

Impacto na deglutição e manejo da mucosite hipofaríngea em pacientes submetidos à quimiorradioterapia na região de cabeça e pescoço: 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 Grando² , Alyne Simões³ , José Tavares de Melo Júnior¹ , Claudia Tiemi Mituuti² 

RESUMO

Objetivo: Investigar o impacto da mucosite hipofaríngea quimiorradiada induzida na deglutição e o seu manejo, a partir de uma revisão integrativa de literatura. **Estratégia de pesquisa:** A busca e a seleção dos artigos foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Scopus, ScienceDirect e LILACS. **Crerios de seleção:** 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 à 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 desta 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 provoca grande impacto na deglutição, resultando na necessidade de uso de via alternativa de alimentação. Além da ausência de informações quanto à avaliação e gradação da mucosite hipofaríngea, os estudos não discutem o tratamento direto ou a prevenção desse tipo de doença.

Palavras-chave: Mucosite; Faringe; Câncer de cabeça e pescoço; Transtornos de deglutição; Qualidade de vida; Carcinoma de células escamosas

ABSTRACT

Purpose: To investigate the impact of chemoradiation-induced hypopharyngeal mucositis on swallowing and its management, based on an integrative literature review. **Research strategy:** Two researchers were responsible for the search and selection of articles, within the following databases: PubMed, Embase, Scopus, Science Direct, and Lilacs. **Selection criteria:** 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: “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 its direct treatment or prevention.

Keywords: Mucositis; Pharynx; Head and neck cancer; Swallowing disorders; Quality of life; Oral squamous cell carcinoma

Trabalho realizado na Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

¹Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina – HU-UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

²Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC – Florianópolis (SC), Brasil.

³Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo – FOUASP – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesses: Não.

Contribuição dos autores: IBC foi responsável pela busca nas bases de dados e elaboração do artigo; KBT foi responsável pela elaboração e discussão do artigo; LJM foi responsável pela orientação do trabalho; AS e JTMJ foram responsáveis pela correção do artigo; CTM foi responsável pela orientação e busca em base de dados.

Financiamento: Nada a declarar.

Autor correspondente: Isadora Buffon Costa. E-mail: Isadora.buffon@gmail.com

Recebido: Maio 01, 2023; **Aceito:** Agosto 15, 2023

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 tireoide⁽¹⁾.

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer - 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, foi de 11.180 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 ano⁽²⁾.

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 oncológico⁽³⁾. 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 década⁽²⁾.

O tratamento para o câncer de cabeça e pescoço é complexo e pode ser multimodal, conforme o 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 tumor e da viabilidade de preservação das estruturas⁽⁴⁾.

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 quimioterapia⁽⁵⁾.

Em decorrência do tratamento de RDT, os pacientes apresentam consequências adversas que representam grande impacto na sua qualidade de vida. Dentre as reações encontradas estão a mucosite, a hipossalivação/xerostomia, a disfagia, as reações cutâneas, entre outras. 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 irradiação⁽⁶⁾.

A mucosite hipofaríngea induzida por radiação caracteriza-se como um processo inflamatório, com áreas eritematosas e ulceradas, ocasionando dor intensa. Esse tipo de mucosite limita as funções estomatognáticas básicas, como a mastigação e a deglutição, aumentando o risco de desnutrição e desidratação e impactando diretamente a qualidade de vida desses pacientes⁽⁷⁾.

Nota-se que um dos maiores incômodos da reação aguda à 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.

OBJETIVO

Face ao exposto, o objetivo deste trabalho foi 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. Tal método fornece uma compreensão mais abrangente do fenômeno estudado, permitindo a combinação de estudos experimentais e não experimentais⁽⁸⁾. Além disso, a revisão integrativa proporciona a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática⁽⁹⁾.

Esta revisão integrativa da literatura permitiu o aprofundamento dos conhecimentos sobre a 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: artigos originais, disponíveis 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 disponíveis na íntegra.

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

A busca e a seleção dos artigos foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Scopus, ScienceDirect 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, porém, optou-se por utilizá-lo devido à ausência de outro termo adequado à busca. Ainda que esta revisão tenha como objetivo a temática da mucosite orofaríngea, decidiu-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. Os artigos e seus achados estão descritos no Quadro 1.

Principais achados

No primeiro estudo⁽¹⁰⁾ analisado, todos os pacientes 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. Dos 40 pacientes da amostra, 36 foram submetidos à gastrostomia percutânea antes de iniciar o tratamento; 34 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 pacientes⁽¹⁰⁾.

No segundo estudo⁽¹¹⁾, a paciente iniciou quimioterapia como terapia inicial, com o uso de carboplatina e paclitaxel, e RDT com dose de 30 Gy. Após 5 ciclos de quimioterapia, 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 30 Gy em 10 frações, concomitante com o uso de crizotinibe⁽¹¹⁾.

