

MUCOSITE INDUZIDA POR TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Marlene Silva

Enfermeiro / Instituto Português de Oncologia do Porto / Mestre em Oncologia
silvamarlene@hotmail.com

Sandra Carvalho

Enfermeiro / Instituto Português de Oncologia do Porto / Mestre em Oncologia
sandrainsousacarvalho@gmail.com

Cristiana Pereira

Enfermeiro / Instituto Português de Oncologia do Porto
cristianapereira@gmail.com

José Martínez

Enfermeiro Especialista / Instituto Português de Oncologia do Porto / Especialidade em Saúde Mental e Psiquiatria / Pós-Graduação em Enfermagem Avançada
josemanuelporto@hotmail.com

RESUMO: A mucosite é uma complicação frequente e debilitante do tratamento oncológico. A mucosite pode ser resultante dos efeitos citotóxicos sistémicos da quimioterapia ou dos efeitos locais da radiação na mucosa oral e gastrointestinal. Estas modalidades de tratamento oncológico, para além de destruírem as células neoplásicas que proliferam rapidamente, também destroem as células epiteliais da mucosa oral e gastrointestinal e podem induzir uma complexa cascata de eventos biológicos que contribuem para a ulceração da mucosa. A mucosite severa tem um impacto significativamente negativo no bem-estar, na qualidade de vida e nas actividades de vida diária do paciente. Pode ainda, comprometer a capacidade deste tolerar os tratamentos planeados, resultando na redução de doses ou adiamentos. A mucosite também pode implicar uma carga económica significativa devido à hospitalização prolongada e ao uso, se necessário, de analgésicos, antibióticos e alimentação parentérica, o que representa um aumento substancial dos custos do tratamento. Recentemente, têm sido publicadas novas guidelines com o intuito de orientar o uso de fármacos e uniformizar as intervenções que contribuem para a resolução da mucosite. Os conhecimentos que o enfermeiro possui na área das ciências médicas e humanas permitem-lhe não só actuar, como compreender, avaliar e investigar as consequências das suas intervenções e sentir e acompanhar a forma como o paciente vive a sua experiência de doença.

PALAVRAS-CHAVE: Mucosite; Quimioterapia, Radioterapia, Paciente Oncológico.

ABSTRACT: *Mucositis is a frequent and debilitating complication of cancer treatment. Mucositis may result from systemic cytotoxic effects of chemotherapy or radiation local effects on the oral mucosa and gastrointestinal tract. These methods of cancer treatment, in addition to destroy neoplastic cells that proliferate rapidly, they also destroy the epithelial cells of oral mucosa and gastrointestinal tract and can induce a complex cascade of biological events that contribute to ulceration of the mucosa. The severe mucositis has a significantly negative impact on well-being, quality of life and activities of daily life of the patient. Can also compromise the ability to tolerate the treatment and resulting in reduced doses or postponements. Mucositis may also involve a significant economic burden due to prolonged hospitalization and the use, if necessary, of analgesics, antibiotics, and parenteral nutrition, which represents a substantial increase in treatment costs. Recently, new guidelines have been published with the aim of directing the use of drugs and uniformize measures which contribute to the resolution of mucositis. The knowledge that nurses have in the medical sciences and humanities allow not only acting, but also understand, evaluate and investigate the consequences of their interventions and sensing and monitoring how the patient experiences his disease.*

KEYWORDS: *Mucositis, Chemotherapy, Radiotherapy, Oncology Patient.*

I. Introdução

A mucosite é um processo patológico caracterizado por lesões da mucosa, que vão desde uma inflamação leve a ulcerações profundas, as quais afectam uma ou mais partes do tubo digestivo, como consequência da radioterapia e/ou quimioterapia.

De acordo com as diferentes características funcionais e anatómicas da mucosa do aparelho digestivo, a mucosite pode ser dividida em oral e gastrointestinal.

A incidência e a severidade destes tipos de mucosite variam de acordo com as características do paciente e regimes terapêuticos instituídos.

A mucosite é um dos efeitos colaterais mais debilitantes na perspectiva do profissional de saúde e do paciente oncológico, na medida em que influencia profundamente a qualidade de vida deste último, pela associação a uma variedade de sintomas, tais como dor, hemorragia, disfagia, desnutrição e infecção.

Em adição, a mucosite está relacionada com longos períodos de internamento, com impacto a nível financeiro, bem como na saúde do paciente, pois pode interferir com a administração regular do tratamento programado.

