nas intervenções terapêuticas, o cancro continua a ser a segunda principal causa de morte infantil nos países desenvolvidos. A incidência de tumores na infância varia entre países, porém, a nível global, em crianças dos 0 aos 14 anos, a incidência é cerca de 40,6 novos casos por milhão de pessoas-ano (Valer *et al.*, 2021).

As opções terapêuticas para a abordagem dos tumores infantis são as mesmas aplicadas aos pacientes adultos: a cirurgia, a radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT), as quais têm vindo a proporcionar um aumento da taxa de sobrevivência. O tratamento varia consoante o estágio do tumor ou os fatores de risco existentes, com regimes mais agressivos para estágios de doença avançada ou metastizada (Valer *et al.*, 2021). Contudo, existe um número elevado de complicações orais inerentes quer à RT como à QT (Docimo, Anastasio e Bensi, 2022).

A mucosite oral (MO) é considerada a complicação inflamatória induzida pela RT e/ou QT mais comum e que afeta, maioritariamente, as crianças. Esta condição leva a lesões orais debilitantes como úlceras, eritema, dor e possível desenvolvimento de infeções oportunistas (Hao, Ji e Wang, 2022). A dor intensa e o desconforto associados às úlceras podem comprometer funções orais, como a fala e a deglutição, aumentando o risco de desnutrição, a necessidade de nutrição parenteral e de analgésicos fortes, como os opióides (Hafner *et al.*, 2023). Para além da elevada morbilidade e sofrimento, a MO aumenta também os custos do próprio tratamento oncológico e a taxa de mortalidade. A incidência de MO nas crianças pode variar entre 52 a 81%, consoante o tipo de tratamento realizado (Kamsvåg *et al.*, 2020).

A incidência e a gravidade das lesões de MO dependem de fatores relacionados quer com o paciente como com o regime terapêutico. O tipo e a dose de medicação, a dose de radiação e área irradiada, e o uso concomitante de QT e RT são alguns dos fatores que dizem respeito ao tratamento (Docimo, Anastasio e Bensi, 2022). Relativamente ao paciente, as crianças e os jovens apresentam uma maior proliferação de células basais

comparativamente aos adultos, o que faz com que estejam sujeitos a um maior risco de MO (Docimo, Anastasio e Bensi, 2022).

Embora sejam as crianças quem apresentam uma maior incidência de MO, curiosamente, os estudos que incidem sobre esta faixa etária são escassos na literatura e incapazes de obter resultados de elevada evidência científica relativamente às *guidelines* da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology* (MASCC/ISOO). Estas *guidelines* são gerais, ou seja, são direcionadas quer para adultos como para crianças, contudo, a maioria destas diretrizes não dispõe de qualquer evidência de eficácia e segurança nas crianças devido ao número insuficiente de estudos clínicos existentes. Logo, é pertinente que haja um maior desenvolvimento desta temática, de forma a especificar quais as técnicas que podem ser efetivamente aplicadas às crianças e, conseqüentemente, proporcionar um maior conforto e qualidade de vida ao paciente pediátrico submetido a tratamento oncológico.

Assim sendo, este trabalho de revisão bibliográfica tem como objetivo dar a conhecer a evidência científica mais atual sobre as abordagens preventivas/terapêuticas da MO induzida pela radioterapia e quimioterapia cuja eficácia e segurança já se encontram, minimamente, comprovadas nas crianças.

1. Metodologia

Para a elaboração desta revisão narrativa foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *PubMed* e *B-ON*, utilizando os termos de pesquisa “*oral mucositis*”, “*pediatric oncology*”, “*pediatric patient*”, “*prevention*”, “*cryotherapy*” e “*low level laser therapy*”, os quais foram combinados através do marcador booleano *AND*. A pesquisa foi realizada entre novembro de 2022 e maio de 2023.

Como critérios de inclusão foram considerados: o ano da publicação (entre 2017 a 2022) e a tipologia dos trabalhos publicados (ensaios clínicos controlados randomizados, revisões sistemáticas e meta análises, revisões narrativas e casos clínicos). Foram incluídos artigos redigidos em língua inglesa e portuguesa.

A seleção dos artigos foi realizada inicialmente pela leitura dos títulos, posteriormente, pela leitura do resumo e, por último, pela leitura do artigo na íntegra.

Foram excluídos todos os artigos que não cumpriam os critérios de inclusão estabelecidos e que não estavam diretamente relacionados com a temática abordada. No total, foram selecionados 45 artigos considerados pertinentes e adequados para o desenvolvimento deste trabalho.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Terapia antineoplásica

O tratamento do cancro da área da cabeça e pescoço depende, essencialmente, do local da lesão, do tamanho do tumor, da presença de linfonodos afetados e de metástases. As três modalidades frequentemente utilizadas são a cirurgia, a radioterapia e/ou a quimioterapia, podendo estas ser associadas ou aplicadas de forma individual (Borges *et al.*, 2018). Quer a quimioterapia como a radioterapia atuam através da destruição ou da inibição do crescimento das células neoplásicas, afetando tanto as células tumorais como as células saudáveis que apresentam uma proliferação elevada. Apenas a cirurgia é específica para um determinado tecido/local. (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016).

i. Quimioterapia

A quimioterapia é o tratamento de eleição para os pacientes que se encontram em estágios avançados de doenças oncológicas. Esta modalidade pode desempenhar um papel adjuvante, neoadjuvante, exclusivo sistémico ou regional, dependendo do objetivo e do tipo de neoplasia que o paciente apresentar (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016). A MO induzida pela QT podem desenvolver-se através de um mecanismo direto ou indireto, ou seja, pode resultar da toxicidade da própria quimioterapia sobre a mucosa oral ou da mielosupressão gerada pelo tratamento oncológico, respetivamente (Sasada, Munerato e Gregianin, 2013).

Embora todos os seus benefícios, são inúmeras as sequelas inerentes à quimioterapia como, por exemplo, a xerostomia, a mucosite oral e gastrointestinal, e as infeções fúngicas e virais, dado que o agente citotóxico não atua apenas nas células tumorais, mas também nas células saudáveis. Devido à imunossupressão causada pelo tratamento antineoplásico, as manifestações orais são bastante frequentes podendo apresentar um

nível de gravidade tão elevado ao ponto de interferirem na eficácia da terapêutica médica, aumentando a morbidade, o tempo de hospitalização e os custos do próprio tratamento. Segundo a literatura, quanto mais jovem for o paciente, maior parece ser a possibilidade de a quimioterapia afetar a mucosa da cavidade oral (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016).

