

Mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia: análise de abordagem preventiva

Mucositis in Patient Submitted to Chemotherapy: Analysis of Preventive Approach

Ana Maria de Almeida Ramos¹, Bianca Scopel Costa², Eduardo Filipe da Paz Scardua³, Tânia Regina Grão-Velloso^{4*}

¹Odontóloga egressa da Universidade Federal do Espírito Santo. ²Cirurgiã-dentista do Hospital Cassiano Antônio Moraes. ³Cirurgião-dentista do Hospital Cassiano Antônio Moraes. ⁴Professora do Curso de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Universidade Federal do Espírito Santo

Resumo

Introdução: a mucosite oral (MO) é um importante efeito adverso observado no tratamento antineoplásico, principalmente nas malignidades hematológicas, em que o próprio regime quimioterápico corrobora a mielossupressão e exige longo período de tratamento. **Objetivo:** avaliar a ocorrência de MO em pacientes adultos internados com doença onco-hematológica e em tratamento antineoplásico, submetidos ao protocolo preventivo com laserterapia de baixa potência. **Metodologia:** trata-se de um estudo epidemiológico, analítico, observacional e transversal, desenvolvido com base na coleta de dados das fichas odontológicas de acompanhamento por ciclos quimioterápicos, e com uso de laser de diodo de 110 mw, vermelho(660 nm), dez segundos por ponto, totalizando 1J de energia. Os dados foram trabalhados com análise descritiva, de acordo com as variáveis de interesse. **Resultados:** dos 75 ciclos quimioterápicos observados em 29 pacientes, 10 (13,3%) evoluíram para MO. A maioria era constituída de jovens, homens, sem uso de prótese, sob regime R-DA-EPOCH (Doxorrubicina, Etoposídeo, Vincristina, Ciclofosfamida, Prednisona e Filgrastim) e com diagnóstico de linfoma não Hodgkin. A língua foi o local mais afetado com MO leve, Grau I. O ciclo mais frequente foi o HDAC (porcentagem), sem MO. Os ciclos Ara-C + Daunorrubicina tiveram mais sessões de laserterapia, sem MO. Os ciclos HDAC, CYBORD e HyperCVAD-Par tiveram menos sessões e o HyperCVAD-Par com MO. Protocolos R-DA-EPOCH e HyperCVAD par e ímpar apresentaram maior quantidade de medicamentos, alguns frequentemente associados à MO. **Conclusão:** a ocorrência de mucosite em 13,3% dos ciclos sugere que o protocolo utilizado contribuiu para a redução da inflamação na mucosa bucal de pacientes em terapia antineoplásica. O regime quimioterápico R-DA-EPOCH sugere forte associação com a MO.

Palavras-chave: Terapia com luz de baixa intensidade; mucosite oral; quimioterapia equipe hospitalar de odontologia.

Abstract

Introduction: oral mucositis (OM) is a significant adverse effect observed in antineoplastic treatment, mainly in hematologic malignancies, in which the chemotherapy regimen corroborates myelosuppression and requires a prolonged treatment period. **Objective:** to evaluate the occurrence of OM in adult patients hospitalised with oncohematologic disease and in antineoplastic treatment, submitted to the preventive protocol with low-level laser therapy. **Methodology:** this is an epidemiological, analytical, observational, and cross-sectional study, developed based on data collection from dental records of follow-up by chemotherapy cycles and using a 110 mW red diode laser (660 nm) for ten seconds per point, totalling 1J of energy. The data were processed with descriptive analysis according to the variables of interest. **Results:** of the 75 chemotherapy cycles observed in 29 patients, 10 (13.3%) progressed to OM. The majority were young men, without prosthesis use, under R-DA-EPOCH regimen (Doxorubicin, Etoposide, Vincristine, Cyclophosphamide, Prednisone and Filgrastim) and diagnosed with non-Hodgkin lymphoma. The tongue was the most affected site, with mild OM and Grade I. The most frequent cycle was HDAC (percentage), without OM. The Ara-C + Daunorubicin cycles had more laser therapy sessions without OM. The HDAC, CYBORD, and HyperCVAD-Par cycles had fewer sessions and HyperCVAD-Par with OM. R-DA-EPOCH and HyperCVAD even and odd protocols had a greater amount of medications, some frequently associated with OM. **Conclusion:** the occurrence of mucositis in 13.3% of the cycles suggests that the protocol used contributed to the reduction of inflammation in the oral mucosa of patients undergoing antineoplastic therapy. The R-DA-EPOCH chemotherapy regimen suggests a strong association with OM.

Keywords: Low-intensity light therapy; Oral mucositis; Chemotherapy; Hospital dental team.

