

BMJ Best Practice

Mucosite oral

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Classificação	5
Prevenção	6
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
Diagnóstico	7
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	9
Anamnese e exame físico	10
Exames diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	12
Critérios de diagnóstico	13
Tratamento	14
Abordagem passo a passo do tratamento	14
Visão geral do tratamento	15
Opções de tratamento	17
Novidades	21
Acompanhamento	22
Recomendações	22
Complicações	22
Prognóstico	23
Diretrizes	24
Diretrizes de tratamento	24
Nível de evidência	25
Referências	26
Imagens	29
Aviso legal	31

Resumo

- ♦ Uma inflamação aguda da mucosa oral após quimioterapia sistêmica e/ou radiação. Normalmente, o diagnóstico se baseia na história clínica e no exame físico.
- ♦ O quadro clínico varia de eritema a ulceração irregular ou confluenta (em geral, com uma membrana pseudomembranosa superficial) ou, raramente, necrose manifesta.
- ♦ Se graves, podem causar uma indesejada redução na dose de quimioterapia e/ou uma interrupção na radioterapia.
- ♦ Geralmente, as lesões são muito dolorosas. O tratamento é sintomático e inclui higiene bucal e controle da dor.
- ♦ Tratamentos preventivos incluem palifermina, laserterapia de baixa potência e o uso de lascas de gelo durante a terapia de infusão de quimioterapia.

Definição

A mucosite oral em decorrência de uma terapia contra o câncer é uma inflamação aguda da mucosa oral em resposta a quimioterapia sistêmica e/ou radiação em campos que envolvem a cavidade oral. O quadro clínico varia de uma estomatite eritematosa geral até lesões erosivas e ulceração manifesta. As lesões geralmente são muito dolorosas, podem comprometer a nutrição e a higiene bucal, e podem aumentar o risco de infecção sistêmica local. Além disso, mucosites orais graves podem exigir uma indesejada redução na dose de quimioterapia e/ou uma interrupção na radioterapia. Portanto, a mucosite é uma complicação extremamente relevante da terapia contra o câncer, com um possível impacto no prognóstico do paciente.[1]

[Fig-1]

[Fig-2]

Epidemiologia

Há relatos de que a mucosite oral ocorre em até 20% a 40% dos pacientes adultos com câncer que recebem quimioterapia convencional para tumores sólidos,[2] cerca de 80% dos pacientes que recebem quimioterapia em alta dose antes de transplante de células-tronco hematopoiéticas[3] e quase todos os pacientes que recebem radioterapia para neoplasias da cabeça e pescoço.[4]

Etiologia

A mucosite oral é causada pelos efeitos da quimioterapia para câncer e/ou radioterapia na mucosa oral. Alguns medicamentos de quimioterapia estão associados a quadros mais graves de mucosite que outros. Por exemplo, fluoruracila é um medicamento particularmente mucotóxico. Os esquemas que envolvem dosagem em bolus de fluoruracila causam mais mucosite que os esquemas que envolvem infusão por períodos maiores. Os esquemas de quimioterapia de dose mais alta que envolvem docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida (por exemplo, TAC) para câncer de mama estão associados a um risco maior de mucosite oral.[2]

A mucosite induzida por radiação normalmente fica limitada à área incluída no campo de radiação. Portanto, a mucosite oral é mais comum entre pacientes com uma malignidade primária que envolve a cavidade oral ou orofaringe, em comparação com aqueles com malignidade primária em outros locais da cabeça e do pescoço (por exemplo, laringe).[5] A gravidade da mucosite induzida por radiação depende da dosagem e do programa. A maioria dos pacientes que recebe mais de 5000 cGy de radiação desenvolve mucosite ulcerativa, e essa condição é mais comum em pacientes que recebem calendários de fracionamento alterados que naqueles que recebem radioterapia convencional.[5] Além disso, os pacientes que recebem quimioterapia junto com radioterapia de cabeça e pescoço (quimiorradiação) têm maior predisposição de desenvolver mucosite oral que aqueles que não recebem.[5]

Fisiopatologia

A fisiopatologia é multifatorial. Foi proposto um modelo de 5 estágios.[6] [7] Contudo, é importante notar que esses eventos não são totalmente lineares e muitas vezes acontecem simultaneamente.

- Início da lesão do tecido: a radiação e/ou quimioterapia induzem o dano celular diretamente e pela geração de espécies reativas de oxigênio, resultando na morte de células epiteliais basais da mucosa

oral. A liberação de moléculas com padrão associado a danos endógenos das células lesionadas pode ativar uma cascata inflamatória.

- Up-regulation da inflamação: radicais livres de oxigênio ativam mensageiros secundários que transmitem sinais dos receptores na superfície celular para o interior da célula, levando a up-regulation de citocinas pró-inflamatórias, lesão do tecido e morte da célula.
- Sinalização e amplificação: a up-regulation de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), causa lesão direta nas células epiteliais e ativa vias moleculares que amplificam o dano na mucosa.
- Ulceração e infecção: as ulcerações orais são colonizadas de forma secundária pela microflora oral, causando up-regulation adicional de citocinas pró-inflamatórias e infiltração de células inflamatórias.
- Cicatrização: a proliferação epitelial e a diferenciação de tecido contribuem para o processo de cicatrização.

Classificação

Com base na terapia contra o câncer

- Mucosite oral induzida por quimioterapia
 - Secundária à quimioterapia de dose padrão
 - Secundária à quimioterapia com altas doses administrada antes de transplante de células-tronco hematopoéticas
- Mucosite oral induzida por radiação

Prevenção primária

Diversas estratégias preventivas foram validadas e recomendadas.[9] Seu uso deve ser adaptado ao esquema de tratamento de câncer de cada indivíduo. Para pacientes que recebem doses em bolus de medicamentos de quimioterapia com uma curta meia-vida, como fluoruracila e melfalana, o uso de lascas de gelo como "crioterapia" pode reduzir a gravidade de mucosite oral.[10] Acredita-se que esse efeito seja mediado por uma redução da oferta do medicamento para a mucosa oral secundária à vasoconstrição local. Lascas de gelo devem ser colocadas na boca, começando 5 minutos antes de se administrar a quimioterapia e repostos conforme necessário por até 30 minutos.