Para além das manifestações orais debilitantes, a quimioterapia interfere ainda nas condições físicas do paciente, o que causa um agravamento dos sintomas físicos como insónias, náuseas, fadiga, perda de apetite e alopecia. Influencia a capacidade de realização das atividades da vida diária, os relacionamentos interpessoais e a forma como o paciente se vê a si próprio. Existe ainda um risco de desequilíbrio emocional e psicológico associado à quimioterapia devido ao estigma de que o diagnóstico de cancro é sinónimo de morte (Silveira *et al.*, 2021).

ii. Radioterapia

A radioterapia tem sido amplamente utilizada no tratamento de tumores na área da cabeça e pescoço com o objetivo de aumentar a sobrevivência dos pacientes (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016). Esta terapia consiste em radiações ionizantes que atuam no ADN (ácido desoxirribonucleico) das células malignas causando a morte celular ou a perda da sua capacidade de reprodução. Isto faz com que haja a preservação dos tecidos normais e, simultaneamente, um índice terapêutico favorável (Borges *et al.*, 2018).

A radioterapia pode ser utilizada de forma isolada ou associada à cirurgia e/ou à quimioterapia. Apesar das suas diversas vantagens, existem efeitos colaterais resultantes da radiação e que afetam as estruturas orais e faciais, incluindo as glândulas salivares major que se encontram na área da irradiação. As alterações orais mais comuns resultantes deste tratamento são a hipossalivação, a mucosite oral, infeções por espécies de *Candida*, trismo, alterações no paladar, lesões de cárie dentária e a osteorradionecrose. Pode ainda contribuir para o desenvolvimento de lesões cavitadas nas regiões cervicais dos dentes que progridem em torno do colo dentário, conhecidas como cáries de radiação. Segundo a literatura, o risco de desenvolvimento deste tipo de cáries perdura durante toda a vida após a exposição à radiação (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016).

2.2. Definição de mucosite oral

A mucosite oral (MO) é uma condição inflamatória bastante debilitante que se manifesta através de lesões erosivas e ulcerativas na mucosa oral, faringe, esôfago e em todo o trato gastrointestinal, resultantes da terapia oncológica na área da cabeça e pescoço (Moskvin *et al.*, 2019). Esta condição está também associada à alta dose de quimioterapia mieloablativa utilizada no condicionamento antes do Transplante de Medula Óssea (TMO), igualmente denominado de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016).

Esta manifestação oral causa uma diminuição significativa da qualidade de vida do paciente e, consoante o grau de severidade, pode comprometer algumas das funções do sistema estomatognático, nomeadamente, a fala, a mastigação, a salivação e a deglutição. Pode ainda causar disgeusia, condições infecciosas locais ou sistêmicas e levar a um estado de má nutrição (Oliveira *et al.*, 2020). O desenvolvimento da MO é mais prevalente (45 a 80%) nas crianças em relação aos adultos (Zhang *et al.*, 2022).

Quando induzidas pela RT, as lesões tendem a surgir na segunda semana de tratamento e desaparecem, gradualmente, entre duas a três semanas após o término da terapia. Quando induzidas pela QT, surgem na primeira semana, apresentando uma grande afinidade pelas áreas não queratinizadas da mucosa como a superfície ventrolateral da língua, o palato mole e o assoalho da cavidade oral (Avelino *et al.*, 2020).

Atualmente, a MO é considerada a complicação não hematológica mais severa induzida pela terapia antineoplásica, afetando entre 40 a 80% dos pacientes submetidos a quimioterapia e a radioterapia na área da cabeça e pescoço (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016).

2.3. Patogénese da mucosite oral

A mucosa oral saudável é composta por epitélio escamoso estratificado, camadas de células que cobrem o tecido conjuntivo e estruturas de suporte da submucosa. À medida que as células do epitélio superficial são destruídas, estas vão sendo substituídas por novas células geradas continuamente pela replicação de células-tronco adjacentes à submucosa. Assim, a continuidade e a integridade da mucosa normal estão dependentes da capacidade do tecido de ser constantemente renovado. Ao serem administrados

fármacos antineoplásicos, o objetivo é atingir e erradicar as células tumorais em proliferação, porém estes agentes não têm a capacidade de diferenciar células tumorais de células normais de divisão rápida. Desta forma, as células epiteliais basais começam, conseqüentemente, a ser danificadas de forma inespecífica e a morrer. Uma vez que o reabastecimento normal da mucosa estratificada fica comprometido, a mucosa oral torna-se fina, atrófica e cada vez mais suscetível a traumas decorrentes da função oral normal e ao desenvolvimento de úlceras (Sonis, 2004).

O processo de desenvolvimento da MO ocorre através de uma cascata de eventos biológicos composta por cinco etapas: 1) iniciação, 2) geração da mensagem, 3) amplificação e sinalização, 4) ulceração e 5) cicatrização. A fase inicial ocorre imediatamente após a primeira exposição à radiação e/ou à quimioterapia (Sonis, 2004). Ambos os tratamentos geram lesões na mucosa oral causando a libertação de radicais livres de oxigênio (RLO), danos no ADN e morte das células basais do epitélio. A quebra das cadeias duplas de ADN leva à ativação da morte celular programada e, conseqüentemente, à libertação de moléculas padrão associadas ao dano (DAMPs) pelas células que sofreram apoptose (Pulito *et al.*, 2020).

Numa segunda fase, os fatores de transcrição são ativados quer pela radiação como pela quimioterapia. Quando ativados, os fatores de transcrição regulam positivamente genes que controlam a síntese de proteínas, entre as quais se destacam as citocinas (Sonis, 2004). O fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) é o principal mediador transcricional de, aproximadamente, 200 genes associados às citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β), moléculas de adesão celular, citocinas moduladoras). Estas moléculas estão presentes na mucosa oral onde causam, precocemente, danos no tecido conjuntivo e no endotélio, inibem a oxigenação dos mesmos e promovem a morte das células epiteliais basais (Pulito *et al.*, 2020).

Para além de lesões nos tecidos, os mediadores produzidos durante a resposta primária ao dano são também capazes de gerar um “*feedback*” que leva à amplificação do sinal de lesão. Isto é, as citocinas pró-inflamatórias, resultantes da radiação ou da quimioterapia, têm a capacidade de regular os fatores de transcrição, o que faz com que os níveis de TNF- α aumentem na submucosa. Uma vez libertado, o TNF- α , que é um excelente ativador do fator NF- κ B, causa não só lesões nos tecidos como também promove um

aumento da atividade do fator NF- κ B. Desta forma, a lesão pode continuar a desenvolver-se sob a mucosa mesmo após o término da terapia oncológica (Sonis, 2004).