INTRODUÇÃO

O principal objetivo da quimioterapia consiste na eliminação das células neoplásicas malignas. Porém a maioria dos agentes quimioterápicos não é capaz de atuar unicamente nesse tipo celular, promovendo efeitos

tanto nas células malignas quanto nas células normais, sobretudo nas células de alto índice mitótico, como as gastrointestinais, as capilares e as imunológicas¹. A falta de seletividade desses agentes implica toxicidades ao organismo, as quais são atenuadas com a determinação de uma estratégia terapêutica adequada, considerando o modo de ação, a dose e as interações com os demais agentes presentes em um protocolo quimioterápico².

Um exemplo relevante de efeito adverso observado

Autor Correspondente: *Tânia Regina Grão-Velloso – Endereço: Av. Marechal Campos, n1355, Santos Dumont, Vitória, Espírito Santo. – E-mail: taniag.velloso@gmail.com

nos pacientes oncológicos em tratamento é a mucosite oral (MO), presente tanto nos submetidos a quimioterapia como nos que estão em radioterapia para a região de cabeça e (ou) pescoço, apresentando-se como lesões erosivas e (ou) ulcerativas³. O curso clínico dessas lesões prejudica a qualidade de vida do paciente, visto que, a depender de seu estágio, prolongam o tempo de internação hospitalar, provocam desconforto e dor, interferem no estado nutricional, apresentam risco de infecções e aumentam a prescrição de medicamentos como recurso para alívio de sintomas⁴.

A literatura mostra a correlação existente entre a terapia oncológica e o surgimento de lesões bucais, tendo em vista que a magnitude dessas consequências está relacionada a uma variedade de fatores: à terapia, sua duração, tipo de droga utilizada e dose; ao tumor, tipo e grau de malignidade; ao paciente, nível de instrução em higiene bucal, idade e hábitos. Todos os fatores citados são determinantes da manifestação das sequelas bucais no tratamento oncológico⁵.

A MO induzida pela quimioterapia é comumente observada em pacientes com doenças onco-hematológicas, condição favorecida pela mielossupressão e um esquema terapêutico mais prolongado, o que se reflete negativamente no tratamento e até mesmo no prognós-

tico⁶. Inicialmente, a MO surge como eritema e edema, acompanhada ou não de dor, sensação de queimação e aumento da sensibilidade a alimentos cítricos, condimentados e quentes. Lesões eritematosas podem evoluir para placas brancas, elevadas, descamativas, e, em seguida, para úlceras dolorosas⁷. Dessa maneira, o manejo da MO se faz necessário nos cuidados ao paciente oncológico, com o intuito de proporcionar alívio de sintomas, reparo tecidual e prevenção de infecções.

A severidade da MO pode ser avaliada a partir de sistemas de classificação, para determinar sua gravidade e facilitar a escolha do tratamento favorável ao caso. A Tabela 1 apresenta três exemplos desses sistemas. A Organização Mundial de Saúde (1979) classifica a MO de acordo com seus aspectos clínicos e as funções orais do paciente.

Determinados agentes farmacológicos são mais fortemente associados à manifestação de MO, tais como o Metotrexato, 5-fluorouracil, Bleomicina, Doxorubicina, Cisplatina, Vimblastina e Vincristina. Esses agentes farmacológicos promovem toxicidade direta de alguns de seus antimetabólicos, e outros agentes sintéticos como hidroxauréia e hidrocloreto de procarbazona, o que leva à degeneração glandular, alterações no colágeno e à displasia epitelial^{8,9}.

Tabela 1 – Classificação da MO de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e com o National Cancer Institute (NCI).

Classificação das lesões de mucosite oral

	0	1	2	3	4
OMS	Nenhuma alteração.	Presença de eritema.	Presença de eritema, úlceras e alimentação sólida.	Presença de úlceras e alimentação líquida.	Não consegue se alimentar via oral.
NCI Função e sintoma	Nenhuma alteração.	Sintomas mínimos, alimentação sólida.	Presença de dor e dieta modificada.	Alimentação oral não é possível.	Sintomas associados com risco de morte.
NCI Exame clínico	Nenhuma alteração.	Presença de eritema.	Presença de úlceras ou pseudo-membranas.	Úlceras confluentes ou pseudomembranas, sangramento ao leve Trauma.	Necrose, sangramento espontâneo, risco de morte.

Fonte: tabela adaptada OMS; NCI.

Em um estudo em que foram analisados 421 ciclos de quimioterapia, em 104 pacientes com malignidades hematológicas, foi observada a ocorrência de mucosite oral em 67 ciclos. Em 44 ciclos, foi observada uma mucosite oral leve, Grau I, associada a agentes orais e infusões, como inibidores de tirosina quinase, ácido all-trans retinóico, fosfato de fludarabina, monoterapia com rituximabe e de etoposídeo, melfalano associado a prednisona. Em 23 ciclos, verificou-se uma mucosite oral moderada, Grau II, relacionada aos regimes consolidados para leucemia, CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona), ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina, Dacarbazina) e ESHAP (Etoposídeo, Metilprednisolona, Citarabina e Cisplatina)^{10,11}.