O fator 1 de crescimento recombinante de ceratinócitos humanos (palifermina) pode ser usado para reduzir a incidência e a duração de mucosite oral grave em pacientes com malignidades hematológicas que estão recebendo terapias mielotóxicas que precisam de suporte hematopoiético.[11] O medicamento é administrado por via intravenosa durante 3 dias consecutivos antes e 3 dias após a quimioterapia.

A manutenção de uma boa higiene bucal pode reduzir a gravidade da mucosite oral em pacientes que recebem quimioterapia.[12] [13] [14] Cuidados odontológicos apropriados antes do início do tratamento e o uso de protocolos de cuidados orais durante o tratamento podem ser estratégias preventivas úteis.[15] Os cuidados orais devem incluir o uso de uma escova de dentes macia substituída regularmente.

Em pacientes com restaurações dentárias de metal, o uso de dispositivos como protetor odontológico, rolo de algodão ou cera para separar o metal da mucosa pode prevenir a mucosite adjacente provocada por dispersão reflexiva de radiação.[16]

Os pacientes que recebem altas doses de quimioterapia ou quimiorradiação antes de transplante de células-tronco hematopoéticas e que recebem radioterapia de cabeça e pescoço sem quimioterapia concomitante podem se beneficiar de laserterapia de baixa potência para reduzir a gravidade de mucosite oral.[17] O mecanismo de ação não é bem compreendido, mas acredita-se que consista em cicatrização e efeitos anti-inflamatórios.[18] [19] O uso de laserterapia de baixa potência não está disponível em muitos centros.

Enxaguantes bucais com benzidamina mostraram-se úteis na redução da gravidade da mucosite em pacientes que recebem doses moderadas de radioterapia de cabeça e pescoço (até 50 Gy) sem quimioterapia concomitante.[20] No entanto, a maioria dos protocolos terapêuticos de radioterapia para neoplasias de cabeça e pescoço envolve doses de 60-70 Gy, e quimioterapia concomitante é atualmente utilizada.

Prevenção secundária

As estratégias de prevenção secundária para mucosite oral são similares às de prevenção primária.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 57 anos apresenta dor intensa na boca. Ela relata uma história recente de quimioterapia para câncer de cólon com o esquema FOLFOX (5-fluoruracila, folinato de cálcio [leucovorina] e oxaliplatina). Seu último ciclo de quimioterapia foi há 2 semanas. No exame físico, a mucosa oral se mostra geralmente eritematosa, com ulcerações bilaterais na lateral da língua e na mucosa bucal.

Caso clínico #2

Um homem de 66 anos tem dores intensas na boca e na garganta que o impedem de consumir alimentos sólidos. Ele relata uma história de tratamento por radiação em andamento para câncer na base da língua à direita. Ele completou 6 semanas de um esquema planejado de 7 semanas de radioterapia. No exame clínico, a mucosa oral no lado direito da boca se mostra eritematosa, com grandes ulcerações cobertas por uma pseudomembrana observada na lateral direita da língua e na orofaringe.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de mucosite oral se baseia principalmente na história clínica e no exame físico. O fator diagnóstico mais importante é uma história de quimioterapia e/ou radioterapia para o tratamento de câncer. Em algumas circunstâncias, exames podem garantir a eliminação de outras condições que podem mimetizar ou complicar a mucosite.

História e exame físico

A história deve incluir o tipo de terapia de câncer que o indivíduo está recebendo, incluindo o esquema e a intensidade. Esquemas de quimioterapia intensiva, radioterapia na cavidade oral,^{1[C]Evidence} calendários de radiação fracionada^{2[C]Evidence} e quimiorradiação para câncer oral^{3[C]Evidence} estão fortemente associados ao aumento do risco de mucosite oral.^{[2] [5]}

Deve-se perguntar ao paciente sobre sintomas como dor ou sangramento oral, e sobre quaisquer dificuldades de deglutição e ingestão de alimentos e líquidos. A capacidade de manter alimentação e hidratação normais por via oral é influenciada pela gravidade da mucosite. A presença e a extensão do comprometimento devem ser estabelecidas (por exemplo, se o paciente pode comer uma dieta normal, comer e engolir uma dieta modificada ou se é incapaz de comer ou beber adequadamente). Os pacientes que recebem radioterapia para a área da cabeça e do pescoço podem reclamar de xerostomia. Os pacientes também podem reclamar de diarreia como consequência de mucosite gastrointestinal associada.

No exame físico, as alterações da mucosa oral variam de eritema a ulceração irregular ou confluenta (em geral com uma membrana pseudomembranosa superficial) ou, raramente, necrose manifesta.^[21] Em pacientes que recebem quimioterapia, as lesões podem ser uni ou bilaterais, e geralmente ficam limitadas à mucosa oral não queratinizada. Lugares comuns incluem a mucosa bucal, parte ventral da língua e palato mole.

[Fig-2]

lateral

[Fig-1]

Em pacientes que recebem quimioterapia com dose padrão, as lesões normalmente ocorrem dentro de 2 semanas após o início, e passam em 2 a 4 semanas. As lesões podem demorar mais para melhorar em pacientes que recebem quimioterapia em alta dose antes de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH); nesses pacientes, a resolução da mucosite geralmente coincide com a recuperação da contagem de neutrófilos (embora essa relação temporal talvez não seja a causa da melhora).