As manifestações clínicas da MO tornam-se evidentes na quarta e penúltima etapa. Na fase ulcerativa, a integridade da mucosa e da submucosa encontra-se comprometida, os pacientes apresentam dor e podem eventualmente necessitar de cuidados específicos desta condição. A rutura da submucosa permite a entrada de vários microrganismos, habitantes simbióticos da mucosa saudável, que levam a uma resposta inflamatória mediada por células mononucleares infiltrantes, o que promove a libertação de novas citocinas pró-inflamatórias capazes de potenciar a expressão de mediadores pró-apoptóticos e aumentar os danos ao nível dos tecidos. Consoante a duração e a extensão da neutropenia, os pacientes podem desenvolver bacteremia ou septicemia causada, maioritariamente, por *Streptococcus* e *Staphylococcus* (Pulito *et al.*, 2020). A fase ulcerativa da MO é a principal responsável quer pelos efeitos adversos para a saúde como pelo aumento dos custos do tratamento inerente a esta condição. É também o motivo da elevada hospitalização e utilização de analgésicos e antibióticos (Sonis, 2004).

A mucosite oral, geralmente, regride de forma autónoma quando o tratamento oncológico termina. Nesta fase final, é ativado um processo cicatricial durante o qual estímulos da matriz extracelular submucosa e do mesênquima promovem a renovação do tecido epitelial da mucosa oral (Pulito *et al.*, 2020).

2.4. Sistemas de classificação da mucosite oral

Através da avaliação de critérios como a presença de úlceras e/ou eritema, o local de dor, a dificuldade de deglutição e a necessidade de uma dieta líquida ou parenteral, foram elaboradas classificações que permitem caracterizar a evolução das lesões de MO, assim como, o impacto destas nos pacientes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a MO em quatro graus, enquanto que, a classificação do *National Cancer Institute* (NCI) é composta por cinco graus. Esta última, avalia os sinais, os sintomas e a capacidade mastigatória do paciente (Avelino *et al.*, 2020). Ambas as classificações encontram-se pormenorizadas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Classificação da Mucosite Oral, segundo a OMS (Avelino *et al.*, 2020).

Classificação OMS	
Grau 0	Ausência de lesões na cavidade oral.
Grau 1	Mucosa oral eritematosa e sintomatologia dolorosa.
Grau 2	Mucosa oral eritematosa com presença de úlceras; O paciente consegue alimentar-se normalmente.
Grau 3	Mucosa oral eritematosa e ulcerada; O paciente apenas consegue manter uma dieta à base de líquidos.
Grau 4	Mucosa oral eritematosa e ulcerada; O paciente não consegue alimentar-se e necessita de nutrição parenteral/enteral.

Tabela 2 – Classificação da Mucosite Oral, segundo o NCI (Avelino *et al.*, 2020).

Classificação NCI	
Grau 0	Ausência de alterações na cavidade oral.
Grau 1	Mucosa oral com áreas eritematosas e sintomatologia leve; O paciente tolera uma alimentação sólida.
Grau 2	Mucosa oral com áreas de pseudomembranas e úlceras; O paciente refere dor e tolera uma dieta modificada.
Grau 3	Presença de úlceras, pseudomembranas e sangramento; O paciente apresenta sintomatologia dolorosa e não tolera uma alimentação via oral.
Grau 4	Sangramento e necrose espontânea.
Grau 5	Risco de morte.

2.5. Abordagens preventivas e/ou terapêuticas da mucosite oral

A enorme procura de medidas capazes de prevenir, tratar ou aliviar os sintomas da MO induzida pelo tratamento oncológico levou a que, em 2004, a *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology* (MASCC/ISOO) implementasse as primeiras *guidelines*, tendo sido atualizadas mais tarde, em 2009 e 2014. Estas medidas encontram-se distribuídas em oito secções, sendo que, uma delas é direcionada à mucosite gastrointestinal. As secções que incidem na mucosite oral são: 1) cuidados básicos de saúde oral, 2) anti-inflamatórios, 3) fotobiomodulação, 4) crioterapia, 5) agentes de revestimento, anestésicos e analgésicos, 6) fatores de crescimento e citocinas e, por último, 7) agentes naturais e outros (Elad *et al.*, 2020). Embora a maioria dos tratamentos seja eficiente nos adultos, os efeitos manifestados nas crianças nem sempre são idênticos, pois existe um conjunto de fatores relacionados com a farmacocinética, farmacodinâmica e a idade do paciente que modifica o resultado das terapias. Para além disso, os níveis de toxicidade das técnicas preventivas/terapêuticas implementadas são influenciados pela terapia oncológica que está a ser administrada em simultâneo (Mazhri, Shirazi e Shabzendehtar, 2019).

Em 2015, o *Pediatric Oncology Group of Ontario* (POGO) – *Mucositis Prevention Guideline Development Group*, um grupo interdisciplinar constituído por profissionais especializados na mucosite pediátrica, baseou-se nas *guidelines* realizadas pela MASCC/ISOO que, segundo a *Cochrane Collaboration*, demonstraram ser eficazes na prevenção ou na redução da gravidade da MO e publicaram *guidelines* focadas no paciente pediátrico. Os investigadores consideraram que apenas três abordagens poderiam realmente ser válidas nas crianças – a crioterapia, a fotobiomodulação e o fator de crescimento queratinócito (*keratinocytes growth-factor*, KGF) (Sung *et al.*, 2017). Em 2021, dada a elaboração de novos estudos, foi publicada uma atualização das *guidelines*, onde constam modificações das anteriores e adição de novas medidas (Patel *et al.*, 2021).