A mucosite oral é uma consequência frequente nas terapias quimioterápicas e (ou) radioterápicas, presente em 40 a 100% das inflamações da mucosa oral. Em geral, em um paciente com doença onco-hematológica, submetido à quimioterapia, a mucosite oral se manifesta de 2 a 12 dias, podendo se tornar muito grave cerca de 7 a 14 dias após o início da terapia¹².

O emprego da laserterapia nesses pacientes oncológicos, que apresentam quadro de MO, tem conhecida capacidade de promover eventos biológicos através de processos fotofísicos e bioquímicos, corroborando o metabolismo celular. Na medida em que há o estímulo à atividade mitocondrial, o laser exibe efeito anti-infla-

matório, analgésico e cicatrizante sobre essas lesões. Toda a energia proveniente do laser é absorvida por uma camada delgada de tecido adjacente e no ponto atingido pela radiação. A irradiação desencadeia a proliferação de células epiteliais, fibroblastos, além de promover alterações celulares e vasculares. Verifica-se, ainda, a produção de colágeno, elastina, contração da ferida, aumento da fagocitose pelos macrófagos, além da proliferação e ativação dos linfócitos¹².

Em Hospital Universitário de referência no tratamento de doenças onco-hematológicas, um paciente foi atendido por uma equipe multiprofissional, composta, entre outros, por cirurgiões dentistas, os quais desenvolveram um protocolo com intuito de auxiliar na prevenção da mucosite, envolvendo a utilização de laserterapia e o estabelecimento de uma rotina de higiene oral. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar a ocorrência de mucosite oral em pacientes onco-hematológicos adultos em tratamento antineoplásico com quimioterapia, submetidos ao protocolo de laserterapia de baixa potência, adotado com intuito de prevenir a mucosite. Espera-se contribuir com a literatura, fornecendo novos dados de abordagem terapêutica preventiva a pacientes onco-hematológicos adultos em tratamento quimioterápico.

METODOLOGIA

Esta pesquisa constitui um estudo epidemiológico de caráter analítico e com delineamento observacional transversal, realizada a partir de dados secundários. Foi realizada de acordo com a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, CAAE: 62582222.4.0000.5060, parecer 5.698.642.

Os dados foram coletados a partir de fichas odontológicas de pacientes onco-hematológicos adultos, internados para tratamento quimioterápico em hospital administrado pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), no período de março de 2021 a setembro de 2022, e assistidos pela equipe de odontologia. Posteriormente, os dados foram tabulados com o auxílio do programa Microsoft Office Excel. As seguintes informações foram coletadas: idade, gênero, doença de base, protocolo quimioterápico, dentição, fatores de risco para mucosite – consumo de álcool e (ou) tabaco, doença sistêmica e uso de prótese –, se o paciente evoluiu com mucosite, assim como a classificação e localização da lesão, bem como a sintomatologia associada.

O protocolo adotado na prevenção da mucosite envolveu: avaliação da cavidade oral; explicação ao paciente a respeito do quadro de mucosite; orientação e estabelecimento de uma rotina em higiene bucal durante o período de internação; aos portadores de próteses dentárias, avaliou-se a adaptação, eliminando possíveis bordos cortantes e orientando sobre o uso e a higienização; recomendação para evitar alimentos ácidos, condimentados e quentes; recomendação para suspensão

de hábitos como tabagismo e etilismo; e aplicação do protocolo de laserterapia de baixa potência.

Para o protocolo de laserterapia de baixa potência, utilizou-se o aparelho *MM Optics Twin Laser*, laser diodo de 100 mw de potência e com *spot* de saída de 0,03 cm², com o seguinte parâmetro: luz vermelha, com comprimento de onda de 660 nm, no tempo de dez segundos, tendo uma densidade de energia de 33,3 J/cm². A aplicação foi feita pontualmente, nas seguintes áreas: mucosa dos lábios, comissuras labiais, mucosa jugal, assoalho de cavidade oral, papila incisiva, palato mole e bordo lateral da língua, totalizando 26 pontos e espaçados em 1,0 cm.

Os pacientes foram submetidos às sessões de laserterapia preventiva a beira-leito, sendo observadas as normas de proteção ocular universais preconizadas para uso do laser. A aplicação do protocolo de laserterapia para prevenção a mucosite teve início no primeiro dia do ciclo de quimioterapia, referido como D1, sendo continuado diariamente, até o último dia da medicação, respeitando-se os regimes quimioterápicos, com intervalos entre as infusões dos medicamentos. Cada protocolo quimioterápico apresenta sua especificidade quanto aos medicamentos presentes e sua duração. Logo, a quantidade de sessões de laserterapia difere, de acordo com o ciclo em questão.