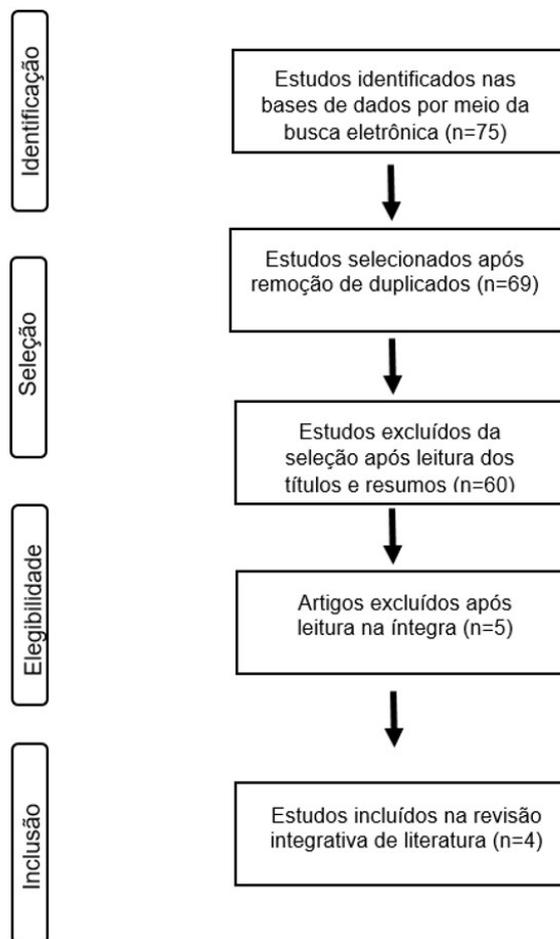


Figura 1. Organograma de processo de busca e seleção dos artigos
Fonte: Elaborado pelos autores, 2022

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, MH. <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 era evidente na esofagoscopia e na TC. Foi necessária internação para analgesia e gastrostomia endoscópica percutânea.
Brand, FZA. <i>et al.</i> ; 2018 ⁽¹²⁾	Severe immune mucositis and esophagitis in metastatic squamous carcinoma of the larynx associated with pembrolizumab	Descrever os efeitos adversos decorrentes do uso de pembrolizumab em um paciente de 69 anos	Estudo de caso	Após 14 ciclos de pembrolizumab 200 mg, a cada 3 semanas, o paciente apresentou disfagia e grau 4 de mucosite orofaríngea e esofagite ulcerativa. Pembrolizumabe 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.
Rath, S. <i>et al.</i> ; 2019 ⁽¹³⁾	Evaluation of purely accelerated six fractions per week radiotherapy in postoperative oral cavity squamous cell carcinoma	Avaliar o papel da radioterapia fracionada pura modestamente acelerada usando 6 frações por semana em pacientes pós-operatórios de carcinoma espinocelular de cavidade oral	Estudo de coorte intervencionista, prospectivo	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%

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. 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 estudo não abordou métodos de manejo da mucosite em região faríngea e esofágica induzida por radiação. Concluiu que a interação entre a radioterapia e o uso de crizotinibe aumenta os riscos de efeitos adversos, como a mucosite hipofaríngea e ulcerações esofágicas⁽¹¹⁾.

Em outro relato de caso⁽¹²⁾, a paciente realizou 3 ciclos de quimioterapia com o uso de cisplatina e RDT associada (66 Gy). Após 6 meses do término da terapia adjuvante, a paciente apresentou múltiplos nódulos pulmonares, iniciando, então, o uso de pembrolizumab⁽¹²⁾. Após duas semanas, a paciente necessitou de internação hospitalar devido à disfagia progressiva e consequente perda de peso (6 kg), referindo dificuldades para ingerir líquidos e sólidos em razão das úlceras na região orofaríngea. A paciente foi submetida à gastroscopia, que revelou severas ulcerações esofágicas⁽¹²⁾. Após 3 meses, foi realizada nova gastroscopia, sendo observada cicatrização incompleta da mucosa faringoesofágica. Devido à disfagia, a paciente foi submetida à realização de gastrostomia⁽¹²⁾.

No último estudo analisado⁽¹³⁾, os pacientes foram submetidos a uma dose total de 60 Gy, utilizando RDT conformada tridimensional. Ao longo do tratamento radioterápico, 3 pacientes tiveram que interromper as sessões de RDT, 2 deles devido à mucosite orofaríngea grau 4 e um deles devido à toxicidade faríngea grau 3. Ao final da quinta semana, 33 pacientes apresentaram mucosite orofaríngea grau 3 ou maior; a mucosite grau 4 foi observada em 2 pacientes. A toxicidade faríngea e esofágica grau 3 foi diagnosticada em 10 pacientes⁽¹³⁾. O estudo citou que a média de perda de peso dos pacientes foi de 4 Kg. 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 em, aproximadamente, 4 semanas após a conclusão da RDT⁽¹³⁾. A pesquisa não descreveu o método de avaliação da mucosite orofaríngea e da toxicidade faringoesofágica, assim como não relatou os tratamentos e o manejo da mucosite.