Apesar da ausência de estudos que recomendem a administração de um agente terapêutico específico na população pediátrica, nos últimos anos têm sido utilizadas medidas, das quais se destacam os protocolos de higiene oral, agentes antimicrobianos (clorhexidina), agentes anti-inflamatórios (benzidamina), agentes citoprotetores (glutamina), modificadores da resposta biológica (palifermina), anestésicos e analgésicos para a gestão da dor (Mazhri, Shirazi e Shabzendehtar, 2019).

i. Cuidados básicos de saúde oral

A avaliação dentária e a realização de tratamentos antes de qualquer terapia oncológica são essenciais, uma vez que permitem reduzir o risco de infecções locais e sistêmicas de origem odontogénica (Elad *et al.*, 2020). Dada a capacidade de diagnosticar, prevenir, estabilizar e tratar as alterações que surgem na cavidade oral e que comprometem a qualidade de vida do paciente antes, durante e depois da terapia antineoplásica, o médico dentista apresenta um especial destaque nas equipas multidisciplinares responsáveis pelo tratamento do paciente oncológico (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016). O papel do médico dentista passa também por educar os pacientes e sensibilizá-los da importância de uma correta higiene oral, de forma a aumentar a sua adesão aos protocolos de cuidados orais recomendados para o período de tratamento oncológico. No que diz respeito aos cuidados orais do paciente no domicílio, devem ser executadas todas as práticas possíveis que visam reduzir a carga bacteriana da cavidade oral, prevenir infeções e assegurar o conforto do paciente (Elad *et al.*, 2020). Assim sendo, é essencial praticar uma correta higiene oral através da escovagem dentária e da língua, pelo menos três vezes ao dia, com uma escova de cerdas macias e uma pasta dentífrica fluoretada. Os suplementos de flúor, as aplicações tópicas de flúor em gel ou em verniz podem ser indicadas aos pacientes com risco de cárie e/ou de xerostomia (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016).

ii. Crioterapia

A crioterapia oral (CO) é uma técnica bastante acessível e de baixo custo, que consiste na colocação de gelo, sob a forma de discos/*chips*, cubos ou água gelada, na cavidade oral, antes ou durante as sessões de QT (Al-Rudayni *et al.*, 2021). De forma a promover uma maior adesão pelas crianças, podem ser utilizados gelados de gelo aromatizados, bebidas geladas e “*freezies*”. É extremamente importante ter atenção à segurança da criança, dado existir o risco de asfixia em pacientes mais novos (Sung *et al.*, 2017).

A diminuição de temperatura vai induzir um estado de hipotermia na cavidade oral, o que gera vasoconstrição, redução da perfusão sanguínea nos tecidos orais e, conseqüentemente, diminuição da circulação dos agentes citotóxicos nesta região (Al-Rudayni *et al.*, 2021). Ao limitar a chegada destes agentes à cavidade oral, o número de

lesões na mucosa causadas pela QT vai ser menor (Elad *et al.*, 2020). O mecanismo profilático da CO tem curta duração, logo deve ser aplicado em protocolos antineoplásicos curtos ou que utilizem agentes citotóxicos com semi-vida curta, tais como 5-Fluoruracilo (5-FU), Metotrexato (MTX) ou doses elevadas de Melfalano (HD-Melfalano) (Al-Rudayni *et al.*, 2021).

iii. Fotobiomodulação

A fotobiomodulação (FBM), também designada por terapia a laser de baixo nível (*low-level laser therapy, LLLT*), é uma abordagem não-invasiva que consiste na aplicação de um feixe de luz monocromática e coerente com diferentes comprimentos de onda (630 a 830nm), na mucosa oral (Legouté *et al.*, 2019). Para reduzir os sintomas da MO, a terapia deve ser utilizada antes e durante o *stress* oxidativo que as células sofrem associado à QT e à RT (Kusiak *et al.*, 2020). Apesar do mecanismo sobre o qual o laser afeta as células não ser totalmente explícito, sabe-se que, ao incidir na mucosa, a luz provoca efeitos biológicos e, através de processos fotofísicos e bioquímicos, aumenta o metabolismo celular, estimula a atividade mitocondrial e atua como um agente anti-inflamatório e analgésico (Reolon *et al.*, 2017). A sua ação analgésica é imediata, embora temporária, e permite reduzir a administração de analgésicos e melhorar a qualidade de vida do paciente (Oliveira *et al.*, 2020).

O laser promove a estabilização das membranas das células nervosas, melhora o sistema redox das células e aumenta a produção de ATP (adenosina trifosfato), o que contribui para a reparação das membranas neuronais, diminuindo a transmissão da dor. Inibe ainda a enzima COX (ciclooxigenase), impedido a conversão do ácido araquidónico em prostaglandinas, e aumenta a produção da B-endorfina (Ribeiro, Valença e Bonan, 2016). Para além disto, promove a produção de colagénio e elastina, o que contribui para um processo de cicatrização mais rápido (Reolon *et al.*, 2017).

iv. Benzidamina

O cloridrato de benzidamina é um agente não esteróide com propriedades analgésicas, anestésicas, anti-inflamatórias e antimicrobianas que demonstrou ser eficaz tanto para a estomatite como para a mucosite oral induzida por radioterapia. O mecanismo através do qual a benzidamina reduz a toxicidade induzida pela radiação consiste na inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias selecionadas, estas que participam num dos principais mecanismos da MO (Kazemian *et al.*, 2009).

Segundo as *guidelines* da MASCC/ISOO, são recomendados colutórios de benzidamina para a prevenção de MO em pacientes com cancro na área da cabeça e pescoço sujeitos a doses moderadas de RT (<50Gy) ou em regimes de quimiorradioterapia (QT-RT) (Elad *et al.*, 2020).

v. Glutamina

A glutamina é o aminoácido- α mais abundante no plasma sanguíneo e é essencial para várias funções do corpo, incluindo a síntese de proteínas. Esta molécula pode ser sintetizada pelo próprio corpo ou pode ser obtida através da dieta. A glutamina é a fonte de energia de eleição dos linfócitos e atua como uma barreira protetora da mucosa, desempenhando assim uma função essencial na defesa contra infeções (Anderson e Lalla, 2020).

A glutamina exerce um papel central no metabolismo intracelular, atuando como um transportador de nitrogénio entre o músculo e outros tecidos. Encontra-se em níveis elevados e com uma concentração relativamente estável no plasma e nos glóbulos vermelhos, e uma maior concentração nos músculos em comparação com outros aminoácidos (Anderson e Lalla, 2020).

Segundo as *guidelines* da MASCC/ISOO, a glutamina via oral é recomendada para prevenção da MO em pacientes com cancro na área da cabeça e pescoço que recebem RT e QT. Por outro lado, a administração via parenteral é contraindicada devido à elevada taxa de mortalidade observada (Elad *et al.*, 2020).

vi. Palifermina

A palifermina é um fator de crescimento queratinócito (*keratinocytes growth-factor*, *KGF*) recombinante humano aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para diminuir a incidência de MO em crianças submetidas a TMO. Esta molécula apresenta efeitos positivos na redução da frequência e da gravidade da MO no paciente pediátrico (Zembillas *et al.*, 2022).