Factores de risco relacionados com o tratamento

Existe um número substancial de agentes citostáticos implicados no desenvolvimento de mucosite em pacientes com doenças oncológicas¹. São altamente tóxicos para a mucosa, quer administrados isoladamente ou em combinação, sendo eles os seguintes: antimetabolitos como o MTX, a citarabina, a 6-mercaptopurina e a 6-tioguanina, alcalóides de vinca como o etoposídeo, agentes alquilantes em altas doses como o melfalan e a ciclofosfamida, além de outros como a idarrubicina, a doxorubicina e a daunorubicina. Quando estes agentes são administrados em múltiplos ciclos, o risco de desenvolver mucosite aumenta em cada ciclo.²

O grau de mucosite é dependente da intensidade da dose do regime de quimioterapia. A mucosite torna-se mais pronunciada nos tratamentos com altas doses de quimioterapia e converte-se no efeito mais limitante ao longo do tratamento.³

Segundo alguns autores, a administração prolongada ou repetida de baixas doses de agentes citostáticos está asso-

ciada ao aumento do risco de desenvolver mucosite oral, em comparação com perfusões em bólus.^{4,5} Em contraposição, Rau Naidu et al referem que existe um risco aumentado de mucosite em pacientes que efectuem bólus e perfusões contínuas, em comparação com a administração prolongada e repetida de baixas doses de agentes citostáticos.⁶

Relativamente à influência do ritmo circadiano na diminuição da mucosite em pacientes submetidos a tratamento com quimioterapia ou radioterapia, ainda não está clinicamente provada a sua eficácia. No entanto, certos autores defendem a utilização de regimes de tratamento que tirem partido do ritmo circadiano normal do paciente de forma a determinar se o *timing* do tratamento pode minimizar o desenvolvimento da mucosite.^{7,8}

O tratamento com radioterapia também pode causar mucosite oral e gastrointestinal quando administrada directamente nas seguintes regiões corporais: cabeça e pescoço, tórax, abdómen, ânus e recto. O risco e a severidade da mucosite são influenciados pelo fraccionamento da radioterapia e utilização combinada de quimioterapia, que aumentam a toxicidade sistémica e agravam a mucosite, principalmente em pacientes com carcinomas da cabeça e pescoço.⁹ O grau e a duração da mucosite em pacientes tratados com radioterapia estão relacionados com a fonte de radiação, a dose cumulativa, a intensidade da dose, a área irradiada, os hábitos tabágicos, o consumo de álcool e outros factores de predisposição como a xerostomia ou as infecções.^{10,11}

Fatores de risco relacionados com o doente

Tanto as crianças como as pessoas mais idosas são referidas como tendo um risco aumentado de desenvolver mucosite, quando comparados com os adultos.^{12,13} Nas crianças, esta situação pode estar relacionada com a maior taxa de proliferação das células da mucosa e maior incidência de malignidade hematológica, muitas vezes acompanhada por um elevado grau de imunossupressão.^{14,15} O impacto da idade sobre a mucosite ainda não foi totalmente explicado, no entanto a redução da função renal na população mais idosa tem sido sugerida, uma vez que aumenta a toxicidade de fármacos antineoplásicos alterando a sua farmacocinética e farmacodinâmica.¹³

Alguns estudos indicam que o sexo feminino tem maior risco de desenvolver mucosite comparativamente ao sexo

masculino, contudo os dados são contraditórios e inconclusivos.¹⁶

Relativamente aos factores genéticos, estes têm sido apontados por influenciarem o risco de mucosite através da modulação da resposta inflamatória. Segundo o sugerido por alguns autores, pacientes que apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias podem apresentar um risco aumentado de desenvolver mucosite.¹⁵ Além disso, as diferenças na absorção, metabolismo, distribuição e excreção de fármacos devido a variações genéticas (polimorfismos) das diversas famílias de enzimas parecem ter efeitos pronunciados, causando diferenças significativas na severidade da mucosite entre os pacientes tratados com o mesmo regime de quimioterapia.¹⁷

Comparativamente a uma higiene oral deficitária, a prática de uma boa higiene oral tem sido associada a uma redução significativa na frequência da mucosite em pacientes com doenças oncológicas, o que sugere que a microflora oral pode desempenhar um papel de extrema importância na fisiopatologia da mucosite oral. A existência de lesões na cavidade oral provocadas por abrasões, cortes ou irritação da mucosa potencia a incidência e a severidade da mucosite oral, uma vez que a perda da integridade do tecido facilita a colonização de agentes patogénicos e sua disseminação sistémica.

A diminuição do fluxo salivar pode também predispor ao desenvolvimento de mucosite oral, uma vez que a saliva actua como barreira física contra bactérias e agentes ambientais nocivos. A xerostomia provocada pelos tratamentos de quimioterapia e de radioterapia pode ser atribuída à diminuição da produção de saliva, ao aumento da viscosidade e acidez da mesma, bem como à redução dos níveis de imunoglobulina A que favorecem o crescimento de uma flora oral altamente cariogénica e infecciosa.¹⁵

Pacientes imunossuprimidos e com doença periodontal crónica pré-existente têm um risco aumentado de desenvolverem uma infecção oral após o tratamento, relativamente a pacientes com uma boa higiene oral.¹⁸ Também o desenvolvimento de neutropenia durante os tratamentos de quimioterapia e/ou radioterapia aumenta a incidência de mucosite oral.