A mucosite oral após radioterapia fica limitada ao campo de radiação. As lesões são mais comuns em mucosa não queratinizada, mas podem ser observadas em tecidos queratinizados (por exemplo, palato duro, língua dorsal) caso essas áreas sejam o alvo direto de altas dosagens de radiação. Os pacientes que recebem 6000 a 7000 cGy de radioterapia por mais de 6 a 7 semanas desenvolvem eritema na mucosa depois de 1 a 3 semanas, seguido de mucosite ulcerativa em 3 a 5 semanas. As lesões aumentam em gravidade com a dose usada, e podem levar de 3 a 10 semanas para melhorar, dependendo da extensão e gravidade.

A febre pode estar relacionada à presença de infecção, ou pode ser devida a neutropenia febril após a quimioterapia. Qualquer paciente com temperatura atualmente mensurável $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F), ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) por 1 hora, deve ser avaliado rapidamente para neutropenia febril, com hemoculturas, para que antibióticos possam ser administrados prontamente. A ulceração macroscópica da mucosa oral pode servir como porta de entrada para flora do hospedeiro na corrente sanguínea.

Lesões complicadas por infecção viral ou fúngica secundária podem ser observadas, algumas vezes em lugares não usuais para mucosite, como mucosa queratinizada (palato duro, gengiva, língua dorsal), e podem demorar para cicatrizar. A infecção viral, geralmente pelo vírus do herpes simples (HSV), que se manifesta como ulceração vesicular é mais comum em pacientes altamente imunocomprometidos, como pacientes submetidos a TCTH.[22] Infecção fúngica secundária, geralmente causada por *Candida albicans*, mas também por outras espécies de *Candida* (*C. glabrata* e *C. tropicalis*), é comum em pacientes que recebem irradiação na cabeça e pescoço, especialmente aqueles com comprometimento salivar significativo.[23] A forma pseudomembranosa branca de candidíase oral é facilmente diagnosticada clinicamente. A candidíase eritematosa (atrófica) pode se apresentar como várias lesões atróficas avermelhadas no palato, em áreas irregulares de perda de papilas filiformes no dorso da língua ou como pontos avermelhados em áreas da mucosa bucal.

Critérios de diagnóstico

Critérios de terminologia comum do National Cancer Institute para eventos adversos versão 4.03:[21]

1. Assintomático ou sintomas leves; a intervenção não é indicada
2. Dor moderada, não interferindo na ingestão oral
3. Dor intensa, interferindo na ingestão oral
4. Consequências com risco de vida; a intervenção urgente é indicada
5. Óbito.

Investigações laboratoriais

Para a maioria dos pacientes, nenhuma investigação específica é necessária. Quando as manifestações sugerem neutropenia febril, um hemograma completo com diferencial e hemoculturas devem ser

pedidos. As contagens de leucócitos e neutrófilos (ANC) devem ser interpretadas no contexto de qualquer malignidade associada. Contudo, a presença de ANC <500 células/microlitro, ou uma ANC <1000 células/microlitro com uma ANC prevista <500 células/microlitro e febre sugere neutropenia febril. Se as lesões orais forem atípicas ou estiverem presentes em lugares incomuns (por exemplo, mucosa queratinizada como a gengiva), ou persistirem por mais tempo que o esperado, investigações adicionais talvez sejam apropriadas para descartar diagnósticos alternativos ou comorbidades. A candidíase pseudomembranosa pode ser confirmada com exame microscópico de amostras de esfregaço superficial. Contudo, na candidíase eritematosa, há poucas hifas, e testes adicionais com cultura talvez sejam necessários. Cultura viral ou reação em cadeia da polimerase do fluido lesional pode confirmar infecção por HSV; a reação em cadeia da polimerase tem sensibilidade maior que a cultura viral, mas pode não estar disponível em alguns lugares.[24]

Fatores de risco

Fortes

esquemas de quimioterapia intensiva

- Alguns medicamentos de quimioterapia estão associados a quadros mais graves de mucosite que outros.[2] Fluoruracila é um medicamento particularmente mucotóxico. Os esquemas que envolvem dosagem em bolus de fluoruracila causam mais mucosite que os esquemas que envolvem infusão por períodos maiores. Os esquemas de quimioterapia de alta dose que envolvem docetaxel, doxorubicina e ciclofosfamida (por exemplo, TAC) para câncer de mama estão associados a um risco maior de mucosite oral. Os pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) e que estão recebendo irradiação corporal total também correm risco significativo.[3]

radioterapia na cavidade oral

- A mucosite induzida por radiação normalmente fica limitada à área incluída no campo de radiação. Portanto, a mucosite oral é mais comum entre pacientes com uma malignidade primária que envolve a cavidade oral ou orofaringe, em comparação com aqueles com malignidade primária em outros locais da cabeça e do pescoço.[5] 1[C]Evidence A gravidade da mucosite induzida por radiação depende da dosagem e do programa. A maioria dos pacientes que recebe mais de 5000 cGy de radiação desenvolve mucosite ulcerativa, e essa condição é mais comum em pacientes que recebem calendários de fracionamento alterados que naqueles que recebem radioterapia convencional.[5] 2[C]Evidence

quimiorradiação

- Os pacientes que recebem quimioterapia junto com radioterapia de cabeça e pescoço têm maior predisposição de desenvolver mucosite oral que aqueles que não recebem.[5] 3[C]Evidence

Fracos

polimorfismos genéticos em enzimas metabólicas do medicamento

- Polimorfismos em genes de moléculas envolvidas no metabolismo de agentes de quimioterapia podem afetar o risco de mucosite secundária a esses agentes. Por exemplo, uma mutação na di-hidropirimidina desidrogenase, que metaboliza o fluoruracila, resulta em aumento da mucosite secundária a esse medicamento.[8]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem esquemas de quimioterapia intensiva, radioterapia na cavidade oral e quimiorradiação para câncer oral.[2] [5]

eritema ou ulceração da mucosa oral (comum)