A palifermina liga-se ao recetor KGF e estimula o crescimento, a proliferação e a diferenciação celular, promovendo a regulação dos mecanismos citoprotetores. Esta apresenta ainda a capacidade de prevenir a apoptose das células epiteliais e as lesões no epitélio, de reduzir as citocinas pró-inflamatórias e aumentar o número de enzimas protetoras contra radicais livres (Lauritano *et al.*, 2014).

vii. Agentes naturais

Desde os tempos mais remotos que o mel tem sido utilizado por várias culturas como um recurso, quer alimentar como medicinal. Acredita-se que o mel possui um papel preventivo ou terapêutico no tratamento de doenças, uma vez que apresenta propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e antioxidantes, sendo considerado assim um agente terapêutico natural para uma variedade de fins medicinais. A medicina moderna tem recorrido ao mel para o tratamento de queimaduras, infeções de feridas e úlceras da pele, embora os mecanismos que justificam a sua atividade biológica e terapêutica não estejam completamente esclarecidos (Guedes *et al.*, 2021). O poder antioxidante do mel deve-se ao seu conteúdo de polifenóis. Este conjunto de propriedades, juntamente com seu baixo custo, tornam o mel numa potencial terapia para a MO bastante atrativa (Friend, Rubagumya e Cartledge, 2017).

A aloé vera é uma planta frequentemente indicada para o tratamento de lesões. Esta contém vitaminas, minerais, enzimas, açúcares naturais, entre outros agentes que são conhecidos por apresentarem efeitos anti-inflamatórios, capacidade cicatrizante, ação antisséptica, antifúngica e antibacteriana (Avelino *et al.*, 2020).

A própolis é uma outra alternativa natural para a prevenção e/ou alívio das lesões de MO. Consiste numa resina natural, não tóxica, presente nas árvores, flores e exsudato de plantas, cuja extração é realizada através das abelhas. Esta substância está atualmente disponível no mercado farmacêutico, uma vez que apresenta propriedades antibacterianas, antifúngicas, antivirais, anti-inflamatórias e protetoras do fígado (Mendonça, 2016).

viii. Clorohexidina

A clorohexidina consiste numa solução antimicrobiana e antisséptica de amplo espectro, eficaz em bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos. Porém, apresenta um sabor desagradável, pode causar sensação de ardência na boca e o seu uso prolongado aumenta o risco de descoloração dentária e disgeusia (Sener *et al.*, 2019).

Existem colutórios orais conhecidos pela sua atividade biológica específica, como é o caso da clorohexidina, mas que não intervêm nas vias primárias da patogénese da MO. Como tal, nas *guidelines* de MASCC/ISOO não são recomendados bochechos com clorohexidina para a prevenção da MO em adultos com cancro da cabeça e pescoço submetidos radioterapia, nem em qualquer outra população. Porém, é importante ressaltar que, embora a clorohexidina não seja um método de prevenção direta da mucosite, o seu uso é indicado, por exemplo, para o tratamento de gengivites, para casos de acesso limitado ao controlo de placa bacteriana, entre outras situações clínicas (McGuire *et al.*, 2013).

III. DISCUSSÃO

Através da literatura consultada, verifica-se que as crianças são os pacientes da faixa etária mais afetada por MO induzida pelo tratamento oncológico. Embora existam outras manifestações orais, a mucosite é a mais frequente e também uma das mais debilitantes, pois não só afeta a cavidade oral como também se repercute em todo o organismo. Cabe ao médico dentista, perante o possível desenvolvimento destas lesões, realizar o

diagnóstico precoce ou tratar o paciente da forma mais adequada com o objetivo de lhe proporcionar o maior conforto possível.

Relativamente aos cuidados básicos orais, a *American Academy of Pediatric Dentistry* defende que, para a reduzir o risco de desenvolvimento de MO moderada a grave, é essencial que os pacientes pratiquem uma higiene oral adequada com escovagem dentária e higiene lingual entre duas a três vezes por dia, independentemente do seu estado hematológico (Mubaraki *et al.*, 2020). Yamagata e os seus colaboradores recomendam aos pacientes submetidos a quimioterapia, com ou sem TMO, a escovagem dentária para prevenção da inflamação gengival e da colonização bacteriana (Yamagata *et al.*, 2006 *cit. in* Mubaraki *et al.*, 2020).

O médico dentista deve enfatizar junto às crianças, mas principalmente, aos seus responsáveis, o quão extremamente importante é manter hábitos de higiene oral rigorosos neste período, durante o qual o organismo se encontra num estado imunodeprimido, de maneira a eliminar possíveis focos infecciosos que, conseqüentemente, podem gerar o aparecimento de infeções secundárias como, por exemplo, candidíase oral.

Quanto à crioterapia, a sua utilização é recomendada por Sung e pelos seus colaboradores em crianças colaborantes submetidas a QT ou a TMO com elevada taxa de MO (Sung *et al.*, 2017 *cit. in* Patel *et al.*, 2021). Mais recentemente, Patel *et al.*, (2021) reformularam que esta deve ser aplicada em crianças mais velhas, colaborantes e submetidas a terapia oncológica/TMO e à administração de melfalano ou 5-FU, em cujos casos foi possível verificar uma diminuição significativa da MO severa (Patel *et al.*, 2021).

Também Kamsvåg *et al.* (2020) avaliaram a viabilidade da CO em crianças submetidas a TMO e a eficácia na redução da gravidade da MO, da dor e da administração de opióides. Apesar de não se terem verificado melhorias nas lesões de MO, os autores concluíram que as razões mais comuns que justificam a ausência de colaboração dos pacientes, principalmente dos mais novos, se deve ao desconforto, a náuseas e ao facto de adormecerem durante as sessões de terapia antineoplásica (Kamsvåg *et al.*, 2020). Embora existam algumas adversidades, maioritariamente relacionadas com a idade e cooperação dos pacientes, a aplicação de CO é bastante simples e pode ser realizada pelos profissionais de saúde que acompanham as crianças durante as sessões de tratamento oncológico, pelos pais e, em alguns casos, pelas próprias crianças.

No que concerne à fotobiomodulação, a sua ação profilática foi avaliada por He *et al.* (2018). Verificou-se uma redução do risco de desenvolvimento da MO, de mucosite severa (grau III ou superior), da dor oral e, de uma forma geral, uma diminuição da severidade média das lesões, em crianças e jovens com cancro submetidos a TMO. No entanto, ainda não está estabelecido um protocolo devido à falta de consenso entre os investigadores acerca dos parâmetros da própria técnica (unidades de medida, tempo de aplicação, quantidade de potência) (He *et al.*, 2018). Por exemplo, no protocolo defendido por Kuhn *et al.* (2009), o tempo de tratamento para cada local de aplicação é calculado através da equação $\text{Tempo(s)} = \frac{\text{Energia(J/cm}^2) \times \text{Área de superfície (cm}^2)}{\text{Potência (W)}}$, sendo que o tempo de aplicação para qualquer lesão menor que $0,05\text{cm}^2$ deve ser inferior a dois segundos (Kuhn *et al.*, 2009 *cit. in* He *et al.*, 2018).