Um estado nutricional deficiente pode igualmente aumentar o risco de mucosite, afectando a regeneração dos tecidos da mucosa e desencadeando a diminuição da renovação celular.¹⁹ Outro dos factores que pode aumentar o

risco de mucosite é a diminuição da função renal, uma vez que possivelmente aumenta a toxicidade da quimioterapia.²⁰

De igual modo, os pacientes com história de hábitos tabágicos ou que realizaram tratamentos antineoplásicos anteriores podem ter um risco aumentado de desenvolver mucosite dado que o fumo do tabaco pode afectar a capacidade de regeneração do tecido oral, enquanto que tratamentos antineoplásicos prévios podem tornar a mucosa oral e gastrointestinal mais vulnerável a danos celulares.^{19,21}

Existem outros factores que podem influenciar o risco individual de desenvolver mucosite, desde defeitos no metabolismo de determinadas enzimas, defeitos nos mecanismos de reparação do DNA, deficiência em ácido fólico e vitamina B12, atraso na eliminação de fármacos antineoplásicos devido a insuficiência renal ou hepática, a derrames pleurais ou peritoneais e à administração específica de determinados antídotos (como o levofolinato de cálcio).^{22,23}

A maior parte dos factores que predisõem os pacientes a desenvolverem mucosite intestinal são similares aos da mucosite oral. Contudo os principais factores de risco que podem potenciar o desenvolvimento de mucosite intestinal são o sistema imunitário, os níveis elevados de citocinas endógenas, os agentes patogénicos, a lesão intestinal, a alteração da função intestinal e a inflamação localizada.

Existem muitas estratégias para prevenir e tratar a mucosite oral e gastrointestinal, no entanto, na sua maioria, são estratégias frequentemente baseadas em relatos e experiências, pelo que as guidelines existentes são muito importantes para a uniformização dos cuidados e para o tratamento adequado.

As guidelines para o tratamento da mucosite oral e gastrointestinal foram inicialmente descritas em 2004, após uma revisão sistemática da literatura, pelo Grupo de Estudo da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology* (MASCC/ISOO).^{24,25} Tendo por base novas investigações, essas guidelines foram revistas e melhoradas. A última revisão, efectuada pelo grupo de estudo acima referido, foi publicada em 2013.

Classificação da mucosite oral

Existem diferentes escalas de avaliação da mucosite oral, contudo uma das mais utilizadas é a desenvolvida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) dado ser altamente representativa e fácil de utilizar.^{26,27}

Nesta escala a severidade da mucosite oral é avaliada de 0 a 4, tendo em consideração critérios subjectivos (capacidade do paciente engolir, percepção da dor oral) e objectivos (evidência de rubor ou eritema, desenvolvimento de úlceras). Os graus 3 e 4 são os estadios mais debilitantes uma vez que os pacientes já não se conseguem alimentar adequadamente, necessitando de alimentação entérica ou parentérica como suporte nutricional^{26,27} (Quadro1).

Quadro 1- Escala de avaliação da mucosite oral da OMS

Grau 0	Normal
Grau 1	Com ou sem dor eritema; sem ulceração
Grau 2	Ulceração e eritema; o paciente pode ingerir dieta sólida
Grau 3	Ulceração e eritema; paciente não pode ingerir dieta sólida
Grau 4	Ulceração ou formação da pseudomembrana; impossível a alimentação

II. Impacto Clínico da Mucosite induzida pelo Tratamento Oncológico

A dificuldade na ingestão dos alimentos, associada à presença de lesões na mucosa oral e à dor local, bem como as alterações do trânsito intestinal devido à existência de mucosite intestinal, induzem, no paciente oncológico, alterações nutricionais e desequilíbrio hidro-electrolítico, com consequentes perda de peso e desidratação.^{26,28}

A toxicidade aumentada devido aos tratamentos e a presença de mucosite severa pode, por si só, levar o médico a reduzir a dose de quimioterapia e/ou de radioterapia ou adiar os tratamentos por um período de tempo, o que pode comprometer a resolução do estado de saúde do paciente e reduzir a sua sobrevida.^{29,30}

Ocorrem também alterações na qualidade de vida e na dimensão psicológica/emocional do paciente. Em primeiro lugar, porque o tratamento e o controlo dos sintomas associados à doença oncológica afectam a vertente física (alteração da imagem corporal) e o bem estar do paciente. Em segundo lugar, como a mucosite é um processo inflamatório e doloroso, raramente se manifesta como um sintoma isolado; em vez disso manifesta-se como uma síndrome que inclui sintomas como dor, disfagia, alterações no paladar, dificuldade na fala e astenia, o que leva muitas vezes a inter-

namento e afastamento social. Além disso, a alimentação, por si só, tem um significado importante na vida familiar e social dos indivíduos.^{31,32}

O principal sintoma da mucosite é a dor. A dor afecta significativamente a ingestão nutricional, os cuidados orais e a qualidade de vida do paciente. Muitas instituições de saúde usam os bochechos com sal, cubos de gelo e colutórios que contêm lidocaína na sua composição para alívio da dor local.³³ Em adição a esses agentes tópicos, muitos dos pacientes com mucosite severa requerem analgésicos sistémicos, incluindo frequentemente opióides. As guidelines recomendam o uso regular de escalas de avaliação da dor, o uso da morfina como tratamento de eleição no controlo da dor induzida por mucosite oral e realçam o facto dos anestésicos tópicos apenas proporcionarem o alívio da dor a curto prazo.^{34,35}

A ingestão nutricional pode estar severamente comprometida devido à mucosite oral, à dor local e à alteração do paladar. Deste modo, é essencial monitorizar o aporte de nutrientes, a hidratação e o peso do paciente. Uma dieta ligeira e os suplementos nutritivos são mais facilmente tolerados do que uma dieta normal.³³ A nutrição parentérica, administrada via cateter venoso central, é muito usada na hematologia oncológica e após transplante de medula óssea.³³

Higiene oral

A higiene oral é a base da gestão da mucosite oral e tem um papel crucial na sua prevenção, na medida em que visa prevenir os factores de risco do paciente para a estomatite, incluindo a redução do impacto da flora microbiana oral.