- As alterações da mucosa oral variam de eritema a ulceração irregular ou confluenta (geralmente com exsudatos pseudomembranosos superficiais) e necrose manifesta.
- Lesões são mais comuns em mucosa não queratinizada.
- A gravidade e a extensão do envolvimento da mucosa estão associados a aumento da dor e a incapacidade de se alimentar ou ingerir fluidos normalmente.
- A infecção por *Candida* que se manifesta como uma candidíase pseudomembranosa aguda (candidíase bucal) ou candidíase eritematosa (atrófica) e a infecção por vírus do herpes simples que se manifesta como ulceração vesicular podem coexistir em pacientes com mucosite oral. Nesses casos, lesões podem ser observadas em lugares não usuais para mucosite, como mucosa queratinizada (palato duro, gengiva, língua dorsal), e podem demorar para cicatrizar.
- [Fig-1]

[Fig-2]

dor oral (comum)

- A intensidade da dor está associada à mucosite grave, e é mais intensa quando há ulceração. A dor influencia a habilidade do paciente de comer e beber adequadamente.

Outros fatores de diagnóstico

comprometimento alimentar (comum)

- A capacidade de manter alimentação e hidratação oral normais é influenciada pela gravidade da mucosite. É importante determinar a presença e a extensão do comprometimento (por exemplo, se o paciente pode comer uma dieta normal, comer e engolir uma dieta modificada ou se é incapaz de comer ou beber adequadamente).

diarreia (comum)

- Pode ser a primeira manifestação em pacientes com mucosite gastrointestinal associada.

xerostomia (comum)

- Consequência da disfunção salivar em pacientes que recebem radioterapia para a área da cabeça e do pescoço.

febre (incomum)

- A febre pode estar relacionada à presença de infecção, ou pode ser devida a neutropenia febril após a quimioterapia. Qualquer paciente com temperatura atualmente mensurável $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F), ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) por 1 hora, deve ser avaliado rapidamente para neutropenia febril, com hemoculturas, para que antibióticos possam ser administrados prontamente. A ulceração

macroscópica da mucosa oral pode servir como porta de entrada para flora do hospedeiro na corrente sanguínea.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
diagnóstico clínico <ul style="list-style-type: none"> Geralmente, não é necessário realizar exames 	características da mucosite oral

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
hemograma completo e diferencial <ul style="list-style-type: none"> Deve ser pedido imediatamente para qualquer paciente com suspeita de neutropenia febril (temperatura atual $>38.3^{\circ}\text{C}$ [101°F], ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [100.4°F] por 1 hora). As contagens de leucócitos e neutrófilos (ANC) devem ser interpretadas no contexto de qualquer malignidade associada. Contudo, na presença de febre, uma ANC de <500 células/microlitro, ou uma ANC de <1000 células/microlitro com uma ANC prevista de <500 células/microlitro, sugere neutropenia febril. 	variável; pode evidenciar leucocitose e/ou neutropenia
hemoculturas <ul style="list-style-type: none"> Devem ser obtidas de qualquer paciente com suspeita de neutropenia febril (isto é, com temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$ [101°F], ou $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [100.4°F] por 1 hora, uma ANC <500 células/microlitro, ou uma ANC <1000 células/microlitro com uma ANC estimada de <500 células/microlitro). 	negativas ou podem revelar bacteremia/sepsse particularmente na presença de neutropenia
esfregaço superficial da lesão para microscopia <ul style="list-style-type: none"> Deve ser pedido se a infecção por Candida for considerada como um diagnóstico alternativo ou como uma infecção secundária. Na candidíase pseudomembranosa, as hifas de Candida são numerosas; na candidíase eritematosa, há poucas hifas, e podem ser necessários testes adicionais com cultura. A Candida albicans também pode ser um habitante normal da cavidade oral. Portanto, os resultados precisam ser interpretados de acordo com o número de unidades formadoras de colônia (UFCs) e levando em consideração o que for descoberto clinicamente. Também podem ser encontradas outras espécies de cândida (C glabrata e C tropicalis). 	variável; pode apresentar hifas de Candida
cultura fúngica <ul style="list-style-type: none"> Deve ser pedido se a infecção por Candida for considerada como um diagnóstico alternativo ou como uma infecção secundária. A C albicans também pode ser um habitante normal da cavidade oral. Portanto, os resultados da cultura fúngica precisam ser interpretados de acordo com o número de UFCs e levando em consideração o que for descoberto clinicamente. Também podem ser encontradas outras espécies de cândida (C glabrata e C tropicalis). 	variável; pode ser positivo para Candida

Exame	Resultado
cultura viral ou reação em cadeia da polimerase <ul style="list-style-type: none"> • Deve ser considerado caso haja suspeita de infecção por HSV. • A reação em cadeia da polimerase é mais sensível que a cultura viral, mas pode não estar disponível em alguns lugares.[24] 	variável; pode ser positiva para infecção por vírus do herpes simples (HSV)