A ausência de um protocolo com valores “ideais” estabelecidos e o tipo de tratamento oncológico que o paciente se encontra a realizar nesse determinado momento, são fatores que levam a que haja diferentes durações dos regimes de fotobiomodulação. No entanto, apesar de serem aplicados diferentes valores de potência, comprimento de onda, tempo de aplicação e dose de radiação, esta técnica têm-se demonstrado, preventiva e terapeuticamente, eficaz e segura nas crianças com MO.

Relativamente aos efeitos da intervenção profilática da benzidamina nos regimes de RT, o colutório de benzidamina é aceite e bem tolerado por crianças com idade superior aos seis anos de idade (Cheng *et al.*, 2003 *cit. in* Hashemi *et al.*, 2015). No estudo de Kazemian *et al.* (2009), observou-se que o grupo de pacientes tratados de forma profilática com benzidamina apresentou uma redução acentuada na incidência de MO, em particular, de grau III e superiores (Kazemian *et al.*, 2009 *cit. in* Nicolatou-Galitis *et al.*, 2013). Contudo, o colutório de benzidamina comparativamente ao de clorohexidina, avaliado por Cheng *et al.* (2004) demonstrou ser menos eficaz (Cheng *et al.*, 2004 *cit. in* Hashemi *et al.*, 2015).

Em relação à glutamina, o seu mecanismo preventivo ainda não se encontra explícito na literatura. Porém, Sonis (2004) defende que até aos dias de hoje, não existem relatos de efeitos colaterais perigosos associados ao uso de suplementação de glutamina, mesmo em doses elevadas, dado que esta molécula é um aminoácido presente no corpo humano e bem regulado pelo organismo (Sonis, 2004 *cit. in* Widjaja *et al.*, 2020).

Widjaja e os seus colaboradores realizaram um estudo que incluiu crianças portadoras de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) submetidas a QT com elevadas dose de MTX, no qual se concluiu que a dose de 400mg/kg/dia de glutamina via oral permite, não só prevenir a MO como reduzir a duração e os custos do tratamento (Widjaja *et al.*, 2020). Chang *et al.* (2017) avaliaram a eficácia da glutamina via parenteral em crianças (via de administração contraindicada por outros autores) com LLA sujeitos a QT com HD-MTX, no qual esta técnica demonstrou ser fiável e segura para a prevenção da MO sem comprometer o prognóstico (Chang *et al.*, 2017). O MTX é um agente anticancerígeno bastante utilizado nos regimes de QT e que, como se pôde constatar através do estudo anteriormente referido, quando administrada glutamina via parenteral nas crianças, dá-se um aumento de concentração de MTX nos tecidos tumorais e da sua atividade antineoplásica. Apesar de ser benéfico para a erradicação das células tumorais, este fármaco contribui para o desenvolvimento de MO e apresenta toxicidade a vários níveis do organismo, daí que esta via seja contraindicada, por exemplo, nas *guidelines* da MASCC/ISOO.

Relativamente à palifermina, é recomendada em crianças submetidas a TMO como terapia preventiva da MO, desde que os efeitos benéficos superem os riscos e os custos de tratamento. Quando utilizada, deve ser administrada na dose de 60 a 90mg/kg/dia, três dias antes e três dias após o transplante. Em comparação à crioterapia e à fotobiomodulação, a palifermina (*KFG*) é a intervenção que apresenta custos mais elevados e potencial dano (Sung *et al.*, 2017).

Mazhri, Shirazi e Shabzendehtar (2019) verificaram que a palifermina tem capacidade de reduzir significativamente a incidência, a gravidade e a duração da MO em pacientes pediátricos (Mazhri, Shirazi e Shabzendehtar, 2019). Também nos estudos de Henke *et al.* (2011) e de Le *et al.* (2011), foi possível concluir que esta substância é capaz de prevenir lesões de MO em pacientes pediátricos com cancro na área da cabeça e pescoço sujeitos a RT com uma dose total de 60-66 Gy (Henke *et al.*, 2011 e Le *et al.*, 2011 *cit. in* Mazhri, Shirazi e Shabzendehtar, 2019).

No que diz respeito à utilização de agentes naturais, Hao, Ji e Wang (2022) analisaram os efeitos que o mel apresenta nas lesões de MO induzida por RT e QT, em pacientes pediátricos. Os autores do estudo observaram uma redução do tempo de recuperação e da ocorrência de todos os graus de MO, principalmente, do grau III e IV. Contudo, é

essencial que as crianças adotem uma correta higiene oral, especialmente, durante o período de administração do mel (Hao, Ji e Wang, 2022). O estudo realizado por Zhang *et al.* (2022) em crianças submetidas apenas a regimes de QT obteve resultados semelhantes. Os investigadores constataram que o mel apresenta uma ação benéfica, quer a nível profilático como terapêutico, diminuindo significativamente os graus I, II e III de MO, e que promove a cicatrização dos tecidos lesados. Esta é uma abordagem económica e com menos efeitos colaterais em comparação aos medicamentos sintéticos (Zhang *et al.*, 2022).

Relativamente à eficácia da aloé vera, Mansouri *et al.* (2016) adotaram um protocolo à base de bochechos com aloé vera, no qual se verificou uma maior eficácia da aloé vera nas lesões de MO comparativamente à clorhexidina, com uma diferença significativa após três dias de utilização (Mansouri *et al.*, 2016 *cit. in* Alkhouli, Laflouf, e Comisi, 2021). Posteriormente, Lakhani *et al.* (2017) avaliaram a eficácia da aplicação tópica de aloé vera na prevenção da MO induzida por radiação na área da cabeça e pescoço, tendo sido obtidos resultados favoráveis (Lakhani *et al.*, 2017 *cit. in* Alkhouli, Laflouf, e Comisi, 2021).