Os pacientes com antecedentes de cáries dentárias, periodontite e irritação/inflamação da mucosa oral têm a propensão de desenvolver mucosite severa, após a realização de quimioterapia ou radioterapia. Seria recomendado que esse tipo de problemas fosse minimizado ou eliminado previamente ao início do tratamento oncológico, no sentido de reduzir, de forma efectiva, a incidência e a severidade da mucosite oral.^{36,37}

De forma a garantir melhores resultados, as guidelines existentes realçam que o cuidado oral básico deve atender a um protocolo sistemático, a uma abordagem interdisciplinar, uma avaliação periódica da higiene oral, à formação dos profissionais de saúde nessa área, bem como aos ensinamentos inerentes ao paciente e família.^{36,37,38}

Ainda de acordo com as guidelines, alguns cuidados devem ser sugeridos. Por exemplo: a escovagem dos dentes, com escova macia, pelo menos duas vezes por dia, o uso de uma nova escova em cada ciclo de quimioterapia, o enxaguar a boca 4 a 6 vezes por dia com produtos não medicamentosos, tais como solução salina e bicarbonato de sódio. Em adição, comidas picantes, bebidas alcoólicas e elixires com álcool devem ser evitados.^{33,34,35}

As guidelines da MASCC/ISOO não recomendam o uso da cloro-hexidina e de antimicrobianos tópicos na prevenção e tratamento da mucosite oral.^{35,39}

Os pacientes que efectuam tratamento oncológico frequentemente desenvolvem xerostomia transitória ou permanente e redução na produção de saliva, o que provoca aumento da inflamação da mucosa, aumento do risco de infecção local e dificuldades na mastigação. Alguns pacientes também se queixam de espessamento das secreções salivares devido à diminuição do componente seroso da saliva. Podem ser sugeridos alguns cuidados para alívio desta sintomatologia: ingestão de pequenos golos de água, uso de produtos de suporte incluindo a saliva artificial, bochechar a cavidade oral com um preparado de água morna e bicarbonato de sódio várias vezes por dia e mascar chicletes sem açúcar para estimular o fluxo salivar.³³

Nos pacientes com trombocitopenia, as hemorragias locais podem ser controladas através dos bochechos com água gelada e com o uso de agentes hemostáticos locais. Se a trombocitopenia é grave, é necessária transfusão plaquetária.³³

Que intervenções terapêuticas

Vários agentes têm sido testados para prevenir ou reduzir a mucosite. As diferentes classes desses agentes serão discutidas no contexto das guidelines de MASCC/ISOO, quando aplicável.

A crioterapia induz a vasoconstrição temporária, reduzindo o fluxo de sangue e de quimioterapia à mucosa oral³⁸. As vantagens deste procedimento são a simplicidade, a ausência de toxicidade e o baixo custo. Vários estudos têm demonstrado que a crioterapia reduz a severidade da mucosite oral em pacientes aos quais é administrada quimioterapia em bólus.⁴⁰ De acordo com as guidelines é recomendado o uso da crioterapia para reduzir a mucosite oral em pacientes que recebem bólus de 5-Fu, melphalan e edatre-

xate, não tendo utilidade em perfusões contínuas quer de 5-Fu, MTX e antraciclina, uma vez que a semi-vida dessas drogas é maior.^{34,41} De acordo com a guideline da Sociedade Europeia de Oncologia Médica, são dados cubos de gelo, ao paciente, cinco minutos antes da administração de quimioterapia, os quais deve ir mantendo na cavidade oral por trinta minutos.³⁵

A terapia com laser é também uma importante estratégia preventiva da mucosite oral.⁴² Este tipo de procedimento tem sido eficaz nos pacientes submetidos a quimioterapia de altas doses, que antecede um transplante de medula óssea. O laser promove a cicatrização das lesões e reduz a dor e a inflamação³⁴, na medida em que modula vários aspectos do metabolismo celular epitelial, incluindo a proliferação, diferenciação, deslocação, restituição e reparação celular⁴³. A terapia com laser também não produz toxicidade e não é agressiva para o paciente. Em contrapartida, é uma técnica demorada, que requer materiais caros⁴⁴. As guidelines de MASCC/ISSO sugerem o uso do laser para reduzir a incidência da mucosite oral e a dor que lhe está associada, somente em pacientes que receberam quimioterapia em altas doses ou que fizeram quimioterapia e radioterapia antes do transplante de medula óssea, caso a instituição de saúde possua a tecnologia e a formação necessárias.^{24,25,41}

