



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL POLYDORO ERNANI DE SANTIAGO
RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL INTEGRADA EM SAÚDE

ISADORA BUFFON COSTA

**MANEJO DA MUCOSITE HIPOFARÍNGEA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
QUIMIORRADIOTERAPIA NA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO E SEU
IMPACTO NA DEGLUTIÇÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

FLORIANÓPOLIS

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

ISADORA BUFFON COSTA

**MANEJO DA MUCOSITE HIPOFARÍNGEA EM PACIENTES SUBMETIDOS A
QUIMIORRADIOTERAPIA NA REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO E SEU
IMPACTO NA DEGLUTIÇÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA**

**Trabalho apresentado na disciplina de
Metodologia Científica do Programa de
Residência Multiprofissional em Saúde.
Orientadora: Prof^a. Dr^a Liliane Janete Grando**

FLORIANÓPOLIS

2022

Manejo da mucosite hipofaríngea em pacientes submetidos a quimiorradioterapia na região de cabeça e pescoço e seu impacto na deglutição: Uma revisão integrativa da literatura

Management of hypopharyngeal mucositis in patients undergoing chemoradiotherapy in the head and neck region and its impact on swallowing: An integrative literature review

Isadora Buffon Costa¹, Karin Berria Tomazelli², Liliane Janete Grando³, Alyne Simões Gonçalves⁴, José Tavares de Melo Júnior⁵, Claudia Tiemi Mituuti⁶

1 - Fonoaudióloga, residente da residência integrada multiprofissional em saúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

2- Cirurgiã-dentista, doutoranda do programa de pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

3- Cirurgiã-dentista, Professora titular do Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

4 - Cirurgiã-dentista, Departamento de Biomateriais e Biologia Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo - FOU SP - São Paulo (SP), Brasil.

5 - Otorrinolaringologista, Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

6- Fonoaudióloga, Professora do Departamento de Fonoaudiologia, Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

Trabalho desenvolvido no Ambulatório de Estomatologia do Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.

Autor para correspondência: Isadora Buffon Costa

Endereço: Rua Professor Egídio Ferreira, 271.

Capoeiras Florianópolis/SC. Brasil. CEP: 88090-699

E-mail: Isadora.buffon@gmail.com

Conflito de Interesse: Não existe conflito de interesse por parte dos autores deste trabalho.

Isadora Buffon Costa: Discente responsável pela realização do trabalho.

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0206-9549>

RESUMO

Objetivo: Investigar o impacto da mucosite hipofaríngea quimiorradioinduzida na deglutição e no seu manejo, a partir de uma revisão integrativa de literatura.

Metodologia: Duas pesquisadoras foram responsáveis pela busca e seleção dos artigos, dentro das seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Scopus, Science Direct e Lilacs. Os termos de busca utilizados foram “Pharyngeal Mucositis”, “Radiotherapy” e “Esophagitis”, com auxílio do operador booleano (AND). A equação de busca utilizada foi: “Pharyngeal Mucositis” AND Radiotherapy AND Esophagitis. A seguinte questão central orientou o estudo: “Qual a forma de avaliação e manejo da mucosite hipofaríngea induzida pela radiação na região de cabeça e pescoço e seu impacto na deglutição?”.

Resultados: Foram identificados 75 estudos sendo que, 6 foram excluídos devido a duplicidade e 60 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de inclusão; os artigos restantes foram lidos na íntegra e 4 foram selecionados para fazerem parte da revisão integrativa da literatura. **Conclusão:** Apesar da escassa literatura e das poucas informações sobre os métodos de avaliação da mucosite hipofaríngea, os artigos apontam que independentemente da dose de radiação, a radioterapia na região cervical causa mucosite hipofaríngea. A mucosite hipofaríngea causa grande impacto na deglutição, resultando na necessidade de uso de via alternativa de alimentação. Além da ausência de informações quanto à avaliação e graduação da mucosite hipofaríngea, os estudos não discutem o tratamento direto ou a prevenção deste tipo de doença.

Descritores: Mucosite, Faringe, Câncer de Cabeça e Pescoço, Transtornos de Deglutição, Qualidade de vida, oral scamous cell carcinoma

ABSTRACT

Objective: To investigate the impact of chemoradiation-induced hypopharyngeal mucositis on swallowing and its management, based on an integrative literature review. **Methodology:** Two researchers were responsible for the search and selection of articles, within the following databases: PubMed, Embase, Scopus, Science Direct, and Lilacs. The search terms used were "Pharyngeal Mucositis", "Radiotherapy" and "Esophagitis", with the aid of the Boolean operator (AND). The search equation used was "Pharyngeal Mucositis" AND Radiotherapy AND Esophagitis. The following central question guided the study was the following: "What is the assessment and management of radiation-induced hypopharyngeal mucositis in the head and neck region and its impact on swallowing?" **Results:** 75 studies were identified, of which 6 were excluded due to duplicity and 60 were excluded for not meeting the inclusion criteria; the remaining articles were read in full and 4 were selected to be part of the integrative literature review. **Conclusion:** Despite the scarce literature and little information on methods for evaluating hypopharyngeal mucositis, the articles point out that, regardless of the radiation dose, radiotherapy in the cervical region causes hypopharyngeal mucositis. Hypopharyngeal mucositis causes a great impact on swallowing, resulting in the need to use an alternative feeding route. In addition to the lack of information regarding the assessment and grading of hypopharyngeal mucositis, the studies do not discuss the direct treatment or prevention of this type of disease.

Keywords: Mucositis, Pharynx, Head and Neck Cancer, Swallowing Disorders, Quality of life, oral squamous cell carcinoma.

INTRODUÇÃO

O crescimento autônomo, excessivo e desordenado de células malignas, que podem invadir tecidos e órgãos adjacentes, é chamado de câncer. O câncer de cabeça e pescoço abrange um grupo de tumores malignos com diferentes apresentações clínicas, que podem acometer lábios, cavidade oral (mucosa jugal, gengiva, palato duro, língua e assoalho de língua), faringe (orofaringe, nasofaringe e hipofaringe), laringe, cavidade nasal e tireoide¹.

Segundo dados do INCA, os cânceres de cavidade oral e laringe estão entre os dez tipos de câncer mais incidentes em homens no Brasil. O número de casos novos de câncer da cavidade oral esperados para o Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, será de 11.180 casos em homens e de 4.010 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 10,69 casos novos a cada 100 mil homens e 3,71 para cada 100 mil mulheres. Ao redor do mundo, mais de 830.000 pessoas são diagnosticadas com câncer de cabeça e pescoço e mais de 430.000 pacientes morrem a cada ano².