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Candidíase oral	<ul style="list-style-type: none"> • A candidíase oral pseudomembranosa surge na forma de placas aderentes brancas na mucosa oral que podem ser removidas com pressão, revelando uma mucosa inflamada. • A candidíase oral eritematosa aparece como áreas vermelhas de inflamação na mucosa oral que podem causar dor leve e queimação, e mimetizar mucosite leve (não ulcerada). 	<ul style="list-style-type: none"> • O esfregaço superficial da lesão para cultura microscópica e/ou fúngica é positivo. • Infecção fúngica secundária, geralmente causada por <i>C albicans</i>, mas também por outras espécies de <i>cândida</i> (<i>C glabrata</i> e <i>C tropicalis</i>), é comum em pacientes que recebem irradiação na cabeça e pescoço, especialmente aqueles com comprometimento salivar significativo.[23] Contudo, deve-se observar que um esfregaço ou uma cultura fúngica positivos não descartam uma mucosite oral, pois a infecção por <i>Candida</i> pode coexistir com a mucosite oral.
Infecção pelo vírus do herpes simples	<ul style="list-style-type: none"> • Lesões recorrentes causadas pelo vírus do herpes simples (HSV) geralmente aparecem no lábio externo como "aftas", mas podem aparecer intraoralmente, em especial em pacientes submetidos a terapias mieloablativas (por exemplo, transplante de células-tronco hematopoéticas [TCTH]). • O HSV intraoral começa como vesículas múltiplas de 1 a 3 mm que causam úlceras maculares, mais comumente observadas na mucosa queratinizada como a do palato duro e da gengiva. 	<ul style="list-style-type: none"> • A cultura viral ou reação em cadeia da polimerase de lesões vesiculares será positiva para infecção por HSV. • Contudo, deve-se observar que uma cultura viral positiva não exclui mucosite oral, pois a reativação da infecção por HSV pode coexistir com mucosite oral.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença do enxerto contra o hospedeiro	<ul style="list-style-type: none"> • A doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECH) classicamente ataca pele, fígado e trato gastrointestinal; a DECH crônica pode envolver quase qualquer órgão. • Normalmente apresenta um exantema maculopapular eritematoso, com prurido intenso; a DECH oral isolada é incomum. 	<ul style="list-style-type: none"> • Testes de função hepática podem mostrar transaminases, fosfatase alcalina e/ou bilirrubina elevadas. • Em DECH oral isolada, a biópsia da mucosa revela características patognomônicas (apoptose na base das camadas epidérmicas; infiltração linfocítica perivascular na derme).

Critérios de diagnóstico

Critérios de terminologia comum do National Cancer Institute para eventos adversos versão 4.03[21]

1. Assintomático ou sintomas leves; a intervenção não é indicada
2. Dor moderada, não interferindo na ingestão oral
3. Dor intensa, interferindo na ingestão oral
4. Consequências com risco de vida; a intervenção urgente é indicada
5. Óbito.

Abordagem passo a passo do tratamento

O manejo da mucosite oral estabelecida é, em grande parte, paliativo, com controle de dor como o objetivo primário. Estratégias preventivas devem ser investigadas durante a quimioterapia e/ou radioterapia subsequente para reduzir a incidência e gravidade de ocorrências posteriores. As recomendações e sugestões de manejo a seguir são em grande parte derivadas de diretrizes baseadas em evidências publicadas pela Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO).^[9]

Cuidados orais

Protocolos de cuidados orais devem ser iniciados em todos os pacientes.^[15] Estes devem incluir higiene bucal normal, como escovação com escova de dentes macia e o uso de fio dental, e evitar a traumatização de tecidos orais. Irrigação profissional e desbridamento da superfície dos dentes, com limpeza atraumática da mucosa oral, talvez sejam apropriados. A lubrificação oral pode ser aprimorada com o uso de enxaguatório bucal simples consistindo em meia colher de chá de bicarbonato de sódio em um copo com água morna diversas vezes por dia. Outros lubrificantes, como soluções de hidroxietilcelulose, também podem ser considerados.

Controle da dor

Para pacientes com mucosite leve a moderada, analgésicos orais simples (por exemplo, paracetamol ou ibuprofeno) e o uso tópico de lidocaína gel ou enxaguatório podem ser adequados para controle da dor. Outros agentes tópicos que podem reduzir a dor incluem enxaguante bucal com morfina ou doxepina. Essas formulações talvez precisem ser manipuladas por um farmacêutico.^{[25] [26]}

Para mucosite ulcerativa grave, analgésicos opioides sistêmicos costumam ser necessários para que se consiga controle adequado da dor. Os agentes incluem tramadol, oxicodona ou morfina. Fentanila transdérmica demonstrou ser útil para dor da mucosite oral em pacientes que recebem quimioterapia em dose alta ou convencional. Em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), a analgesia com morfina controlada pelo paciente é recomendada porque resulta na diminuição do uso de opioides por hora e menor duração da dor.^[25]

Medidas preventivas durante terapia contra câncer

As medidas preventivas devem ser iniciadas em pacientes submetidos a TCTH que recebem altas doses de medicamentos mucotóxicos como a fluoruracila, e se estiverem recebendo radioterapia para cavidade oral.

O fator 1 de crescimento recombinante de ceratinócitos humanos (palifermina) pode ser usado para reduzir a incidência e a duração de mucosite oral grave em pacientes com malignidades hematológicas que estão recebendo terapias mielotóxicas que precisam de suporte hematopoiético.^[11] É administrado por 3 dias consecutivos antes e 3 dias após a quimioterapia. Uso recomendado para pacientes com malignidades hematológicas que recebem alta dosagem de quimioterapia e irradiação corporal total (ICT) para transplante de células-tronco (TCT) autólogo.^[27] Pode ser considerado em pacientes submetidos a transplantes alogênicos.^[16] Há dados insuficientes sobre o uso quando nenhuma ICT é fornecida, em cenários que não sejam de TCT, ou para tumores sólidos.^[16] O fator de crescimento de ceratinócitos pode ser benéfico na prevenção da mucosite oral em pacientes adultos que recebem radioterapia na cabeça e pescoço, juntamente com cisplatina ou fluorouracila, e em pacientes adultos que recebem quimioterapia isolada para cânceres sólidos e hematológicos.^[28] No entanto, a palifermina não foi

aprovada para essas indicações nos EUA pela Food and Drug Administration, enquanto a autorização para comercialização na UE foi suspensa por razões comerciais.