A amifostina é um citoprotector, de amplo espectro, com o potencial de proteger diversos órgãos e tecidos contra a toxicidade da radioterapia e/ou quimioterapia.²⁶

De acordo com Rubenstein et al, a amifostina não é recomendada para a prevenção da mucosite oral, excepto em pacientes com cancro do pulmão de não pequenas células, a realizarem concomitantemente quimioterapia e radioterapia. A amifostina é muito tóxica e são vários os efeitos secundários, nomeadamente, náuseas, vômitos, hipotensão, espirros, rubor, sonolência, sabor metálico na boca, reacções alérgicas e hipocalcémia.⁴⁴

Deste modo, devido à insuficiente evidência dos seus benefícios, o grupo de estudo da mucosite não estabeleceu ainda uma guideline relativa ao uso deste agente na mucosite oral.³⁵

A benzidamina, na forma de cloridrato de benzidamina, é o princípio activo dos medicamentos com designação comercial Flogoral® e Tantum Verde®. É um analgésico e anti-inflamatório não esteróide, mas também citoprotector,

anestésico e anti-microbiano.⁴⁵ Este fármaco é recomendado para prevenção da mucosite induzida pela radioterapia de dose moderada.^{24,25} Trata-se de um produto seguro, no entanto, a sua eficácia para a prevenção da mucosite induzida pela quimioterapia parece permanecer desconhecida e o seu uso ainda não foi aprovado nos Estados Unidos.^{24,25,37}

Saforis® é uma suspensão oral que contém um aminoácido rico em azoto, a glutamina. Esta reduz as lesões e promove a cicatrização da mucosa, mediante a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, aumento dos fibroblastos e da síntese do colagénio, respectivamente.⁴⁶

A acumulação local de neutrófilos activados subsequentemente à administração de factor de estimulação de crescimento de granulócitos (G-CSF) e de factor de estimulação de crescimento de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) tem sido relacionada com o desenvolvimento de mecanismos de defesa da mucosa oral.³³ Em acréscimo, o uso tópico destes factores de crescimento tem tido efeitos positivos na cicatrização de lesões. Wilkes, em 1998, verificou que a terapêutica dirigida para a estimulação do crescimento das colónias de granulócitos e macrófagos (G-CSF e GM-CSF) reduzia a mucosite oral, pelo aceleração da recuperação dos neutrófilos⁴⁷ e Karthaus et al, também em 1998, publicou um estudo no qual os bochechos com G-CSF reduziam a severidade da mucosite oral nos pacientes com linfoma, comparativamente ao uso do placebo⁴⁸. Para além de ser uma medicação cara, actualmente não existem evidências do uso desta medicação, quer via sub-cutânea, endovenosa ou na forma de bochechos, nos pacientes com mucosite oral, pelo que são precisos mais estudos para estabelecer a eficácia destes agentes.^{35,37,49,50}

A palifermina (kepivance) é um factor de crescimento dos queratinócitos humanos (KGF), que se liga a receptores epiteliais da superfície celular e estimula o crescimento das células que revestem a superfície da boca e o tracto intestinal. Esta molécula é, deste modo, um importante agente biológico “target-based” para a prevenção da mucosite, na medida em que exerce um efeito protector e trófico na mucosa intestinal e nas glândulas salivares.⁵¹

Em 2004, a palifermina foi aprovada pela Food and Drugs Administration (FDA) para a prevenção da mucosite oral nos pacientes hematológicos submetidos a altas doses de quimioterapia e a transplante de medula óssea.^{38,52,53} Foram ainda verificadas reduções significativas na incidên-

cia da dor na orofaringe com a administração deste factor de crescimento.^{33,53} As guidelines da mucosite recomendam a administração de palifermina 3 dias antes da quimioterapia de condicionamento e 3 dias após o transplante de medula óssea para prevenção da mucosite oral nestes pacientes.³⁵

A necessidade de agentes anti-microbianos para a profilaxia e tratamento da mucosite oral tem sido discutida por vários autores e numerosos estudos têm avaliado a eficácia da variedade de agentes desinfectantes, anti-bacterianos, anti-virais e anti-fúngicos.^{52,54} Actualmente, existem poucas evidências para a recomendação do uso destes agentes. De acordo com as recentes guidelines, o uso de anti-microbianos está contra-indicado no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia e o aciclovir e seus análogos não estão recomendados na prevenção da mucosite oral causada pela quimioterapia.³⁵

A cloro-hexidina reduz a colonização microbiana da mucosa oral, no entanto, de acordo com Rubenstein et al em 2004 e Saadeh et al em 2005, tal efeito não se tem traduzido em benefícios clínicos para o paciente em tratamento de quimioterapia ou radioterapia.^{32,38} A cloro-hexidina, nas guidelines de 2010, não é recomendada na profilaxia ou tratamento da mucosite oral.³⁵ Em acréscimo, este fármaco tem diversos efeitos colaterais, incluindo descoloração e irritação da língua, manchas nos dentes, alterações do paladar, sensação de formigueiro e irritação da mucosa oral.⁵⁵