Pode-se definir o câncer como uma doença crônica multicausal, sendo relacionado a fatores genéticos e ambientais. O tabagismo e o etilismo são apontados como as principais causas do câncer de cabeça e pescoço. A continuidade no uso do tabaco após o início do tratamento aumenta os riscos de recidiva e do desenvolvimento de um segundo tumor. Aproximadamente 20 a 50% dos pacientes com câncer de boca mantêm o hábito de fumar mesmo após o fim do tratamento oncológico³. Outros fatores estão envolvidos na etiopatogenia do Câncer de Lábio, tais como a exposição ocupacional a agentes carcinogênicos externos como a luz ultravioleta. O aumento da incidência do câncer em base da

língua e amígdalas, se justifica pela alta prevalência de alguns subtipos oncogênicos de papilomavírus humano (HPV) na última década².

O tratamento para o câncer de cabeça e pescoço é complexo e pode ser multimodal, a depender do estadiamento da lesão. Dentre as opções de tratamento estão: a cirurgia para remoção do tumor, a radioterapia e a quimioterapia, dependendo da possibilidade em realizar a cirurgia, da localização do mesmo e da viabilidade de preservação das estruturas⁴.

A radioterapia (RDT) é bastante utilizada como tratamento adjuvante à cirurgia, e se utiliza de energia ionizante eletromagnética capaz de provocar efeitos químicos e biológicos que impedem a replicação de células neoplásicas, inibindo metástases e aumentando a sobrevida dos pacientes. Esse método de tratamento pode ser utilizado em combinação com a quimioterapia⁵.

Em decorrência do tratamento de RDT, os pacientes apresentam efeitos adversos que representam grande impacto na qualidade de vida. Dentre as reações encontradas estão: mucosite, hipossalivação/xerostomia, disfagia, reações cutâneas, entre outros. Os efeitos colaterais estão relacionados à dose total da RDT, dose diária, energia utilizada, volume de área irradiada, tipo de tecnologia e equipamentos utilizados na irradiação⁶.

A mucosite hipofaríngea induzida por radiação, caracteriza-se como um processo inflamatório, com áreas eritematosas e ulceradas, ocasionando dor intensa. Este tipo de mucosite limita as funções estomatognáticas básicas, como a mastigação e deglutição, aumentando o risco de desnutrição e desidratação, e impactando diretamente na qualidade de vida destes pacientes⁷.

Nota-se que um dos maiores incômodos da reação aguda da RDT é a odinofagia, ou seja, a dor para deglutir, decorrente do processo inflamatório

também na região hipofaríngea. A literatura é robusta em se tratando da avaliação e manejo da mucosite oral, porém, poucos estudos relatam o gerenciamento da mucosite hipofaríngea. O objetivo deste trabalho foi o de identificar a literatura disponível sobre o impacto e o manejo da mucosite hipofaríngea induzida por radiação na região de cabeça e pescoço, através de uma revisão integrativa de literatura.

OBJETIVO

Trata-se de revisão integrativa da literatura sobre o impacto e manejo da mucosite hipofaríngea induzida por radiação ionizante para o tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço. Tal método fornece uma compreensão mais abrangente do fenômeno estudado, permitindo a combinação de estudos experimentais e não experimentais⁸. Além disso, a revisão integrativa proporciona a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática⁹.

Esta revisão integrativa da literatura permitiu o aprofundamento dos conhecimentos acerca da Mucosite Hipofaríngea, tema pouco abordado na literatura nacional e internacional.

ESTRATÉGIA DE PESQUISA

A seguinte questão central orientou o estudo: "*Qual a forma de avaliação e manejo da mucosite hipofaríngea induzida por radiação na região de cabeça e pescoço e seu impacto na deglutição?*". Os critérios de inclusão foram: artigo original, disponível na íntegra, sem delimitação de ano, nos idiomas inglês, português ou espanhol, que abordassem os aspectos de avaliação e manejo da

mucosite hipofaríngea. Foram excluídos trabalhos duplicados, portarias, editoriais, artigos de opinião, bem como os documentos e resumos de seminários, congressos, cursos e aqueles não encontrados na íntegra.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

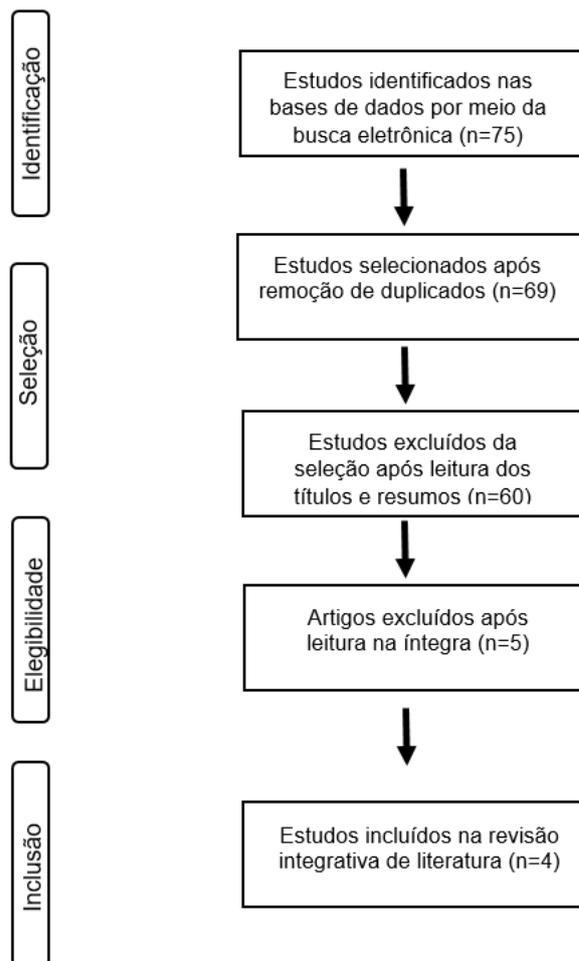
Duas pesquisadoras foram responsáveis pela busca e seleção dos artigos, dentro das seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Scopus, Science Direct e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Os termos de busca utilizados foram "*Pharyngeal Mucositis*", "*Radiotherapy*" e "*Esophagitis*", com auxílio do operador booleano (AND). A equação de busca utilizada foi: "*Pharyngeal Mucositis*" AND *Radiotherapy* AND *Esophagitis*. Os descritores utilizados para a busca foram selecionados a partir da busca no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no Mesh (*Medical Subject Headings*). Vale ressaltar que o termo "*Pharyngeal Mucositis*", por não apresentar literatura robusta a respeito, não está incluído no sistema de metadados médicos. Ainda que esta revisão tenha como objetivo a temática da Mucosite Orofaríngea, optou-se pela não inclusão deste termo, devido à alta concentração de trabalhos com foco apenas na mucosite oral, sem estudar a região faríngea.