Finalizado o ciclo de quimioterapia, o paciente foi orientado em relação ao acompanhamento odontológico, que se estendeu por 14 dias, buscando identificar o surgimento de sinais e sintomas de mucosite.

A avaliação da dor foi realizada através de qualificadores baseados na classificação da OMS, graduados em uma escala: 0, ausência de dor; 1, mínimo desconforto, capacidade de comer; 2, desconforto significativo, redução na capacidade de alimentação; 3, extremo desconforto, dificuldade de alimentação; 4, extremo desconforto, incapacidade de alimentação.

Neste estudo, paciente em que não foi possível realizar a reavaliação odontológica após 14 dias da finalização do ciclo de quimioterapia (por interrupção do tratamento, abandono ou falecimento) foi excluído da pesquisa.

O *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 20.0 para Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) foi utilizado para analisar descritivamente os dados. Frequências absoluta e relativa foram geradas para idade, gênero, doença de base, dentição, mucosite e dor. Além disso, tabelas de referência cruzada foram plotadas para verificar a distribuição de mucosite de acordo com idade, gênero, doença de base, protocolo quimioterápico, doença sistêmica e uso de prótese. A distribuição do grau de mucosite, de acordo com a localização e o protocolo quimioterápico, também foi verificada.

RESULTADOS

Neste estudo foram avaliados 75 ciclos quimioterápicos de 29 pacientes. Esses pacientes, em sua maioria, estavam na faixa etária de 19 a 34 anos (n=9, 31%) e de

51 a 59 anos (n=9, 31%), eram do sexo masculino (19, 65,5%), não faziam uso de prótese (n=20, 69%) e tinham diagnóstico de linfoma não Hodgkin (n=12, 41,4%, Tabela 2). A avaliação foi feita a partir do uso ou não de prótese dentária, sendo apenas um paciente edêntulo.

Tabela 2 – Caracterização da amostra(n=29) e distribuição da mucosite (n = 75) de acordo com idade, sexo, doença sistêmica, tipo de câncer e uso de prótese.

Variáveis		n(%)	Mucosite	
			Sim n (%)	Não n (%)
Idade	19 a 34 anos	9 (31,0)	6 (60,0)	18 (27,7)
	35 a 50 anos	4 (13,8)	0 (0,0)	16 (24,6)
	51 a 59 anos	9 (31,0)	3 (30,0)	21 (32,3)
	60 a 70 anos	7(24,1)	1 (10,0)	10 (15,4)
Sexo	Masculino	19 (65,5)	6 (60,0)	42 (64,6)
	Feminino	10 (34,5)	4 (40,0)	23 (35,4)
Uso de prótese	Sem prótese	20 (69,0)	7 (70,0)	42 (64,6)
	Com prótese	9 (31,0)	3 (30,0)	23 (35,4)
Tipo de câncer	Leucemia mieloide aguda	7(24,1)	0 (0,0)	21 (32,3)
	Leucemia linfoblástica aguda	6 (20,7)	2 (20,0)	21 (32,3)
	Linfoma não Hodgkin	12 (41,4)	8 (80,0)	18 (27,7)
	Mieloma múltiplo	2 (6,9)	0 (0,0)	2 (3,1)
	Síndrome mielodisplásica	2 (6,9)	0 (0,0)	3 (4,6)
Doença sistêmica	Ausente	28 (96,5)	9 (90,0)	65 (100,0)
	Presente (HIV)	1 (0,35)	1 (10,0)	0 (0,0)

Fonte: dados da pesquisa

Dos 75 ciclos quimioterápicos avaliados, em 10 (13,3%) se observou manifestação de mucosite, em sua maioria em grau 1, com presença de eritema, úlcera, manutenção da alimentação sólida e com sensação dolorosa correspondente a desconforto mínimo. Alguns pacientes apresentaram mucosite em mais de um sítio, totalizando 17 lesões em distintas localizações, sendo a língua (n=8, 47%) o principal sítio observado. Ainda a respeito da localização das lesões, maioria apresentou mucosite de grau 1 e na língua (n=6, 50%, Tabela 3).

Tabela 3 – Frequência da localização das lesões de mucosite e seus respectivos graus.

Localização da mucosite*	n(%)	Grau de Mucosite	
		1	2
		n (%)	n (%)
Gengiva	2 (11,7)	1 (8,3)	1 (20,0)
Língua	8 (47,0)	6 (50,0)	2 (40,0)
Mucosa Jugal	4 (23,5)	3 (25,0)	1 (20,0)
Assoalho	2 (11,7)	1 (8,3)	1 (20,0)
Lábio	1 (5,8)	1 (8,3)	0 (0,0)

Nota: Em localização da mucosite*, N = 17, corresponde à quantidade de lesões em distintas localizações, identificadas nos ciclos em que houve manifestação da mucosite.