O sucralfato é um sal de octasulfato de sacarose e alumínio, predominantemente usado no tratamento das úlceras pépticas. Uma vez em meio ácido e em contacto com a mucosa ulcerada, o sucralfato dissocia-se e gera uma camada pastosa de protecção. Adicionalmente, promove a produção de prostaglandina E2, a qual actua como citoprotector e estimulante da proliferação epitelial, da migração, do fluxo de sangue na mucosa e da produção de muco.⁵⁴ O uso clínico do sucralfato como agente profilático ou terapêutico da mucosite oral tem produzido efeitos controversos. Alguns estudos têm indicado que o seu uso, de forma isolada ou em associação com antibióticos ou analgésicos, reduz o nível de dor e desconforto, bem como a severidade da mucosite já instalada,^{50,56} outros, porém, concluem que não existe benefício no seu uso, comparativamente com uma higiene oral standard.⁵⁴ As guidelines de MASCC/ISOO não recomendam o uso do sucralfato na mucosite oral devido à ausência de resultados consistentes.^{35,39}

Em alguns estudos, o alopurinol parece inibir as enzimas envolvidas na formação dos metabolitos tóxicos do 5-Fu. No entanto, para comprovar os achados da eficácia dos bochechos com alopurinol, devem ser realizados ensaios clínicos controlados.^{24,57}

O Gelclair® foi aprovado pela FDA em 2002. Consiste num gel viscoso bio-aderente, que, quando bochechado, forma um filme protector sobre a mucosa oral. Embora não conste nas recomendações de MASCC/ISOO, esta protecção proporciona um alívio rápido e sustentado da dor e do desconforto associado às lesões da mucosa oral, auxiliando os pacientes a retomar um padrão alimentar mais regular.⁵⁸

O Caphosol® é uma solução electrolítica, que contém concentração elevada de fosfato e de cálcio, os quais são importantes para humedecer, lubrificar e limpar a cavidade oral. O Caphosol® está indicado como adjuvante nos cuidados orais para a prevenção e tratamento da mucosite oral.⁵⁹

III. Implicações na Prática de Enfermagem

Na medida em que a presença de mucosite é uma das principais causas de redução da dose dos citostáticos, do adiamento do início do tratamento de quimioterapia ou radioterapia e, por vezes, da suspensão do próprio tratamento, tem sido crucial, para a prática de enfermagem, uma melhor compreensão desta toxicidade.⁶⁰

Os conhecimentos que o enfermeiro possui na área das ciências médicas e humanas permitem-lhe não só actuar, como compreender, avaliar e investigar as consequências das suas intervenções a nível biológico, bem como sentir e acompanhar a forma como o paciente vive a sua experiência de doença.

A mucosite tem vários factores de risco e raramente se manifesta como um sintoma isolado; em vez disso manifesta-se como uma síndrome que inclui inúmeros sinais e sintomas. Quando os enfermeiros estão mais sensibilizados para os factores de risco associados à mucosite mais facilmente identificam os pacientes em risco e, conseqüentemente, incorporam, nas suas intervenções (Quadro 2), medidas de suporte adequadas à redução e até mesmo prevenção das consequências clínicas e económicas da mucosite.⁶⁰

Quadro 2 – Intervenções de enfermagem na mucosite⁶⁰

Intervenção	Definição
Suporte emocional	Incentivar e estimular a confiança e a aceitação durante períodos de stress
Manutenção e promoção da saúde oral	Manter e promover a higiene oral de forma a diminuir o risco de lesões locais
Restauração da saúde oral	Promover a cicatrização de lesões existentes na cavidade oral
Controlo da hemorragia gastrointestinal	Limitar as perdas hemáticas pelo tracto digestivo e as suas complicações
Controlo da diarreia	Prevenir e tratar a diarreia
Gestão nutricional	Assistir e providenciar uma dieta adequada e equilibrada
Controlo hidro-electrolítico	Promover o equilíbrio hidro-electrolítico e prevenir as complicações decorrentes de níveis alterados de fluidos ou electrólitos séricos
Gestão da dor	Avaliar a intensidade e características da dor e aliviar ou reduzi-la para um nível de conforto aceitável para o paciente
Controlo da infecção	Minimizar a aquisição e transmissão de agentes infecciosos
Alteração da imagem corporal	Melhorar as atitudes e as percepções do paciente em relação ao próprio corpo

IV. Conclusão

A mucosite oral e gastrointestinal é a complicação mais frequente, severa e debilitante decorrente dos tratamentos oncológicos. Provoca sintomas como dor, disfagia, hemorragia, fadiga, diminuição de peso, aumento do risco de infecção, entre outros, o que condiciona o prolongamento da hospitalização e acarreta gastos económicos adicionais. A mucosite exerce uma acção substancialmente negativa na qualidade de vida do paciente, pelo que a enfermagem tem um papel crucial na avaliação e gestão da mucosite oral e gastrointestinal. Contudo, a actuação do enfermeiro é dificultada por guidelines incompletas e pouco baseadas em evidências científicas consensuais para a avaliação, prevenção e tratamento da mucosite. Assim, espera-se que novas guidelines, que incluam o uso de novos agentes, possam ajudar a equipa multidisciplinar a avaliar e tratar a mucosite mais efectivamente, de forma a obter um impacto positivo na experiência e recuperação do paciente oncológico.