Após a etapa de levantamento das publicações, foi realizada a leitura de títulos e resumos, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Em seguida, foi realizada a leitura dos artigos na íntegra, para definir e selecionar as publicações da revisão integrativa de literatura.

RESULTADOS

Foram identificados 75 artigos, dos quais 6 foram excluídos devido à duplicidade. Após análise dos títulos e resumos, 60 estudos foram excluídos por não seguirem os critérios de inclusão. Os artigos restantes foram lidos na íntegra e 4 foram selecionados para a revisão integrativa da literatura, conforme consta na figura 1:

Figura 1: Organograma de processo de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelas autoras. 2022.

Principais achados

Eldeeb *et al.* (2012)¹⁰ realizaram um estudo retrospectivo, com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento quimiorradioterápico em pacientes com carcinoma metastático oral de células escamosas em linfonodos cervicais, de origem primária desconhecida. Foram incluídos na pesquisa 40 pacientes, sendo 29 homens e 11 mulheres, com idade média de 55 anos no momento do diagnóstico. Destes pacientes, 10 deles nunca foram fumantes, 30 deles (75%) foram submetidos à cirurgia oncológica (20 pacientes), como forma inicial de tratamento. O estadiamento do câncer nos pacientes tratados com cirurgia foi: N1 (25%), N2 (60%) e N3 (15%).

Todos os pacientes do estudo receberam radiação convencional fracionada, com doses totais variando de 60-66 Gy para o leito tumoral, 54-60 Gy para o eixo faríngeo e 50 -54 Gy para áreas linfonodais tratadas profilaticamente. Os pacientes realizaram quimioterapia adjuvante com Cisplatina, administrada semanalmente, com uma dose de 40 mg/m². Depois do tratamento quimiorradioterápico, 6 pacientes foram submetidos a dissecação da região do pescoço, devido a identificação de tumores residuais.

Os efeitos teciduais agudos e crônicos destes tratamentos foram graduados de acordo com os critérios de toxicidade de radiação do Radiation Therapy Oncology Group e da European Organization for the Treatment of Cancer¹⁰. Os autores verificaram que a maioria dos pacientes (75%) desenvolveram mucosite oral grau 3; 30 pacientes desenvolveram esofagite grau 3. Dos 40 pacientes da amostra, 36 deles foram submetidos à gastrostomia percutânea antes de iniciar o tratamento; 34 deles saíram da via alternativa de alimentação 6 meses após o término do tratamento. Após o tratamento, 18

pacientes apresentaram estenose esofágica, necessitando de dilatação; 20 pacientes desenvolveram xerostomia grau 2; 1 paciente apresentou trismo. O estudo não apresentou dados sobre o método de avaliação e manejo da mucosite e esofagite manifestada nos pacientes¹⁰.

No segundo estudo, de Zimmermann *et al.* (2017)¹¹, os autores relatam o caso clínico de uma mulher de 31 anos, diagnosticada com um adenocarcinoma de pulmão (estágio T1 N3 M1). O objetivo do estudo foi investigar as ulcerações hipofaríngeas e esofágicas após RDT na espinha cervical, concomitante de quimioterapia com Crizotinibe.

O tratamento inicial desta paciente foi quimioterapia, com o uso de Carboplatina e Paclitaxel, e RDT com dose de 30Gy. Após 5 ciclos de quimioterapia, a paciente apresentou progressão das metástases hepáticas e ósseas, além de uma nova metástase cerebral. O tratamento foi alterado para Crizotinibe, porém foram identificadas metástases medulares e intramedulares em C4/5. A paciente realizou sessões de RDT nas regiões de C3 a C5 com 30Gy em 10 frações, concomitante com o uso de Crizotinibe¹¹.

Após 8 sessões de RDT, a paciente relatou aumento da disfagia, foi hospitalizada e iniciou nutrição parenteral exclusiva. Após duas semanas a paciente necessitou de uma gastrostomia percutânea. No exame de esofagoscopia, foi observada mucosite ulcerada profunda em hipofaringe e inflamação dos 3cm superiores do esôfago. A paciente voltou a se alimentar por via oral 3 semanas após a redução dos sintomas e a gastrostomia percutânea foi retirada após 6 semanas. O tratamento quimioterápico foi mudado para Ceritinibe. A paciente foi classificada com toxicidade faríngea em grau 4. O estudo não abordou métodos de manejo da mucosite em região faríngea e esofágica induzida

por radiação. O estudo concluiu que a interação entre a radioterapia e o uso de Crizotinibe aumenta os riscos de efeitos adversos, como a mucosite hipofaríngea e ulcerações esofágicas¹¹.

Num outro relato de caso, Brand *et al.* (2018)¹², descreveram os achados de um homem, 69 anos, diagnosticado com carcinoma de células escamosas na região de supraglote, invadindo as cartilagens tireóidea e híóidea, assim como a base da língua. O objetivo do estudo foi investigar os possíveis efeitos adversos com o uso do quimioterápico Pembrolizumab.

Para o tratamento do tumor, o paciente foi submetido a uma glossolaringectomia total, traqueostomia e linfadenectomia cervical. Além do procedimento cirúrgico, foram indicados 3 ciclos de quimioterapia com o uso de Cisplatina e RDT associada (66Gy). Após 6 meses do término da terapia adjuvante, o paciente apresentou múltiplos nódulos pulmonares iniciando, então, o uso de Pembrolizumab¹².