Fonte: dados da pesquisa

Os ciclos com mucosite foram mais frequentes em pessoas mais jovens (19 a 34 anos, n=6, 60%), do sexo masculino (n=6, 60%) e sem prótese (n=7, 70%). Dos fatores de risco listados, somente um ciclo manifestou mucosite e apresentou um fator de risco diferente ao de uso de prótese, que corresponde a paciente portador de HIV(n=1,10%, Tabela 2).

A mucosite se manifestou nos casos de de leucemia linfoblástica aguda (n=2, 20%) e, majoritariamente, de linfoma não Hodgkin (n=8, 80%) e naqueles de regime quimioterápico HyperCVAD – Protocolo Par (n=2, 20%), HyperCVAD – Protocolo Ímpar (n=3, 30%) e, majoritariamente, R-DA-EPOCH (n=5, 50%). A quantidade de sessões de laserterapia realizadas em cada protocolo quimioterápico, variou entre 3 e 7 (Tabela 4).

O ciclo quimioterápico mais frequente foi o HDAC (n= 19); no entanto, não houve ocorrência de mucosite oral. Os ciclos Ara-C + Daunorrubicina foram os de maior número de sessões de laserterapia, nos quais também não houve ocorrência de mucosite oral. Já os ciclos HDAC, CYBORD e HyperCVAD-Par foram os com menor número de sessões, tendo, nesse último, alguns ciclos com casos de mucosite oral. Ressalta-se, ainda, que os protocolos R-DA-EPOCH e Protocolos Ímpar e Par de HyperCVAD apresentaram maior quantidade de medicamentos, variando de 4 a 6 tipos. Dentre eles, encontra-se o metotrexato e a doxorrubicina, frequentemente associados à ocorrência de mucosite oral.

Considerando as concentrações recomendadas para os quimioterápicos em cada protocolo, o quimioterápico Citarabina está presente em seis dos dez protocolos estudados. Porém, houve caso de mucosite somente no Protocolo HyperCVAD-Par, em que se apresenta sua maior concentração, de 3g/m², além de ser o único com associação ao quimioterápico Metotrexato, também em alta concentração.

Tabela 4 – Distribuição da mucosite e de seu grau, de acordo com a medicação utilizada.

Protocolo	Medicamentos			Sessões de Laserterapia	Mucosite		Grau de Mucosite	
					Sim n(%)	Não n(%)	Grau I n(%)	Grau II n(%)
HDAC	Citarabina (2 g/m ²)			3	0 (0,0)	19(29,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ara-C + Daunorrubicina	Citarabina (100-200 mg/m ²) Daunorrubicina (60 mg/ m ²)			7	0 (0,0)	6 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
HyperCVAD – Protocolo Ímpar	Ciclofosfamida (300 mg/ m ²) Doxorrubicina (50 mg/ m ²)	Vincristina (1,4 mg/ m ²) Dexametasona (40 mg)	Mesna (600 mg/ m ² /d)	4	3 (30,0)	16(24,6)	3 (37,5)	0 (0,0)
HyperCVAD – Protocolo Par	Metotrexato (800 mg / m ²) Citarabina (3g/ m ²)	Ácido Fonílico (50 mg) Metilprednisolona (50 mg)		3	2 (20,0)	14 (21,5)	1 (12,5)	1 (50,0)
R-DA-EPOCH	Doxorrubicina (10 mg/ m ²) Etoposídeo (50 mg m ²)	Vincristina (0,4mg/ m ²) Ciclofosfamida (750mg/m ²)	Prednisona(60mg m ²) Filgrastim (5ug/ kg/d)	5	5 (50,0)	4(6,2)	4 (50,0)	1(50,0)
CYBORD	Bortezomibe (3mg/ m ²) Dexametasona (40 mg)	Ciclofosfamida (500mg)		3	0 (0,0)	2 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
R-DHAP	Rituximabe (375mg m ²) Cisplatina (100 mg/ m ²)	Citarabina (2g/m ²) Dexametasona (40mg)		4	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mito-FLAG	Mitoxantrona (7 mg/ m ²) Fudarabina (30 mg/ m ²)	Citarabina (100mg/m ²) Filgrastim (5ug/ kg/d)		5	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
FLAG	Fludarabina (25/30 mg/ m ²) Citarabina (2g/ m ²)	Filgrastim (5ug/ kg/d)		5	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
CVP	Ciclofosfamida (750 mg/ m ²) Vincristina (1,4 mg/ m ²)	Prednisona (100mg)		5	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total					75 (100,0)		10 (100,0)	

Fonte: dados da pesquisa

Ressalta-se também que os pacientes com diagnóstico de linfoma não Hodgkin (LNH), que constituem a maioria dos casos, foram submetidos aos regimes quimioterápicos R-DA-EPOCH e HyperCVAD par e ímpar.