No que concerne à própolis, Tomazevic e Jazbec (2013) avaliaram a eficácia desta substância em pacientes que sofriam de MO severa, com idades compreendidas entre o primeiro ano e os 19 anos de idade. Os autores observaram uma ligeira redução na extensão e na duração desta condição (Tomazevic e Jazbec, 2013). Abdulrhman *et al.* (2012) avaliaram igualmente a eficácia da própolis através de uma mistura à base de mel, extrato de azeite de própolis e cera de abelha, tendo concluído que o tempo de recuperação em crianças com grau 3, segundo a classificação da NCI (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), reduziu significativamente em comparação ao grupo de crianças às quais foi aplicado gel de benzocaína a 7,5% (Abdulrhman *et al.*, 2012 *cit. in* Tomazevic e Jazbec, 2013). Também nos estudos de Javadzadeh *et al.* (2015) e Akhavan-Karbassi *et al.* (2016) foi avaliada a eficácia da própolis sob a forma de soluções de bochecho. Em ambos os trabalhos foi possível verificar um alívio nas lesões de MO, o que permitiu aos autores concluir que esta substância natural pode ser útil para pacientes com cancro na área da cabeça e pescoço sujeitos a radioterapia e quimioterapia (Javadzadeh *et al.*, 2015 e Akhavan-Karbassi *et al.*, 2016 *cit. in* Dastan *et al.*, 2020).

Por último, no que diz respeito à clorhexidina, as alterações clínicas e microbiológicas que ocorrem na cavidade oral de crianças portadores de LLA e submetidas a terapia oncológica foram avaliadas por Soares *et al.* (2011). Os autores observaram que pacientes com MO apresentam uma maior frequência de *Staphylococcus* coagulase-negativa (80%) em comparação com os pacientes que têm uma mucosa oral normal (33,3%). Neste grupo foi aplicada uma intervenção profilática com gluconato de clorhexidina 0,12%, no qual se verificou uma redução da incidência de lesões de MO, assim como, do número de patógenos orais (Soares *et al.*, 2011). Costa *et al.*, (2003) implementaram um protocolo de higiene oral que conciliava soluções de bochecho de clorhexidina a 0,12% com a escovagem dentária, duas vezes ao dia, em crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 10 anos de idade. Das catorze crianças envolvidas, sete delas receberam o tratamento de forma integral e apenas uma criança desenvolveu MO. Por outro lado, ao grupo das restantes sete crianças não foram implementados os bochechos com colutórios de clorhexidina, tendo-se verificado o desenvolvimento de lesões de MO em cinco delas. Os autores constataram ainda que as lesões orais foram menos severas e de menor duração nas crianças que receberam o colutório oral com clorhexidina (Costa *et al.*, 2003 *cit in* Padmini e Bai, 2014). Também Cheng *et al.* (2008) implementaram um protocolo de higiene oral que incluía escovagem dentária aliada a bochechos com soro fisiológico e colutórios de clorhexidina 0,2%, tendo demonstrado ser eficaz na prevenção da MO (Cheng *et al.*, 2008 *cit. in* Bahrololoomi *et al.*, 2020).

a clorhexidina seja um agente que não atua diretamente nas lesões de MO, erradica os microrganismos patogênicos responsáveis por determinadas patologias orais, como a gengivite e periodontite, e que favorecem o desenvolvimento de MO. Está assim, cientificamente comprovado que, aliar os bochechos com colutórios de clorhexidina à prática da escovagem dentária, a incidência, a duração e severidade das lesões de MO são significativamente menores.

De acordo com a literatura consultada, constata-se que, embora haja uma ampla variedade de estratégias disponíveis, quer para a prevenção como para o tratamento/redução das lesões de MO, ainda não existe um número suficiente de estudos realizados em crianças que demonstre eficácia e/ou segurança na aplicação de várias técnicas ou que tenham obtido resultados naquelas já implementadas devido, por exemplo, a possuírem amostras reduzidas e à falta de cooperação por parte das crianças.

Em termos de perspectivas futuras, considera-se importante que seja desenvolvida uma investigação mais abrangente e aprofundada incidindo, exclusivamente, na população pediátrica. É pertinente que haja uma maior aposta na implementação e avaliação das opções terapêuticas, pouco ou ainda não testadas, em amostras maiores e, se necessário, recorrer a técnicas de controlo comportamental, de maneira a obter uma maior colaboração por parte das crianças.

IV. CONCLUSÃO

Através da realização desta revisão bibliográfica, verificou-se que entre as várias intervenções possíveis para o paciente pediátrico, as modalidades que apresentam um maior suporte científico para a prevenção/tratamento da MO são a crioterapia, a fotobiomodulação (terapia a laser de baixo nível) e a palifermina (KGF). Entre estas três opções, deve-se salientar que a crioterapia e a fotobiomodulação apresentam um valor mais económico para o paciente e menos riscos para a saúde da criança. Para além destas opções possíveis e já testadas, existem muitas outras como medicamentos, complexos vitamínicos e terapias naturais alternativas que se encontram em fase de estudo, de maneira a testar a sua eficácia e segurança quando utilizadas com o intuito de solucionar ou aliviar as lesões da MO, quer em adultos como em crianças.

Os médicos dentistas que acompanham os pacientes pediátricos oncológicos devem estar familiarizados com as eventuais lesões que podem surgir na cavidade oral destes pacientes, serem capazes de as diagnosticar e de intervir precocemente. Cabe ainda ao profissional de saúde aconselhar o paciente no que diz respeito aos cuidados de higiene oral que este deve praticar e as alterações na dieta que o paciente deve realizar, nomeadamente, optar por uma alimentação mais à base de líquidos e alimentos de consistência pastosa, mornos ou frios e com pouca acidez, de forma a não agravar a inflamação e, conseqüentemente, diminuir ao máximo o desconforto causado pelas lesões de MO.

Considera-se assim essencial a monitorização regular das crianças oncológicas que sofrem de MO, dado que as lesões são bastante debilitantes e comprometem funções orais extremamente importantes como a mastigação e deglutição e que, conseqüentemente, afetam a alimentação e a saúde geral dos pacientes. Deve ser do conhecimento do médico dentista as várias formas de atuar perante o desenvolvimento desta condição oral e estipular qual o tratamento mais adequado para o paciente tendo sempre em consideração o estadio de MO da criança, a disponibilidade financeira, o grau de colaboração do paciente e a modalidade antineoplásica que este realiza.