Antes de iniciar o 15º ciclo de terapia adjuvante o paciente relatou disfagia. Ao exame físico, foram observadas pequenas úlceras em cavidade oral, e foi indicado tratamento com sucralfato, associado ao uso de valaciclovir, devido a suspeita de infecção oportunista herpética. Após duas semanas, a paciente necessitou de internação hospitalar devido à disfagia progressiva e consequente perda de peso (6kg), referindo dificuldades para ingerir líquidos e sólidos devido às úlceras na região orofaríngea. Foi realizado exame físico, sendo observado úlceras eritematosas em cavidade oral e orofaringe. O paciente foi submetido a uma gastroscopia, que revelou severas ulcerações esofágicas. Foi realizada biópsia, mostrando esofagite ulcerada com tecido de granulação, sem presença de malignidade¹².

Após as inúmeras reações adversas, o uso do Pembrolizumab foi suspenso e foi iniciado o uso de metil-prednisolona voltado ao tratamento das lesões ulceradas, com melhora significativa dos sintomas. O tratamento foi substituído por prednisona oral associado a Pantoprazol, além do uso de lidocaína tópica. Após 3 meses foi realizada nova gastroscopia, sendo observada cicatrização incompleta da mucosa faringo-esofágica. Devido à disfagia, a paciente foi submetida à realização de gastrostomia¹².

Os autores concluíram que, mesmo sendo este o primeiro caso descrito de mucosite oral grau 4 com o uso de Pembrolizumab, é necessário um monitoramento por equipe multiprofissional. Já existem relatos na literatura de esofagite e gastrite associados ao uso de tal quimioterápico¹².

No último estudo, Rath *et al.* (2019)¹³ realizaram uma pesquisa de coorte prospectiva, com o objetivo de investigar a viabilidade e a toxicidade do uso de RDT pura fracionada, 6 frações por semana, em pacientes pós-operatórios de carcinoma oral de células escamosas. Foram incluídos na pesquisa 40 pacientes, com idade média de 44 anos, sendo 82,5% homens. Todos os pacientes foram estadiados de acordo com o *American Joint Committee on Cancer*, 23 pacientes (57,5%) apresentaram estadiamento T2, e 29 pacientes (72,5%) estadiamento N0. Dentre os pacientes incluídos na pesquisa, em 39 pacientes foi realizado dissecação unilateral de linfonodos cervicais, em 13 dissecação supra-homohioidea, em 26 dissecação radical e num paciente dissecação bilateral. Sete pacientes realizaram mandibulectomia marginal, 11 mandibulectomia segmentar, e 3 hemimandibulectomia¹³.

Os pacientes foram submetidos a uma dose total de 60 Gy, utilizando RDT conformada tridimensional. Todos os pacientes receberam aconselhamento

quanto à necessidade de melhora na higiene oral e de realizar profilaxia dental pré-tratamento. Durante o tratamento, os pacientes foram orientados a realizar bochechos com benzidamina, bicarbonato de sódio, gargarejos salinos e pastilhas orais de clotrimazol. Uma vez na semana eram orientados quanto à higiene oral, infecções fúngicas e estado nutricional, além de registrar e graduar a toxicidade aguda por radiação, seguindo o critério de toxicidade do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), verificando a mucosite oral, toxicidade da pele, odinofagia, disfagia, toxicidade laríngea e hematológica¹³.

Ao longo do tratamento radioterápico, 3 pacientes tiveram que interromper as sessões de RDT, 2 deles devido a mucosite orofaríngea grau 4 e um deles devido a toxicidade faríngea grau 3. Nas avaliações semanais, a mucosite orofaríngea grau 3 surgiu na terceira semana. O número de pacientes com grau 3 ou mais de toxicidade aumentou conforme a proximidade do término do tratamento. Ao final da quinta semana, 33 pacientes apresentaram mucosite orofaríngea grau 3 ou maior; a mucosite grau 4 foi observada em dois pacientes. A toxicidade faríngea e esofágica grau 3 foi diagnosticada em 10 pacientes. A toxicidade laríngea graus 2 e 3 de foi diagnosticada em 7 e 2 pacientes, respectivamente. Em relação a xerostomia, 35 pacientes tiveram tardiamente o grau 2 e 1 paciente o grau 3¹³.

O estudo citou que a média de perda de peso dos pacientes foi de 4Kg. Vinte e nove dos 40 pacientes necessitaram de uma via alternativa de alimentação, com tempo médio de permanência de 22 dias, a partir do início da RDT. Todos os pacientes retornaram para via oral segura aproximadamente 4 semanas após a conclusão da RDT¹³. A pesquisa não descreveu o método de

avaliação da mucosite orofaríngea e da toxicidade faringo-esofágica. Assim como, não relatou os tratamentos e o manejo da mucosite.

DISCUSSÃO

O objetivo desta revisão integrativa de literatura, foi o de investigar a temática da mucosite hipofaríngea em pacientes submetidos a quimiorradioterapia na região de cabeça e pescoço. A questão norteadora foi compreender as formas de avaliação e manejo desta mucosite, assim como, o impacto causado para a deglutição dos pacientes.

Keefe *et al.* (2007)¹⁴ recomendaram o uso do termo mucosite alimentar para descrever as injúrias causadas pelas terapias do câncer em todo o trato alimentar (da boca ao ânus) pelo fato de suas mucosas apresentarem muitas similaridades.

A mucosite oral induzida por radiação, é amplamente discutida na literatura. Sua patogênese se dá, inicialmente, pelo dano direto do DNA celular, seguido pelo dano tecidual da submucosa e camada basal do epitélio, que leva a inflamação e ulceração dos tecidos em casos mais severos. É uma condição comum e frequente nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a quimiorradioterapia, podendo ocorrer em até 100% deles, causando muita dor e desconforto em diferentes graus¹⁵.

Em contrapartida, a mucosite hipofaríngea induzida pela RDT é pouco estudada. Foram identificados apenas 4 estudos sobre este tema, nos quais os pacientes apresentaram carcinoma de células escamosas oral com metástase em linfonodos cervicais¹⁰, adenocarcinoma de pulmão¹¹, carcinoma laríngeo de células escamosas¹² e outro, também em cavidade oral¹³, e em todos os casos,

como forma de tratamento, foram submetidos à quimioterapia e radioterapia na região de cabeça e pescoço. A dose da RDT recebida pelos pacientes dos estudos variou entre 30Gy e 66Gy, sendo a média de 60Gy. Estudos sobre dose/efeito da RDT em mucosite oral, descrevem que o grau de severidade da mucosite está intimamente relacionado à dose total de radiação recebida pelo paciente, volume tratado, fracionamento e tempo do tratamento¹⁶.