Em síntese, mucosites de grau 1 (presença de eritema, úlcera e alimentação sólida), com maior frequência, estavam localizadas na língua e nos casos que receberam R-DA-EPOCH como medicação quimioterápica.

DISCUSSÃO

A incidência e a gravidade da MO variam amplamente, havendo uma dificuldade de estudar sua incidência, em razão de subnotificações. Além disso, há também uma tendência a incluírem a MO no grande grupo de manifestações em cavidade oral como efeitos adversos do tratamento antineoplásico, sem as devidas especificações¹³.

O uso do laser de baixa potência na rotina dos atendimentos, neste estudo, segue as recomendações da Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Constitui-se em parte do protocolo de prevenção à mucosite, e seu uso tem obtido expressiva redução dos casos em diversos estudos, como o de Menezes et al.¹⁴ (2021), o qual avaliou pacientes adultos com tumores não hematológicos, e observou uma ocorrência de MO em 69,9% dos pacientes que não realizaram a prevenção com o laser, e de 14,7% nos que realizaram. Nessa mesma pesquisa, também se observou uma redução significativa da gravidade do quadro, resultado próximo ao encontrado no presente estudo, com a diferença de que todos os pacientes realizaram a laserterapia preventiva.

A abordagem preventiva, em nosso estudo, é consistente com as diretrizes de práticas clínicas para o manejo da MO, publicadas em 2020 pela MASCC/ISOO, aplicando-se os cuidados orais básicos acrescidos à laserterapia a todos os pacientes. Sugere-se ser reflexo dessa abordagem o resultado de 13,3% dos ciclos quimioterápicos avaliados evoluírem para um quadro de MO, nenhum deles com grau superior a 2, segundo a classificação estabelecida pela OMS. Diferentemente do encontrado em estudo de Çakmak, Nural¹⁵ (2018), em que a incidência de MO foi alta, 51,7%, embora, nesse estudo, os pacientes fossem portadores de tumores sólidos. Tal resultado pode ser devido à não aplicação da laserterapia e ainda ao fato de o suporte para cuidados da saúde oral ser aplicado em apenas 87,8% dos pacientes¹⁵.

A MO também é constatada nos estudos de pacientes onco-hematológicos em regime terapêutico R-DA-EPOCH, em que aparece como segundo ou terceiro efeito adverso mais frequente, porém com baixa incidência¹⁶. O contrário se observa em pacientes onco-hematológicos a serem submetidos a transplante de medula óssea, que têm maior risco no desenvolvimento de MO. Pinto et al.¹⁷ (2021), em seu estudo, observou MO em 58,3% dos pacientes, mesmo com aplicação de laserterapia preventiva e adequação do meio oral. Em nosso estudo, foi feita laserterapia preventiva com suporte da saúde oral pela equipe de odontologia, favorecendo a baixa ocorrência de MO.

Fidan, Arslan¹⁸ (2021), em um estudo envolvendo 187 pacientes, se propuseram a elaborar uma escala para avaliar o risco de desenvolvimento de MO em pacientes hematológicos internados. Inicialmente, a escala contava com 29 itens, nos quais se incluíam uso de prótese e presença de comorbidade, fatores de risco também levantados neste estudo. Porém, ao final, a escala proposta foi reduzida a somente 11 itens, sendo retirado o uso de prótese como fator de risco. Dos casos de MO encontrados, 70% não faziam uso de prótese, e 90% não apresentavam qualquer comorbidade, entendida como doença sistêmica além da onco-hematologia.

Apesar de a idade ser frequentemente relacionada como um fator de risco para mucosite, há poucos relatos consistentes que relacionam pacientes mais jovens e mais velhos com a gravidade da mucosite¹⁹. Em nosso estudo, pacientes entre 19 e 34 anos apresentaram-se como maioria nos casos de MO, bem como no de Çakmak, Nural¹⁵ (2018). A possível explicação fisiológica para esse fato está relacionada à maior atividade mitótica das células epiteliais em pacientes mais jovens. Entretanto, pacientes idosos apresentam uma função fisiológica renal reduzida, o que pode contribuir para o desenvolvimento de mucosite, caso não ocorra uma adaptação da dose de acordo com a capacidade da função renal²⁰.