O uso de lascas de gelo e/ou água gelada na boca antes, durante e imediatamente após a infusão de quimioterapia é recomendado em pacientes que recebem melfalano em dose alta como parte de um esquema mieloablativo para malignidades hematológicas, e em pacientes que recebem doses de fluoruracila em bolus.[10] [29]

Em pacientes com restaurações dentárias de metal, o uso de dispositivos como protetor odontológico, rolo de algodão ou cera para separar o metal da mucosa pode prevenir a mucosite adjacente provocada por dispersão reflexiva de radiação.[16]

Os pacientes que recebem altas doses de quimioterapia ou quimiorradiação antes de TCTH e que recebem radioterapia de cabeça e pescoço sem quimioterapia concomitante podem se beneficiar de laserterapia de baixa potência para reduzir a gravidade de mucosite oral.[17] O mecanismo de ação não é bem compreendido, mas acredita-se que consista em cicatrização e um efeito anti-inflamatório.[18] [19] O uso de laserterapia de baixa potência não está disponível em muitos centros.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial		(resumo)
pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas: medidas preventivas		
	1a	palifermina
	adjunto	lascas de gelo durante a infusão da quimioterapia
	adjunto	laserterapia de baixa potência
pacientes que recebem fluoruracila em bolus: medidas preventivas		
	1a	lascas de gelo durante a infusão da quimioterapia
pacientes que recebem radioterapia na cavidade oral: medidas preventivas		
	1a	medidas protetoras contra radiação
Agudo		(resumo)
mucosite ativa		
	1a	cuidados orais

Agudo (resumo)	
mais	analgésico ou anestésico tópico

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas: medidas preventivas

1a palifermina

Opções primárias

» **palifermina**: 60 microgramas/kg por via intravenosa uma vez ao dia por 3 dias consecutivos antes e 3 dias após a quimioterapia

» O fator 1 de crescimento recombinante de ceratinócitos humanos (palifermina) pode ser usado para reduzir a incidência e a duração de mucosite oral grave em pacientes com malignidades hematológicas que estão recebendo terapias mielotóxicas que precisam de suporte hematopoiético.[11]

» Administrado por 3 dias consecutivos antes e 3 dias após a quimioterapia.[25] [30]

» Uso recomendado para pacientes com malignidades hematológicas que recebem alta dosagem de quimioterapia e irradiação corporal total (ICT) para transplante de células-tronco (TCT) autólogo.[27] Pode ser considerado em pacientes submetidos a transplantes alogênicos.[16] Há dados insuficientes sobre o uso quando nenhuma ICT é fornecida: em cenários que não sejam de TCT, ou para tumores sólidos.[16]

adjunto **lascas de gelo durante a infusão da quimioterapia**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Colocar lascas de gelo e/ou água gelada na boca antes, durante e imediatamente após a infusão da quimioterapia é recomendado em pacientes que recebem melfalano em dose alta como parte de um esquema mieloablativo.[10] [29]

adjunto **laserterapia de baixa potência**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Inicial

» Os pacientes que recebem altas doses de quimioterapia ou quimiorradiação antes de transplante de células-tronco hematopoéticas e que recebem radioterapia de cabeça e pescoço sem quimioterapia concomitante podem se beneficiar de laserterapia de baixa potência para reduzir a gravidade de mucosite oral.[17] O mecanismo de ação não é bem compreendido, mas acredita-se que consista em cicatrização e efeitos anti-inflamatórios.[18] [19] O uso de laserterapia de baixa potência não está disponível em muitos centros.

pacientes que recebem fluoruracila em bolus: medidas preventivas

1a lascas de gelo durante a infusão da quimioterapia

» Colocar lascas de gelo e/ou água gelada na boca antes, durante e imediatamente após a infusão da quimioterapia é recomendado em pacientes que recebem esses agentes.[10] [29]

pacientes que recebem radioterapia na cavidade oral: medidas preventivas

1a medidas protetoras contra radiação

» Em pacientes com restaurações dentárias de metal, o uso de dispositivos como protetor odontológico, rolo de algodão ou cera para separar o metal da mucosa pode prevenir a mucosite adjacente provocada por dispersão reflexiva de radiação.[16]

Agudo

mucosite ativa

1a cuidados orais

» Protocolos de cuidados orais devem ser iniciados em todos os pacientes.[15] Estes devem incluir higiene bucal normal, como escovação com escova de dentes macia e o uso de fio dental, e evitar a traumatização de tecidos orais. Irrigação profissional e desbridamento da superfície dos dentes, com limpeza atraumática da mucosa oral, talvez sejam apropriados.

» A lubrificação oral pode ser aprimorada com o uso de enxaguatório bucal simples consistindo em meia colher de chá de bicarbonato de sódio em um copo com água morna diversas vezes por dia. Outros lubrificantes, como soluções

Agudo**mais**

de hidroxietilcelulose, também podem ser considerados.

analgésico ou anestésico tópico

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **paracetamol**: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

OU

» **ibuprofeno**: 300-400 mg por via oral a cada 6-8 horas quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

OU

» **lidocaína tópica**: (solução viscosa a 2%) 15 mL a cada 3 horas quando necessário (bochechar e cuspir), máximo de 8 doses/dia

Opções secundárias

» **tramadol**: 50 mg por via oral (liberação imediata) a cada 4-6 horas quando necessário, máximo de 400 mg/dia

OU

» **oxicodona**: 10 mg por via oral (liberação controlada) a cada 12 horas quando necessário

OU

» **sulfato de morfina**: 2.5 a 10 mg por via intravenosa a cada 2-6 horas quando necessário

OU

» **fentanila transdérmica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Analgésicos orais simples como o paracetamol e o ibuprofeno podem ser administrados para aliviar a dor.

» Lidocaína gel de uso tópico ou enxaguatórios contendo lidocaína podem ser efetivos como agentes anestésicos.