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebem dose curativa em torno de 50 a 70Gy, aplicada de forma fracionada, uma vez por dia, 5 dias na semana, por 5 a 7 semanas. Estudos já apontam efeitos de toxicidade da radiação a partir de 10Gy. Pacientes submetidos à RDT fracionada convencional, apresentam 97% de incidência de mucosite oral, essa taxa muda para 100% para os que recebem fracionamentos acelerados ou hiperfracionados, com incidência de 47% de mucosite graus 3 e 4¹⁷.

As consequências da mucosite são devastadoras para a saúde do paciente, sendo que a odinofagia e a disfagia são sintomas que comumente se manifestam e podem implicar na desnutrição e desidratação, requerendo, em muitos casos, a necessidade do uso de via alternativa de alimentação. Em casos em que a mucosite se manifesta de forma mais severa pode ser necessário a hospitalização, devido às dificuldades de alimentação e a infecções secundárias. Além disso, para alguns pacientes há necessidade de redução da dose quimioterápica e até suspensão da RDT, interferindo diretamente no prognóstico da doença nos mesmos¹⁸.

Na presente revisão integrativa, a toxicidade aguda e/ou crônica, causada pela RDT mostrou-se manifestar de diferentes formas e graus. Dentre as manifestações encontradas estão: mucosite orofaríngea, mucosite hipofaríngea,

esofagite, estenose esofágica, xerostomia, trismo, disfagia e odinofagia. Apenas dois estudos descreveram os métodos utilizados para a definição de toxicidade, utilizaram os critérios de toxicidade de radiação do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e da *European Organization for the Treatment of Cancer*¹⁹.

A incidência de disfagia em pacientes que recebem RDT na região de cabeça e pescoço é alta. Mais de 50% dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço apresentam o sintoma antes mesmo de iniciar qualquer tratamento²⁰. Dos pacientes tratados com RDT uma alta porcentagem apresenta alterações a nível de glândulas salivares e mucosas, além de afecções à sensibilidade e mobilidade da orofaringe e laringe²¹.

A disfagia foi um achado comum entre os estudos encontrados, surgindo, em média, na segunda semana de tratamento radioterápico. Geralmente manifesta-se de forma severa, podendo levar a internação hospitalar, perda de peso, necessidade do uso de via alternativa de alimentação; a gastrostomia percutânea é a via mais utilizada para suprir as demandas nutricionais dos pacientes. O tempo para retirada da via alternativa de alimentação variou entre 4 semanas e 6 meses. Apenas um estudo¹³ citou o tempo entre o início da RDT e colocação de via alternativa de alimentação, com média de colocação de 22 dias.

Os prejuízos à deglutição podem ser atribuídos também à fibrose induzida pela RDT que impactaria diretamente na musculatura da orofaringe, causando rigidez. Doses maiores de radiação que incluem mais constritores da faringe levam a maior prejuízo na deglutição e proteção de via aérea, além disso, a RDT pode causar neuropatias que irão afetar as áreas centrais responsáveis pela deglutição²¹.

Charters *et al.* (2018)²⁰ através de uma revisão sistemática, compilaram evidências recentes e analisaram a relação entre dose de RDT e os efeitos nas estruturas responsáveis pela deglutição. Os autores concluíram que a dose média de radiação nos músculos constritores da faringe e laringe são as estruturas mais frequentemente associadas à disfagia, principalmente quando a dose é superior a 50Gy. Melhorias na função de deglutição foram associadas a menor dosagem no pescoço, nos constritores superiores da faringe, nos constritores médios da faringe e na entrada esofágica.

Nos casos de disfagia e odinofagia secundárias à mucosite induzida por radiação, a literatura recomenda a colocação precoce de vias alternativas de alimentação, a fim de reduzir a perda de peso, evitar hospitalizações e a interrupção do tratamento. A mucosite aguda é dose-limitante do tratamento quimiorradioterápico, e está associada com disfagia de longa duração²².

Em todos os artigos incluídos neste estudo, os pacientes foram submetidos ao tratamento quimioterápico associado à RDT. O tratamento quimioterápico é voltado à destruição das células cancerosas, a inibição de processos celulares induz o aparecimento de lesões de mucosite na cavidade oral. Curra *et al.* (2018)²³ estudaram a gravidade da mucosite oral como efeito adverso da quimioterapia. Os autores afirmaram que a incidência de mucosite oral é variada, e que, os pacientes que recebem como agente antineoplásico a Cisplatina apresentaram grau mais severo de mucosite, sendo que a toxicidade oral foi agravada com o passar dos ciclos quimioterápicos²³.

O uso simultâneo de radioterapia e quimioterapia implica em quadros mais severos e prolongados de mucosite. A literatura apontou que a mucosite induzida pela quimioterapia tem duração de uma semana e resolução em 21 dias após a

administração dos quimioterápicos. A induzida pela RDT permanece pelo menos duas semanas após o término da radioterapia²⁴.

Na presente revisão integrativa de literatura, apenas dois artigos descreveram a forma de avaliação e tratamento da mucosite hipofaríngea. No estudo de Zimmerman *et al.* (2017)¹¹ a paciente foi submetida à esofagoscopia, onde foi observado mucosite ulcerada profunda em hipofaringe e inflamação dos 3cm superiores do esôfago, sendo o manejo realizado com a mudança do medicamento quimioterápico. Já em Brand *et al.* (2018)¹² foi realizado exame físico e gastroscopia, que revelou severas ulcerações esofágicas, sendo utilizada prednisona oral associada a pantoprazol, além do uso de lidocaína tópica, para o manejo da mucosite hipofaríngea.

Na avaliação da mucosite oral, a mesma é realizada através da inspeção oral, por um profissional qualificado, que irá determinar por meio de escalas, o grau em que se encontra a mucosite, definido pelo uso da Escala de Toxicidade Oral estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁵. Já no caso da mucosite em região hipofaríngea, não foi encontrado um consenso sobre sua avaliação e graduação do nível de acometimento.

Sobre o tratamento e prevenção da mucosite, não há consenso na literatura quanto ao uso de protocolos tanto para mucosite oral, quanto para hipofaríngea, porém, alguns estudos abordam o uso de terapias tópicas e sistêmicas, voltadas ao manejo da mucosite oral²⁶.