O LNH foi o diagnóstico mais prevalente e o de maior ocorrência de MO. Sonis²¹ (2012) obteve a incidência de

MO em 45% em pacientes com mieloma múltiplo ou LNH. Por outro lado, em pesquisa realizada por Jones et al.²² (2006), a incidência encontrada para os casos de LNH foi de 6,6%, variando a gravidade em graus 3 e 4 de MO. Porém os autores ressaltam serem os dados insuficientes para a contagem dos graus inferiores. Acredita-se que, com o tempo, novos regimes quimioterápicos tenham sido implementados, e isso tenha influenciado em maior incidência da MO¹³.

A respeito da localização das lesões identificadas de mucosite, observa-se uma prevalência na língua, 47%, e na mucosa jugal, 23,5%, o que está em concordância com o observado no estudo de Cavalcanti et al.²³ (2018). Na avaliação da distribuição das mucosites manifestadas em pacientes onco-hematológicos pediátricos, a mucosa jugal e a língua foram os sítios mais afetados.

Embora a literatura seja vasta na avaliação da ocorrência de mucosite em pacientes oncológicos, observam-se diferenças em relação à população estudada, além de diferentes variáveis entre os estudos, podendo-se citar, como exemplo, a avaliação dessa ocorrência em pacientes pediátricos, em pacientes em regime de transplante de células-tronco hematopoiéticas e em pacientes com tumores não hematológicos, condições que influenciam nos regimes quimioterápicos e radioterápicos^{14,15,23,24}.

Dentre os ciclos avaliados, três protocolos quimioterápicos foram associados à ocorrência de mucosite, envolvendo o R-DA-EPOCH e os protocolos par e ímpar do HyperCVAD. Esses protocolos apresentam algumas medicações em comum, como Doxorubicina, Vincristina, Metotrexato, Ciclofosfamida e Citarabina. A Doxorubicina, a Vincristina e o Metotrexato são frequentemente associados à manifestação de mucosite oral, como é destacado em alguns estudos⁸⁻⁹. Além do tipo de medicamento envolvido, há, ainda, variações nas concentrações utilizadas em cada ciclo, com alta dose de Doxorubicina em HyperCVAD-ímpar e altas doses de Metotrexato e Citarabina em HyperCVAD-par. Outro fator que pode contribuir para a ocorrência de mucosite é a quantidade de sessões de laserterapia, variável de acordo com o regime quimioterápico de cada protocolo.

Nesta pesquisa, o R-DA-EPOCH apresentou-se como o protocolo mais associado à ocorrência de MO no HUCAM, correspondendo a 50% dos casos. Em Thorat et al.¹⁶ (2024) e em Jain et al.²⁵ (2021), esse protocolo apresentou a mucosite oral dentro das toxicidades graves mais comuns, associadas à hospitalização e à interrupção da terapia. O R-DA-EPOCH é muito utilizado para o tratamento de LNH de Células B, com eficácia comprovada e um perfil de toxicidade que é gerenciado com ajustes de dose, o que tem se refletido, no cenário atual, em constantes estudos comparativos com os demais protocolos e avaliação dos ajustes de dose. Embora existam estudos que abordam a ocorrência de mucosite relacionada ao protocolo R-DA-EPOCH, a literatura carece de estudos de laserterapia preventiva

para esses pacientes^{16,25}.

Neste estudo, o uso do laser de baixa potência, em pacientes onco-hematológicos, internados para quimioterapia, somado ao manejo odontológico sugerem ser essa uma abordagem adequada para se lidar com a MO, uma das toxicidades mais limitantes da terapia oncológica.

CONCLUSÃO

A ocorrência de mucosite em 13,3% dos ciclos analisados sugere que o protocolo usado neste estudo contribuiu para a redução da inflamação na mucosa bucal de pacientes em terapia antineoplásica. Nesta amostra, observou-se mucosite associada, principalmente, a pacientes jovens com linfoma não Hodgkin, sendo a língua o local mais frequentemente afetado. Destaca-se ainda a terapia com R-DA-EPOCH, de maior risco para mucosite, devendo a equipe hospitalar ter maior atenção com pacientes nesse regime quimioterápico.