BIBLIOGRAFIA

- Wilkes, J.D.; (1998). Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol.* 25: 538-551.
- Sonis, S.T.; Elting, L.S.; Keefe, D. et al. (2004). Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer.* 100 (9):1995-2005.
- Codacci-Pisanelli, G.; Van der Wilt, C.L.; Smid, K. et al. (2002). High-dose 5-fluorouracil with uridine-diphosphoglucose rescue increases thymidylate synthase inhibition but not 5-fluorouracil incorporation into tumors. *Oncology.* 62: 363-370.
- Petrelli, N.J.; Rustum, Y.M.; Bruckner, H.; Stablein, D. (1989). The Roswell Park Memorial Institute and Gastrointestinal Tumor Study Group phase III experience with the modulation of 5-fluorouracil by leucovorin improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 7:1407-1418.
- Levi, F. (1999). Cancer chorotherapy. *J Pharm Pharmacol.* 51:891-898.
- Rau Naidu, M.U.; Venkat Ramana, G.; Usha Rani, P. et al. (2004). Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.* 6:423-31.
- Clayton, F.; Tessnow, K.A.; Fang, J.C.; Holden, J.A.; Moore, J.G. (2002) Circadian variation of topoisomerase II-alpha in human rectal crypt epithelium: implications for reduction of toxicity of chemotherapy. *Mod Pathol.* 15:1191-1196.
- Bjarnason, G.A.; MacKenzie, R.; Hodson, I. et al. (2005). A randomized prospective phase-III study comparing the acute oral mucositis of morning vs. afternoon radiotherapy (RT) in patients (pts) with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): NCCIC-CTGHN. *J Clin Oncol.* 23(16S):5500.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement. (1990). Oral complications of cancer therapies. In: National Cancer Institute monographs. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Service, Public Health Service National Cancer Institute. 1990; 3-8.
- Franzen, L.; Funegard, U.; Ericson, T.; Henriksson, R. (1992) Parotid gland function during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck. A consecutive study of salivary flow and patient discomfort. *Eur J Cancer.* 28:457-462.
- Rugg, T.; Saunders, M.I.; Dische, S. (1990). Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *J Radiol.* 9:185-195.
- Sonis, S.T.; Sonis, A.L.; Lieberman, A. (1978). Oral complications in patients receiving treatment for malignancy other than the head and neck. *J Am Dent Assoc.* 97:468-472.
- Balducci, L.; Extermann, M. (2000). Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 5:224-237.
- Cheng, K.K.F.; Molassiotis, A.; Chang, A.M.; et al. (2001) Evaluation of an care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer.* 37:2056-2063.
- Sonis, S.T.; Fey, E.G. (2002). Oral complications of cancer therapy. *Oncology.* 16:680-686.
- Tsalic, M.; Bar-Sela, G.; Benji, A.; et al. (2003). Severe toxicity related to the 5-fluorouracil/leucovorin combination (the Mayo Clinic regimen): a prospective study in colorectal cancer patients. *Am J Clin Oncol.* 26:103-106.
- Evans, W.E.; McLeod, H.L. (2003). Pharmacogenomics, drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med.* 248: 538-49.
- Peterson, D.E.; Minah, G.E.; Overholser, C.D.; et al. (1987). Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients. *J Clin Oncol.* 5: 1461-1468.
- Raber-Durlacher, J.E. (1999). Current practices for management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 7:71-74.
- Berger, A.M.; Eilers, J. (1998). Factors influencing oral cavity status during high-dose antineoplastic therapy: a secondary data analysis. *Oncol Nurs Forum.* 25: 1623-1626.
- McGuire, D.B. (2002). Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than mucositis and mouthwash. *Cancer Pract.* 10:179-191.
- Peterson, D.E. (1999). Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol.* 11:261-266.
- Lee, J.S.; Murphy, W.K.; Shirinian, M.H.; et al. (1991). Alleviation by leucovorin of the dose-limiting toxicity of edatrexate: potential for improved therapeutic efficacy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 28:199-204.
- Rubenstein, E.B.; Peterson, D.E.; Schubert, M.; et al. (2004). Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology - Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 100: 2026-2046.
- Peterson, D.E.; Bensadoun, R.J.; Roila, F. (2010). Management of oral and gastrointestinal mucositis: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 21 (5): 261-265.
- National Institutes of Health Consensus Development Panel. Consensus statement. (1990) Oral complications of cancer therapies. In: National Cancer Institute monographs. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Service, Public Health Service National Cancer Institute. 3-8.
- Sonis, S.T.; Elting, L.S.; Keefe, D.; et al. (2005). Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. Pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. *Cancer.* 2004; 100: 1995.
- Murphy, B.A. (2007). Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *The Journal of Supportive Oncology.* 5 (9): 13-21.
- Elting, L.S.; Cooksley, C.D.; Chambers, M.S.; Cantor, S.B.; Manzullo, E.; Rubenstein, E.B. (2003). The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer.* 98: 1531-1539.