Em 2020, foi publicado pela Associação Multinacional de Suporte ao Câncer e pela Sociedade de Oncologia Oral o último guideline de prática clínica para o manejo da mucosite oral induzida por radiação e por quimioterapia²⁷. O mesmo sugeriu a implementação de protocolos de cuidados bucais combinados

com múltiplos agentes para a prevenção de mucosite oral. Os cuidados bucais básicos devem ser mantidos, incluindo orientações ao paciente, visitas regulares ao profissional e manutenção da higiene bucal e de próteses.

O uso de escovas de dente com cerdas macias, trocadas com regularidade também foi sugerido, visto a necessidade de diminuição de agressão às mucosas e manutenção de higiene²⁸. O guideline ainda sugeriu que o uso de solução salina e bicarbonato de sódio para bochechos não possuíam evidências suficientes para serem utilizados na prevenção e tratamento da mucosite oral, porém poderiam auxiliar na manutenção da higiene oral e conforto do paciente²⁸.

Em relação aos bochechos, a clorexidina foi novamente citada como não apropriada para uso em pacientes realizando RDT. Já a benzidamina foi recomendada em pacientes recebendo doses baixas (<50Gy) de RDT, porém sendo necessários mais estudos para essa comprovação²⁸, corroborando com Nicolatou-Galitis *et al.* (2021)²⁹. Bochechos com vitamina E e vitamina A também se mostraram eficazes no tratamento da mucosite oral³⁰. A vitamina E possui propriedades antioxidantes e eliminaria os radicais livres liberados pela inflamação; já a vitamina A teria um efeito inibitório sobre a inflamação e proliferação epitelial³¹.

Em caso de pacientes com mucosite que sofrem com sintomatologia dolorosa intensa, Elad *et al.* (2020)²⁷ indicou o uso de anestésicos tópicos para analgesia, como bochechos com morfina a 0,2% e, também, Doxepin no manejo da dor da mucosite oral em locais de tratamento específicos. Mogensen *et al.* (2017)³¹ em um estudo clínico randomizado, mostrou evidências no uso de pastilhas de benzocaína a 25mg para redução da dor em mucosite oral e mucosite hipofaríngea. Seus resultados mostraram que a dor após a ingestão de uma

pastilha de bupivacaína de 25mg foi significativamente menor no grupo com 60 minutos de acompanhamento, comparado ao grupo controle.

Várias preparações de lidocaína, na forma de sprays ou soluções viscosas, são atualmente utilizadas para anestesia local da cavidade oral e faringe. Estas drogas possuem mínimas consequências sistêmicas e são ótimos para serem utilizadas em associação³², porém seu efeito seria fugaz, durando de 15 a 30 minutos³³. Outros estudos referiram que o bochecho do chá de camomila frio causaria alívio dos sintomas dolorosos da mucosite oral, quando realizado várias vezes ao dia. O potencial antiinflamatório deste fitoterápico³⁴, que possui flavonoides, inibindo a produção de prostaglandinas e a produção da ciclooxigenase-2, resultando na redução da inflamação da mucosite oral³⁵.

Heathcote e Davy (2020)³⁶, estudaram a eficácia do uso de recursos terapêuticos de baixo custo para o alívio da mucosite oral. Os autores identificaram estudos, os quais abordaram o uso de glutamina oral, mel e benzidamina, destes três recursos, apenas a glutamina oral apresentou evidências de melhora da mucosite oral, com redução da duração da mesma, redução da dor e menor número de participantes necessitaram do uso de via alternativa de alimentação, concordando com o estudo de Alsubaie (2021)³⁷.

Dentre os recursos terapêuticos mais explorados para o manejo da mucosite oral está a fotobiomodulação com laser de baixa potência. Magro *et al.* (2022)³⁸, que por meio de um estudo clínico randomizado duplo cego, investigaram a eficácia do laser vermelho e infravermelho, para a prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os autores concluíram que o uso da fotobiomodulação é eficaz para prevenir e tratar a mucosite oral em pacientes submetidos a RDT, associada

ou não a quimioterapia. Os grupos que associaram o uso de laser vermelho e o infravermelho, apresentaram melhores efeitos sobre a mucosite oral.

Conforme observado por meio dos resultados da presente revisão integrativa, não houve descrição do tratamento da mucosite na região hipofaríngea. O uso da fotobiomodulação foi descrito na literatura para o manejo da mucosite hipofaríngea por este grupo de pesquisadores. Grandó *et al.* (2021)³⁹ pesquisaram o efeito do uso de laser de baixa intensidade extra-oral, através do protocolo do trígono carotídeo, que foi definido através da observação em cadáveres, a região onde o laser atingiria os diferentes tecidos e regiões cervicais. A mucosite hipofaríngea foi determinada a partir do relato de dor dos pacientes na região e odinofagia. Foi possível concluir que o laser de uso extra-oral na região do trígono carotídeo promoveu analgesia e conforto aos pacientes avaliados.

Kauark-Fontes *et al.* (2022)⁴⁰ estudaram através de um ensaio clínico randomizado duplo cego, a segurança e eficácia do uso da fotobiomodulação extra-oral profilática para a prevenção de doenças orais e mucosite orofaríngea, em pacientes com carcinoma de células escamosas oral e de orofaringe. Os autores avaliaram o grau de mucosite oral, nível de dor e qualidade de vida dos pacientes. O laser foi aplicado na face e no pescoço em 5 locais distintos: face lateral direita, face central na área dos lábios, face lateral esquerda, cervical, área à esquerda e à direita.

O estudo concluiu que os pacientes que fizeram parte do grupo que recebeu a fotobiomodulação apresentaram menor severidade e duração da mucosite orofaríngea, com um período maior livre de sintomas, comparado ao grupo placebo. O grupo placebo apresentou maiores escores de dor e

necessidade de uso de analgésicos e anti-inflamatórios, além de demonstrarem pior desempenho no questionário de qualidade de vida. O uso do laser foi bem tolerado pelos pacientes, sem efeitos adversos significativos⁴⁰.

Considerando o aumento dos custos de tratamento devido à hospitalização, suporte nutricional, necessidade do uso de medicamentos, vê-se a importância de discussões e investigações robustas acerca da mucosite hipofaríngea. Os dados são escassos quando se trata de avaliação e manejo, impactando diretamente na especificidade das condutas terapêuticas destinadas a este grupo de pacientes, que necessitam de intervenções assertivas a fim de reduzir os danos à qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Apesar de não haver descrição da maneira como avaliado diretamente a mucosite, foi observado que, independente da dose de radiação, a radioterapia em região cervical resultou em mucosite em região hipofaríngea. Os estudos demonstraram que a mucosite nesta região teve grande impacto na deglutição, resultando na necessidade de uso de via alternativa de alimentação descrita em todos os estudos. Além da ausência de informações quanto à avaliação e graduação da mucosite hipofaríngea, os estudos ainda são iniciais e não

relataram de forma concreta sobre o tratamento direto ou prevenção deste processo inflamatório nesta região.