REFERÊNCIAS

1. Kwon Y. Mechanism-based management for mucositis: option for treating side effects without compromising the efficacy of cancer therapy. *Onco Targets Ther.* 2016;5:2007-16. doi: 10.2147/OTT.S96899
2. Suresh AV, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(4):448-51. doi: 10.4103/0973-1482.77100
3. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2001;19(8):2201-05. doi: 10.1200/JCO.2001.19.8.2201
4. Eduardo Fde P, Bezinelli LM, Orsi MC, Rodrigues M, Ribeiro MS, Hamerschlag N, et al. The influence of dental care associated with laser therapy on oral mucositis during allogeneic hematopoietic cell transplant: retrospective study. *Einstein.* 2011;9(2):201-06. doi: 10.1590/S1679-45082011AO1848
5. Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira HG de C, Falabella MEV, Assis NM de SP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciênc Saúde Colet.* 2010;15:1085-94. doi: https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700016
6. Barkokebas A, Silva IH, de Andrade SC, Carvalho AA, Gueiros LA, Paiva SM, et al. Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. *J Oral Pathol Med.* 2015;44(9):746-51. doi: 10.1111/jop.12282
7. Santos PS da S. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2005. doi:10.11606/D.23.2005.tde-13062005-114729
8. Bensadoun RJ, Magné N, Marcy PY, Demard F. Chemotherapy – and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001; 258(9):481-7. doi: 10.1007/s004050100368
9. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(1):39-44. doi: 10.1067/moe.2002.126018
10. Akashi M, Shibuya Y, Kusumoto J, Furudoi S, Inui Y, Yakushijin K, et al. Myelosuppression grading of chemotherapies for hematologic malignancies to facilitate communication between medical and dental staff: lessons from two cases experienced odontogenic septicemia. *BMC Oral Health.* 2013;13(41):1-7. doi: 10.1186/1472-6831-13-41
11. Kishimoto M, Akashi M, Tsuji K, Kusumoto J, Furudoi S, Shibuya Y, et al. Intensity and duration of neutropenia relates to the development of oral mucositis but not odontogenic infection during chemotherapy for hematological malignancy. *PLoS One.* 2017;12(7):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0182021
12. Reolon LZ, Rigo L, Conto F de, Cé LC. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Rev Odontol UNESP.* 2017;46(1):19-27. doi: https://doi.org/10.1590/1807-2577.09116
13. Elad S, Yarom N, Zadik Y, Kuten-Shorrer M, Sonis ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):57-77. doi: 10.3322/caac.21704
14. Menezes BC, Thebit MM, Bonela LAS, Oliveira KG, Gonçalves WL, Bissoli NS, et al. Laser therapy as a preventive approach for oral mucositis in cancer patients undergoing chemotherapy: the potential role of superoxide dismutase. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(10):3211-7. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.10.3211
15. Çakmak S, Nural N. Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Nurs Pract.* 2018;25(1):1-9. doi: 10.1111/ijn.12710
16. Thorat J, Sengar M, Chanana R, Kapoor A, Singh A, Bonda A, et al. A Retrospective Cohort Study to Evaluate the Outcomes of HIV-Associated High-Grade B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Treated with Dose Adjusted EPOCH (+/-R) Regimen. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2024;40:36-42. doi:10.1007/s12288-023-01652-3
17. Pinto MBR, Gusmão TP de, Schmidt-Filho J, Jaguar GC, Martins MD, Alves FA. Intraoral versus extraoral photobiomodulation therapy in the prevention of oral mucositis in HSCT patients: a randomized, single-blind, controlled clinical trial. *Support Care Cancer.* 2021;29(11):6495-503. doi:10.1007/s00520-021-06228-3
18. Fidan Ö, Arslan S. Development and Validation of the Oral Mucositis Risk Assessment Scale in Hematology Patients. *Semin Oncol Nurs.* 2021;37(3):1-6. doi: 10.1016/j.soncn.2021.151159
19. Ferreira AS, Macedo C, Silva AM, Delerue-Matos C, Costa P, Rodrigues F. Natural Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis-A Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 15;23(8):1-31. doi: 10.3390/ijms23084385
20. Santos RCS, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Rev Esc Enferm USP.* 2011;45(6):1338-44. doi: https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000600009
21. Sonis ST. The Epidemiology and Risk Assessment of Mucositis. In: Sonis ST, editor. *Oral Mucositis*. Tarporley: Springer Healthcare; 2012. p. 15-25. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-907673-46-7_3
22. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer.* 2006;14(6):505-15. doi: 10.1007/s00520-006-0055-4
23. Cavalcanti AL, de Macêdo DJ, Dantas FSB, Menezes KS, Silva DFB, Melo Junior WA, et al. Evaluation of Oral Mucositis Occurrence in Oncologic Patients under Antineoplastic Therapy Submitted to the

Low-Level Laser Coadjuvant Therapy. J Clin Med. 2018;7(5):1-7. doi: 10.3390/jcm7050090

24. Allen G, Logan R, Revesz T, Keefe D, Gue S. The Prevalence and Investigation of Risk Factors of Oral Mucositis in a Pediatric Oncology Inpatient Population; a Prospective Study. J Pediatr Hematol Oncol. 2018;40(1):15-21. doi: 10.1097/MPH.0000000000000970.

25. Jain H, Kapoor A, Sengar M, Chanana R, Menon H, Sridhar E, et al. Outcomes of Patients with Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma

Treated with Dose Adjusted R-EPOCH Regimen: A Single Centre Experience. Indian J Hematol Blood Transfus. 2021;37(3):379-85. doi:10.1007/s12288-020-01372-y

Submetido em 17/09/2024

Aceito em 11/12/2024