Agudo

» Outros agentes tópicos que podem reduzir a dor incluem enxaguante bucal com morfina ou doxepina. Essas formulações talvez precisem ser manipuladas por um farmacêutico.[25] [26]

» Para mucosite ulcerativa grave, analgésicos opioides podem ser necessários para que se consiga adequado controle da dor. Os agentes incluem tramadol, oxycodona ou morfina. Fentanila transdérmica demonstrou ser útil para dor da mucosite oral em pacientes que recebem quimioterapia em dose alta ou convencional. Em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas, a analgesia com morfina controlada pelo paciente demonstrou resultados na diminuição do uso de opioides por hora e menor duração da dor.[25]

Novidades

Terapias tópicas

Diversos enxaguatórios ou sprays orais foram desenvolvidos e comercializados como dispositivos médicos.[31] Eles incluem enxaguatórios bucais eletrolíticos supersaturados de cálcio/fosfato e diversos agentes tópicos que visam reduzir a dor cobrindo as ulcerações orais. Até o momento desta atualização, nenhum desses agentes havia sido recomendado nas diretrizes da Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) em virtude da insuficiência de evidências.[9] [25] Estudos adicionais estão em andamento. Existe um estudo que dá suporte ao uso profilático do enxágue bucal com dexametasona para estomatite secundária a everolimo.[32] Diversos outros agentes também estão em desenvolvimento clínico, muitos dos quais têm um efeito anti-inflamatório.

Recomendações

Monitoramento

Não existem recomendações oficiais para monitoramento. Os pacientes com mucosite oral devem permanecer sob observação estrita do oncologista responsável pelo tratamento, com acompanhamento regular incluindo monitoramento da contagem leucocitária. Um especialista oral deve ser consultado se necessário. O uso de ferramentas validadas (por exemplo, o Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck Cancer; OMWQ-HN) para avaliar regularmente a dor oral e a saúde da cavidade oral pode ser benéfico. A capacidade do paciente de se alimentar e hidratar adequadamente deve ser avaliada, e suporte nutricional dado se necessário.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser orientados a manter a higiene oral diariamente, incluindo escovação com escova de dentes macia e o uso de fio dental, tomando cuidado para evitar a traumatização de tecidos orais. Eles devem ser instruídos a fazer uso de medicamentos prescritos para dor para controle dos sintomas e sobre como manter a nutrição adequada, evitando alimentos duros ou pontiagudos que possam causar trauma em tecidos orais.^[15] Talvez, o uso de dentaduras removíveis tenha que ser limitado durante os períodos de mucosite grave para evitar trauma às ulcerações orais.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
candidíase oral	curto prazo	média
<p>A infecção coexistente por <i>Candida</i> pode acontecer e é mais comum em pacientes que recebem irradiação na cabeça e pescoço, especialmente aqueles com comprometimento salivar significativo.^[23] As lesões podem ser observadas em lugares não usuais para mucosite, como mucosa queratinizada (palato duro, gengiva, língua dorsal), e podem demorar para cicatrizar.</p> <p>O diagnóstico pode ser feito com aparência clínica com esfregaço para cultura microscópica e/ou fúngica.</p> <p>O tratamento com agentes antifúngicos é necessário.</p>		
infecção oral pelo vírus do herpes simples	curto prazo	média
<p>A reativação coexistente de infecção pelo vírus do herpes simples (HSV) pode ocorrer, apresentando-se como ulceração vesicular em lugares não usuais para mucosite, como a mucosa queratinizada (palato duro, gengiva, língua dorsal), e pode demorar para cicatrizar. A infecção por HSV é mais comum em pacientes extremamente imunocomprometidos, como aqueles submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas.^[22]</p> <p>Cultura viral ou reação em cadeia da polimerase do fluido lesional pode confirmar infecção por HSV; a reação em cadeia da polimerase tem sensibilidade maior que a cultura viral, mas pode não estar disponível em alguns lugares.^[24]</p> <p>O tratamento com antivirais sistêmicos é necessário.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
desidratação ou desnutrição	curto prazo	média
<p>A capacidade de manter alimentação e hidratação oral normais é influenciada pela gravidade da mucosite. É importante determinar a presença e a extensão do comprometimento (por exemplo, se o paciente pode comer uma dieta normal, comer e engolir uma dieta modificada ou se é incapaz de comer ou beber adequadamente).</p> <p>A alimentação parenteral ou alimentação por um tubo de gastrostomia pode ser necessária.</p>		
bacteremia/seps	curto prazo	baixa
<p>As lesões ulcerativas da mucosite oral podem servir como porta de entrada para flora hospedeira na corrente sanguínea. Esta é uma preocupação maior em pacientes extremamente imunossuprimidos (por exemplo, pacientes de transplante de células-tronco hematopoéticas), especialmente se neutropênicos.</p> <p>Hemoculturas para organismos bacterianos ou fúngicos são necessárias para confirmar etiologia e sensibilidades medicamentosas, embora estas possam ser negativas. O tratamento é feito com terapêutica antimicrobiana empírica ou personalizada e cuidados de suporte. A consulta com um médico especialista em doenças infecciosas pode ser necessária.</p>		

Prognóstico

Na maioria dos casos, as lesões da mucosite oral cicatrizarão eventualmente, mas o tempo de cicatrização depende da natureza e da duração do tratamento oncológico, e pode aumentar com a complicação das condições (por exemplo, infecção por *Candida*). Como regra geral, lesões maiores e mais extensas levarão mais tempo para cicatrizar.

A mucosite oral induzida por quimioterapia normalmente cicatriza de 2 a 4 semanas após o final da quimioterapia, mas muitas vezes ocorre novamente em cada ciclo subsequente de quimioterapia. As lesões podem demorar mais para melhorar em pacientes que recebem quimioterapia em alta dose antes de transplante de células-tronco hematopoéticas; nesses pacientes, a resolução da mucosite geralmente coincide com a recuperação da contagem de neutrófilos (embora essa relação temporal talvez não seja a causa).