REFERÊNCIAS

[1] Silva IA, Barbosa LK, Santos DBM, Oliveira SR, Mota CCBO, Peres AL. Impacto do Tratamento Antineoplásico na Microbiota da Cavidade Oral e Orofaringea de Pacientes Acometidos pelo Câncer de Cabeça e Pescoço: Revisão Sistemática. *Rev Bras Cancerol*, v. 68, n. 1, p. 161581, fev. 2022. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n1.1581>

[2] Silva FA, Roussenq SC, Tavares MGS, Souza CPF, Mozzini CB, Dias M. Perfil Epidemiológico dos Pacientes com Câncer de Cabeça e Pescoço em um Centro Oncológico no Sul do Brasil. *Rev Bras Cancerol*, [S.L.], v. 66, n. 1, p. 08455, 31 mar. 2020. <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2020v66n1.455>.

[3] Mota, LP, Carvalho MRMA, Neto ALC, Ferreira FAA, Poty JAF, Pompeu JGF. Neoplasia de cabeça e pescoço: principais causas e tratamentos. *Research, Society and Development*, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 55810515113, 16 maio 2021. *RSD Journal*. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15113>.

- [4] Santos JNA, Matos FR, Santana ITS, Matos ALP. Análise de Reações Adversas após o Tratamento da Radioterapia em Adultos com Câncer de Cabeça e Pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia*, [S.L.], v. 65, n. 4, p. 12648, 4 fev. 2020. *Rev Bras Cancerol.* <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2019v65n4.648>.
- [5] Langendijk JA. New developments in radiotherapy of head and neck cancer: higher precision with less patient discomfort? *Radiother Oncol*, [S.L.], v. 85, n. 1, p. 1-6, out. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2007.07.019>.
- [6] Bonassa EMA, Gato MIR. *Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2012. 644 p.
- [7] Andrade JM, Davatz GC. Protocolos de Laserterapia para prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia ou quimioterapia. *Rev Feridas*, [S.I.], v. 52, n. 10, p. 1877-1885, 2022.
- [8] Souza LMM, Marques-Vieira C, Severino S, Antunes V. A metodologia da revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Investigação em Enfermagem*, [S.I.], v. 21, n. 2, p. 17-26, nov. 2017.
- [9] Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it?. *Einstein (São Paulo)* [online]. 2010, v. 8, n. 1 [Acessado 30 Junho 2022], pp. 102-106. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>>. ISSN 2317-6385.
- [10] Eldeeb H, Hamed RH. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from unknown primary origin: the impact of chemoradiotherapy. *Chinese Journal of Cancer*, [S.L.], v. 31, n. 10, p. 484-490, 5 out. 2012. Editorial Office of Chin J Cancer. <http://dx.doi.org/10.5732/cjc.012.10035>.
- [11] Zimmermann MH, Beckmann G, Jung P, Flentje M. Hypopharyngeal and upper esophageal ulceration after cervical spine radiotherapy concurrent with crizotinib. *Strahlenther Onkol*, [S.L.], v. 193, n. 7, p. 589-592, 25 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-017-1135-8>.
- [12] Brand FZA, Suter N, Adam JP, Faulques B, Maietta A, Soulières D, Blais N. Severe immune mucositis and esophagitis in metastatic squamous carcinoma of the larynx associated with pembrolizumab. *J Immunother Cancer*, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-5, 16 mar. 2018. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-018-0332-z>.
- [13] Rath S, Khurana R, Sapru S, Rastogi M, Gandhi AK, Hadi R *et al*. Evaluation of purely accelerated six fractions per week radiotherapy in postoperative oral cavity squamous cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol*, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 14-22, 2 dez. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ajco.13244>.
- [14] Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE *et al*. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):820-31. doi: 10.1002/cncr.22484.

- [15] Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, Wardill H, Van Sebille Y, Al-Azri A *et al.* The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer*. 27(10):4023–4033 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04893-z>
- [16] Santos RSC, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Rev Escola Enfermagem da USP* [online]. 2011, v. 45, n. 6 [Acessado 30 Junho 2022], pp. 1338-1344. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000600009>>. Epub 12 Jan 2012. ISSN 1980-220X. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000600009>.
- [17] Jham BCF, Addah RS. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* [online]. 2006, v. 72, n. 5 [Acessado 30 Junho 2022], pp. 704-708. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000500019>.
- [18] Rosenthal D, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and Treatment of Dysphagia and Aspiration after Chemoradiation for Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*, [S.L.], v. 24, n. 17, p. 2636-2643, 10 jun. 2006. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.06.0079>.
- [19] Cox JD, Stentz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 1341-1346, mar. 1995. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-c](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-c).
- [20] Charters EK, Bogaardt H, Freeman-Sanderson AL, Ballard KJ. Systematic review and meta-analysis of the impact of dosimetry to dysphagia and aspiration related structures. *Head & Neck*, [S.L.], v. 41, n. 6, p. 1984-1998, 24 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.25631>.
- [21] Mercadante S, Aielli F, Adile C, Ferrera P, Valle A, Fusco F, *et al.* Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Supportive Care In Cancer*, [S.L.], v. 23, n. 11, p. 3249-3255, 3 abr. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-2720-y>.
- [22] Lyra MMF. Imunonutrição em Câncer de Cabeça e Pescoço: Efeitos clínicos e Nutricionais. 2020. 115 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2020.
- [23] Curra M, Junior LAVS, Martins MD, Santos PSS. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (São Paulo)* [online]. 2018, v. 16, n. 1. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082018RW4007>.
- [24] Menezes AC, Rosmaninho E, Raposo B, Alencar MJ. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *RBO*, Rio de Janeiro, p. 35-38, jan. 2014.
- [25] Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, [S.L.], v. 120, n. 10, p. 1453-1461, 25 fev. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28592>.