BIBLIOGRAFIA

1. Alkhouli, M., Laflouf, M. e Comisi, J. C. (2021). Assessing the topical application efficiency of two biological agents in managing chemotherapy-induced oral mucositis in children: a randomized clinical trial. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 11, pp. 372-378.
2. Al-Rudayni, A., *et al.* (2021). Efficacy of Oral Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis Associated with Cancer Chemotherapy: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Current Oncology*, 28, pp. 2852–2867.
3. Anderson, P. M. e Lalla, R. V. (2020). Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients*, 12.
4. Avelino, T., *et al.* (2020). Agentes Naturais que Atuam na Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral: Revisão de Literatura. *Journal Health Science*, 22(4), pp. 214-21.
5. Bahrololoomi, Z., *et al.* (2020). Evaluating the additive effect of Persica and chlorhexidine mouthwashes on oral health status of children receiving chemotherapy for their hematolymphoproliferative malignancy: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 12(6), pp. 574-580.
6. Borges, B. *et al.*, (2018). Atendimento odontológico de paciente submetido à radioterapia em região de cabeça e pescoço: relato de caso clínico. *Revista Odontológica Universidade da Cidade de São Paulo*, 30(3), pp. 332-340.
7. Chang, Y., *et al.* (2017). Effectiveness of parenteral glutamine on methotrexate-induced Oral mucositis in children with acute Lymphoblastic Leukemia. *Nutrition and Cancer*, 69 (5), pp. 746-751.
8. Dastan, F., *et al.* (2020). Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis: A randomized, double blind clinical trial. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 25, pp. 969-973.

9. Docimo, R., Anastasio, M. D. e Bensi, C., (2022). Chemotherapy-induced oral mucositis in children and adolescents: a systematic review. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 23, pp. 501-511.
10. Elad, S., *et al.* (2020). MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer*, 126, pp. 4423-4431.
11. Friend, A., Rubagumya, F. e Cartledge, P., (2017). Global Health Journal Club: Is Honey Effective as a Treatment for Chemotherapy-induced Mucositis in Paediatric Oncology Patients?. *Journal of Tropical Pediatrics*, 64, pp. 162-168.
12. Guedes, J., *et al.* (2021). Uso de agentes naturais no manejo da mucosite oral. *Conselho Regional de Odontologia de Pernambuco*, 20(3), pp. 47-53.
13. Hafner, D., *et al.* (2023). Photobiomodulation for chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric patients. *Biomolecules*, 13.
14. Hao, S., Ji, L. e Wang, Y. (2022). Effect of honey on pediatric radio/chemotherapy-induced oral mucositis (R/CIOM): A systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022.
15. Hashemi, A., *et al.* (2015). Mouth-rinses for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis in children: a systematic review. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 15 (2).
16. He, M. *et al.*, (2018). A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *European Journal of Pediatrics*, 177, pp. 7-17.
17. Kamsvåg, T., *et al.* (2020). Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations—a feasibility study and randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 28, pp. 4869–4879.

18. Kazemian, A., *et al.* (2009). Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *European Journal of Cancer Care*, 18, pp. 174-178.
19. Kusiak, A., *et al.* (2020). Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem – Literature review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17.
20. Lauritano, D., *et al.* (2013). Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case–control Study. *International Journal of Oral Science*, 6, pp. 27-30.
21. Legouté, F., *et al.* (2019). Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomised, triple blind, multicentre phase III trial. *Radiation Oncology*, 14.
22. Mazhri, F., Shirazi, A. e Shabzendehtar, M. (2019). Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Blood Cancer*, 66.
23. Mubarak, S., *et al.* (2020). The efficacy of two different oral hygiene regimens on the incidence and severity of oral mucositis in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: a prospective interventional study. *Special Care in Dentistry*, 40, pp. 566–573.
24. McGuire, D. B., *et al.* (2013). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*, 21, pp. 3165–3177.
25. Medeiros-Filho, J. B., *et al.* (2017). Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 18, pp. 39-45.

26. Mendonça, I. (2016). Propolis as an adjunct to prevention and treatment of radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis. *Nursing and Palliative Care*, 1(5), pp.97-100.
27. Moskvina, S., *et al.* (2019) A brief literature review and own clinical experience in prophylaxis of oral mucositis in children using low level laser therapy. *BioMedicine*, 9(1/3), pp. 1-10.
28. Nicolatou-Galitis, O., *et al.* (2013). Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*, 21, pp. 3179–3189.
29. Oliveira, J., *et al.* (2020). Eficácia da terapia de fotobiomodulação na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos. *SALUSVITA*, 39(2), pp. 479-491.
30. Padmini, C. e Bai, K.Y. (2014). Oral and Dental Considerations in Pediatric Leukemic Patient. *Hindawi Publishing Corporation, 2014*.
31. Patel, P., *et al.* (2021). Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *European Journal of Cancer*, 154, pp. 92-101.
32. Pulito, C., *et al.*, (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39.
33. Reolon, L. Z., *et al.* (2017). Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Revista de Odontologia da UNESP*, 46(1), pp. 19-27.
34. Ribeiro, I., Valença, A. M. e Bonan, P., (2016). *Odontologia na Oncologia Pediátrica*. João Pessoa: Ideia. 2016.

35. Sasada, I., Munerato, M. C. e Gregianin, L. J. (2013). Mucosite oral em crianças com câncer – revisão de literatura. *Revista da Faculdade de Oncologia*, 18(3), pp. 345-350.
36. Sener, D., *et al.* (2019). The effect of oral care with chlorhexidine, vitamin E and honey on mucositis in pediatric intensive care patients: A randomized controlled trial., *Journal of Pediatric Nursing*, 45, pp. 95-101.
37. Silveira, F. *et al.* (2021). Impacto do tratamento quimioterápico na qualidade de vida de pacientes oncológicos. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2021, 34.
38. Soares, A. F., *et al.* (2011). Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with Acute Lymphoblastic Leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. *Brazilian Dental Journal*, 22(4), PP. 312-316.
39. Sonis, S. T. (2004). Pathology of mucositis. *Seminars in Oncology Nursing*, 20(1), pp. 11-15.
40. Sung, L., *et al.* (2017). Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 7, pp. 7-16.
41. Tomazevic, T. e Jazbec, J. (2013). A double-blind randomised placebo-controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. *Complementary Therapies in Medicine*, 21, pp. 306-312.
42. Valer, J. B., *et al.* (2021). Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 31, pp. 238-246.

43. Widjaja, N. A., et al. (2020). Efficacy oral glutamine to prevent oral mucositis and reduce hospital costs during chemotherapy in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 21(7), pp. 2117-2121.

44. Zembillas, A. S., et al. (2022). Palifermin as primary mucositis prophylaxis in patients with B-cell Non-Hodgkin lymphoma: a case series. *Pediatric Hematology and Oncology*, 39(1), pp. 80-82.

45. Zhang, L., et al. (2022). Use of honey in the management of chemotherapy-associated oral mucositis in paediatric patients. *Cancer Management and Research*, pp. 2773-2783.