- Fanning, S.R.; Rybicki, L.; Kalaycio, M.; et al. (2006). Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for Lymphoid malignancies. *British Journal of Haematology.* 135: 374-381.
- Mandara, J.L.; Trier, J.S. (1994). The functional morphology of the small intestine. In: Johnson LR, Alpers DH, Christensen J, Jacobson ED, Walsh JH, eds - Physiology of the Gastrointestinal Tract. Nova Torque: Raven Press.
- Woo, S.B.; Sonis, S.T.; Monopoli, M.M.; Sonis, A.L. (1993). A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer.* 72: 1612-1617.
- Lalla, R.V.; Sonis, S.T.; Peterson, D.E. (2008). Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Dent Clin North Am.* 52 (1): 61-viii.
- Rubenstein, E.B.; Peterson, D.E.; Schubert, M.; et al. (2004). Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology - Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 100: 2026-2046.
- Peterson, D.E.; Bensadoun, R.J.; Roila, F. (2010). Management of oral and gastrointestinal mucositis: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 21 (5): 261-265.
- McGuire, D.B.; Correa, M.E.; Johnson, J.; Wienandts, P. (2006). The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care in Cancer.* 14: 541-547.
- Silverman, S. (2007). Diagnosis and management of oral mucositis. *Supportive Oncology.* 5(2): 13-21.
- Saadeh, C.E. (2005). Chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis: review of prespective strategies and treatment. *Pharmacotherapy.* 25: 540-554.
- Barasch, A.; Elad, S.; Altam, A.; Damato, K.; Epstein, J. (2006). Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Supportive Care in Cancer.* 14 (6): 528-532.
- Aisa, Y.; Mori, T.; Kudo, M.; et al. (2005). Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Supportive Care in Cancer.* 13 (4): 266-269.
- Migliorati, C.A.; Oberle-Edwards, L.; Schubert, M. (2006). The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Supportive Care in Cancer.* 14 (6): 533-540.
- Genot, M.T.; Klastersky, J. (2005). Low level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy and/or radiotherapy. *Current Opinion in Oncology.* 17: 236-240.
- Whelan, H.T.; Smits, R.L.J.; Buchman, E.V.; et al. (2001). Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery.* 19: 305-314.
- D'Hondt, L.; Lonchay, C.; André, M.; Canon, J.L. (2006). Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2 (2): 159-168.
- Wright, J.; Feld, R.; Knox, J. (2005). Chemotherapy-induced oral mucositis: new approaches to prevention and management. *Expert Opinion in Drug Safety.* 4: 193-200.
- Evans, M.E.; Jones, D.P.; Ziegler, T.R. (2003). Glutamine prevents cytokine-induced apoptosis in human colonic epithelial cells. *Journal of Nutrition.* 133 (10): 3065-3071.
- Wilkes, J.D. (1998). Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Seminars in Oncology.* 25: 538-551.
- Karhaus, M.; Rosenthal, C.; Huebner, G. (1998). Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomised placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplantation.* 22: 781-785.
- Dazzi, C.; Cariello, A.; Giovanis, P.; et al. (2003). Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce the frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind randomised, placebo-controlled study. *Annals of Oncology.* 14: 559-563.
- Kostler, W.J.; Hejna, M.; Wenzel, C.; et al. (2001). Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *Cancer Journal for Clinicians.* 51: 290-315.
- Borges, L.; Rex, K.L.; Chen, J.N.; et al. (2006). A protective role for Keratinocyte growth factor in a murine model of chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics.* 66: 254-262.
- Spielberger, R.; Stiff, P.; Bensingler, W.; et al. (2004). Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *New England Journal of Medicine.* 351: 2590-2598.
- Stiff, P.J.; Emmanouilides, C.; Bensingler, W.; et al. (2006). Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *Journal of Clinical Oncology.* 24: 5186-5193.
- Kostler, W.J.; Hejna, M.; Wenzel, C.; Zielinski, C.C. (2001). Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *Cancer Journal for Clinicians.* 51 (5): 290-315.
- Pitten, F.A.; Kiefer, T.; Buth, C.; et al. (2003). Do cancer patients with chemotherapy-induced leucopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block randomised, controlled study. *Journal of Hospital Infection.* 53: 283-291.
- Flicko, J.; Lazarus, H.M.; Flomenberg, N. (2003). Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cells transplantation: news approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant.* 31: 1-10.
- Scully, C.; Sonis, S.; Diz, P.D. (2006). Oral mucositis. *Oral diseases.* 12: 229-241.
- Innocenti, M.; Moscatelli, G.; Lopez, S. (2002). Efficacy of Gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. *Journal of Pain and Symptom Management.* 24: 456-457.
- Miyamoto, C.; et al. (2009). A retrospective match controlled study of supersaturated calcium phosphate oral rinse vs supportive care for radiation-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer.* 17:857-1039.
- Bulechek, G.M.; Butcher, H.K.; Dochterman, J.M. (2010). Classificação das Intervenções de Enfermagem. 5ª edição, Elsevier