[26] Santos PSS. Avaliação da Mucosite Oral em Pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea. 2005. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

[27] Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM *et al.* Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020 Oct 1;126(19):4423-4431. doi: 10.1002/cncr.33100. Epub 2020 Jul 28. Erratum in: *Cancer*. 2021 Oct 1;127(19):3700.

[28] Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D *et al.* Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3949-3967. doi: 10.1007/s00520-019-04848-4.

[29] Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi E, René-Jean Bensadoun. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer*. 2021 Oct;29(10):5701-5709. doi: 10.1007/s00520-021-06048-5.

[30] Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Babu DBG, Kumari CS, Lakshmi MA, Palat G *et al.* Role of Vitamin E and Vitamin A in Oral Mucositis Induced by Cancer Chemo/Radiotherapy- A Meta-analysis. *J Clin Diagn Res*. 2017 May;11(5):ZE06-ZE09. doi: 10.7860/JCDR/2017/26845.9905.

[31] Mogensen S, Trelidal C, Kristensen CA, Bentzen J, Lawson-Smith L, Petersen J, Andersen O. Effect of bupivacaine lozenges on oral mucositis pain: a randomized controlled multicenter phase II study. *Pain Rep*. 2017 Aug 23;2(5):e619. doi: 10.1097/PR9.0000000000000619.

[32] Madden Kirk L, Brown SD, Luu Y, Ogle A, Huffman J, Lewis PO. Beyond-use dating of lidocaine alone and in two "magic mouthwash" preparations. *Am J Health System Pharm*. 2017; 74(9):e202-210.

[33] Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck*. 2004:77-84.

[34] de Lima Dantas JB, Freire TFC, Sanches ACB, Julião ELD, Medrado ARAP, Martins GB. Action of *Matricaria recutita* (chamomile) in the management of radiochemotherapy oral mucositis: A systematic review. *Phytother Res*. 2022 Mar;36(3):1115-1125. doi: 10.1002/ptr.7378.

[35] Shabanloei R, Ahmadi F, Vaez J, et al. Allopurinol, chamomile and normal saline mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced stomatitis. *J Clin Diag Res* 2009;(3)1537-42.

[36] Davy C, Heathcote S. A systematic review of interventions to mitigate radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Supportive*

Care Cancer, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 2187-2202, 5 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05548-0>.

[37] Alsubaie HM, Alsini AY, Alsubaie KM, Abu-Zaid A, Alzahrani FR, Sayed S *et al.* Glutamine for prevention and alleviation of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck squamous cell cancer: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Head Neck*. 2021 Oct;43(10):3199-3213. doi: 10.1002/hed.26798.

[38] Kuhn-Dall'Magro A, Zamboni E, Fontana T, Dogenski LC, De Carli JP, Dall'Magro E, Fornari F. Low-level Laser Therapy in the Management of Oral Mucositis Induced by Radiotherapy: a randomized double-blind clinical trial. *The J Contemporary Dental Practice*, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 31-36, 21 maio 2022. Jaypee Brothers Medical Publishing. <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3277>.

[39] Grando L, Mituuti C, Aira S, Ghidini G, Smiderle F, Simões A, Lisboa M. Aplicación del láser de baja potencia para analgesia de la odinofagia causada para radioterapia de cabeza y coello: reporte de series de casos clínicos. *Rev Estomatológica Herediana*, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 171-177, 18 out. 2021. Universidad Peruana Cayetano Heredia. <http://dx.doi.org/10.20453/reh.v31i3.4046>.

[40] Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein JB, Treister NS, Alves CGB, Faria KM *et al.* Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial. *Supportive Care Cancer*, [S.L.], v. 30, n. 3, p. 2225-2236, 28 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06625-8>

Quadro 1 - Publicações que compuseram o presente estudo de acordo com autoria, ano da publicação, título, objetivo, método e principais achados.

Autoria/ Ano	Título	Objetivo	Metodologia	Principais achados
Eldeeb, H. <i>et al.</i> ; 2012 ¹⁰	Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from unknown primary origin: The impact of chemoradiotherapy	Avaliar o impacto da quimiorradioterapia em pacientes com carcinoma de células escamosas metastático para linfonodos cervicais	Estudo Retrospectivo	A maioria dos pacientes (75%) desenvolveu mucosite grau 3, enquanto apenas 11 pacientes (27,5%) apresentaram dermatite grau 3 ou 4. Trinta pacientes tinham esofagite grau 3. Dos 40 pacientes, 36 foram submetidos à colocação profilática de gastrostomia antes do tratamento
Zimmermann, H. <i>et al.</i> ; 2017 ¹¹	Hypopharyngeal and upper esophageal ulceration after cervical spine radiotherapy concurrent with crizotinib	Descrever a ulceração hipofaríngea e esofágica superior após uso de Crizotinibe	Estudo de caso	Após 8 frações de radiação, o paciente desenvolveu disfagia crescente. Ulceração da hipofaringe e do esôfago superior eram evidentes na esofagoscopia e na TC. Foi necessária internação para analgesia e gastrostomia endoscópica percutânea.

<p>Brand, F. <i>et al.</i>; 2018¹²</p>	<p>Severe immune mucositis and esophagitis in metastatic squamous carcinoma of the larynx associated with pembrolizumab</p>	<p>Descrever os efeitos adversos decorrentes do uso de Pembrolizumab em um paciente de 69 anos</p>	<p>Estudo de caso</p>	<p>Após 14 ciclos de Pembrolizumab 200 mg, a cada 3 semanas, o paciente apresentou disfagia e grau 4 de mucosite orofaríngea e esofagite ulcerativa. Pembrolizumab foi descontinuado e metilprednisolona 2 mg/kg/dia foi iniciado, reduzindo para mucosite orofaríngea de grau 1. Lidocaína tópica também foi utilizada como parte do tratamento.</p>
<p>Rath, S. <i>et al.</i>; 2019¹³</p>	<p>Evaluation of purely accelerated six fractions per week radiotherapy in postoperative oral cavity squamous cell carcinoma</p>	<p>Avaliar o papel da radioterapia fracionada pura modestamente acelerada usando seis frações por semana em pacientes pós-operatórios de carcinoma espinocelular de cavidade oral</p>	<p>Estudo de coorte intervencionista, prospectivo</p>	<p>Mucosite orofaríngea de grau 3, toxicidade faríngea/esofágica e toxicidade cutânea foram observadas em 77,5%, 25% e 17,5%, respectivamente. Dois pacientes apresentaram mucosite grau 4. 47,5%</p>