A mucosite oral induzida por radioterapia aumenta progressivamente em gravidade com a dose da radioterapia e então começa a cicatrizar. Dependendo da extensão das lesões, a cicatrização completa pode ocorrer em 3 a 10 semanas após o final do programa de radioterapia.

Diretrizes de tratamento

Europa

Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2015

Internacional

MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy

Publicado por: Multinational Association of Supportive Care in Cancer; International Society of Oral Oncology

Última publicação em:
2014

América do Norte

Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation

Publicado por: Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO)

Última publicação em:
2015

Nível de evidência

1. Risco de mucosite: existem evidências de baixa qualidade de que a mucosite oral é mais comum entre pacientes com uma malignidade primária que envolve a cavidade oral ou orofaringe, em comparação com a malignidade primária em outros locais da cabeça e do pescoço (razão de chances = 44.5, intervalo de confiança [IC] de 95% 5.2 a >100; $P < 0.001$).^[5]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

2. Risco de mucosite: existem evidências de baixa qualidade de que a mucosite ulcerativa é mais comum em pacientes que recebem programações de fracionamento alteradas que naqueles que recebem radioterapia convencional (razão de chances = 6.3, intervalo de confiança [IC] de 95% 1.1 a 35.1; $P = 0.03$).^[5]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

3. Risco de mucosite: existem evidências de baixa qualidade de que pacientes que recebem quimiorradioterapia para neoplasias da cabeça e pescoço têm significativamente maior predisposição a desenvolver mucosite oral que aqueles que recebem apenas radioterapia (razão de chances = 7.8, intervalo de confiança [IC] de 95% 1.5 a 41.6; $P = 0.02$).^[5]

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

Artigos principais

- Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;21:3233-3241.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120:1453-1461. [Texto completo](#)

Referências

1. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014;58:341-349.
2. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD, et al. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer*. 2006;14:505-515.
3. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*. 2007;15:491-496.
4. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006;106:329-336. [Texto completo](#)
5. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer*. 2008;113:2704-2713.
6. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;21:3233-3241.
7. Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis*. 2010;16:597-600.
8. Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, et al. High prevalence of the IVS14 + 1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene of patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity. *Pharmacogenetics*. 2002;12:555-558.
9. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120:1453-1461. [Texto completo](#)
10. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2013;21:327-332.
11. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004;351:2590-2598. [Texto completo](#)

12. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, et al. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer*. 2001;37:2056-2063.
13. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dentist*. 1998;18:189-193.
14. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, et al. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994;30B:93-97.
15. McGuire DB, Fulton JS, Park J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3165-3177.
16. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol*. 2009;27:127-145. [Texto completo](#)
17. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:333-341.
18. Lopes NN, Plapler H, Chavantes MC, et al. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters: evaluation of two low-intensity laser protocols. *Support Care Cancer*. 2009;17:1409-1415.
19. Lopes NN, Plapler H, Lalla RV, et al. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Lasers Surg Med*. 2010;42:546-552.
20. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3179-3189.
21. U.S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). June 2010. <http://www.ctep.cancer.gov> (last accessed 10 November 2016). [Texto completo](#)
22. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001:392-421. [Texto completo](#)
23. Soysa NS, Samaranayake LP, Ellopola AN. Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncol*. 2004;40:971-978.
24. Wald A, Huang ML, Carrell D, et al. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis*. 2003;188:1345-1351.

25. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3191-3207.
26. Leenstra JL, Miller RC, Qin R, et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]). *J Clin Oncol*. 2014;32:1571-1577.
27. Raber-Durlacher JE, von Bültzingslöwen I, Logan RM, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:343-355.
28. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: cytokines and growth factors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 28;11:CD011990.
29. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD011552. [Texto completo](#)
30. Spielberger R, Emmanouilides C, Stiff P, et al. Use of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF) can reduce severe oral mucositis in patients (pts) with hematologic malignancies undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (auto-PBPCT) after radiation-based conditioning - results of a phase 3 trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:abstr 3642.
31. Lalla RV, Peterson DE. Treatment of mucositis, including new medications. *Cancer J*. 2006;12:348-354.
32. Rugo H, Seneviratne L, Beck J, et al. Prevention of everolimus/exemestane (EVE/EXE) stomatitis in postmenopausal (PM) women with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) using a dexamethasone-based mouthwash (MW): results of the SWISH trial. 2016 ASCO Annual Meeting;abstract 525. *J Clin Oncol*. 2016;34:525. [Texto completo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Mucosite: língua dorsolateral

Do acervo de aulas de Rajesh V. Lalla, DDS, PhD, CCRP, DABOM; usado com permissão



Figura 2: Mucosite: mucosa "bucal"

Do acervo de aulas de Rajesh V. Lalla, DDS, PhD, CCRP, DABOM; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	Numerais de 5 dígitos
	Numerais de 4 dígitos
	Numerais < 1

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Jun 29, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Rajesh V. Lalla, DDS, PhD, DABOM

Associate Professor

Associate Dean for Research, Section of Oral Medicine, University of Connecticut School of Dental Medicine, Farmington, CT

DIVULGAÇÕES: RVL serves as a consultant for Galera Therapeutics, Ingalfarma, Mundipharma and Sucampo Pharma, and has received research funding from Onxeo, Sucampo Pharma, Galera Therapeutics and Novartis.

// Colegas revisores:

Michael Brennan, DDS, MHS

Associate Chairman and Oral Medicine Residency Director

Department of Oral Medicine, Carolinas Medical Center, Charlotte, NC

DIVULGAÇÕES: MB is an author of a reference cited in this monograph. MB is part of the Mucositis Study Group of MASCC/ISOO, and participated in the review of mucositis.

Maria Michelagnoli, MB ChB, MD, FRCPCH

Consultant Pediatric and Adolescent Oncologist

University College London Hospitals, London, UK

DIVULGAÇÕES: MM declares that she has no competing interests.