DISCUSSÃO

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

Autores⁽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 no DNA celular, seguido pelo dano tecidual na submucosa e camada basal do epitélio, que leva à inflamação e ulceração dos tecidos em casos mais severos. É uma condição comum e frequente nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à quimiorradioterapia, podendo ocorrer em até 100% deles, causando muita dor e desconforto em diferentes graus⁽¹⁵⁾.

Em contrapartida, a mucosite hipofaríngea induzida pela RDT é pouco estudada. Foram identificados apenas quatro estudos relativos a este tema, nos quais os pacientes apresentaram carcinoma de células escamosas oral com metástase em linfonodos cervicais⁽¹⁰⁾, adenocarcinoma de pulmão⁽¹¹⁾, carcinoma laríngeo de células escamosas⁽¹²⁾ e outro, também em cavidade oral⁽¹³⁾. Em todos os casos, como forma de tratamento, os pacientes foram submetidos à quimioterapia e radioterapia na região de cabeça e pescoço. A dose da RDT recebida variou entre 30 Gy e 66 Gy, sendo a média de 60 Gy. 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 tratamento⁽¹⁶⁾.

Pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebem dose curativa em torno de 50 a 70 Gy, aplicada de forma fracionada, uma vez por dia, cinco dias na semana, por cinco a sete semanas. Estudos apontam efeitos de toxicidade da radiação já a partir de 10 Gy. Pacientes submetidos à RDT fracionada convencional têm 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 4⁽¹⁷⁾.

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 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 necessária a hospitalização, devido a 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⁽¹⁸⁾.

Na presente revisão integrativa, a toxicidade aguda e/ou crônica causada pela RDT manifestou-se 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, aplicando 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 possuem o sintoma antes mesmo de iniciar qualquer tratamento⁽²⁰⁾. Dos pacientes tratados com RDT, uma alta porcentagem apresenta alterações nas glândulas salivares e mucosas, além de afecções à sensibilidade e mobilidade da orofaringe e laringe⁽²¹⁾.

A disfagia foi um achado comum nos estudos encontrados, surgindo, em média, na segunda semana de tratamento radioterápico. Geralmente, manifesta-se de forma severa, podendo levar à 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 quatro semanas e seis meses. Apenas um estudo⁽¹³⁾ citou o tempo entre o início da RDT e a 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, gerando rigidez. Doses maiores de radiação, que incluem mais constritores da faringe, levam a maior prejuízo na deglutição e proteção de vias aéreas.

Ademais, a RDT pode causar neuropatias que irão afetar as áreas centrais responsáveis pela deglutição⁽²¹⁾.

Autores de um estudo⁽²⁰⁾, por meio 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 50 Gy. Melhorias na função de deglutição foram associadas à 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 fator dose limitante do tratamento quimiorradioterápico e está associada à disfagia de longa duração⁽²²⁾.

Em todos os artigos incluídos nesta revisão, 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 ao aparecimento de lesões de mucosite na cavidade oral. Autores⁽²³⁾ estudaram a gravidade da mucosite oral como efeito adverso da quimioterapia. Afirmaram que a incidência de mucosite oral é variada e que os pacientes que receberam a cisplatina como agente antineoplásico tiveram grau mais severo de mucosite, sendo que a toxicidade oral foi agravada com o passar dos ciclos quimioterápicos⁽²³⁾.

O uso simultâneo de radioterapia e quimioterapia implica 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 radioterapia⁽²⁴⁾.

Na presente revisão integrativa de literatura, apenas dois artigos descreveram a forma de avaliação e tratamento da mucosite hipofaríngea. Em um deles⁽¹¹⁾, a paciente foi submetida à esofagoscopia, quando foi observada mucosite ulcerada profunda em hipofaringe e inflamação dos 3 cm superiores do esôfago, sendo o manejo realizado com a mudança do medicamento quimioterápico. Já no outro estudo⁽¹²⁾, foi realizado exame físico e gastroscopia, que revelou severas ulcerações esofágicas, sendo utilizada prednisona oral associada ao pantoprazol, além do uso de lidocaína tópica, para o manejo da mucosite hipofaríngea.

A avaliação da mucosite oral 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⁾. No caso da mucosite em região hipofaríngea, não foi encontrado um consenso sobre sua avaliação e graduação do nível de acometimento.

No que diz respeito ao tratamento e prevenção da mucosite, também 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 oral⁽²⁶⁾.

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 quimioterapia⁽²⁷⁾. O guia 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 higiene⁽²⁸⁾. 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, todavia poderiam auxiliar na manutenção da higiene oral e conforto do paciente⁽²⁸⁾.

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 (<50 Gy) de RDT, sendo necessários, contudo, mais estudos para essa comprovação⁽²⁸⁾, concordando com outra pesquisa⁽²⁹⁾. Bochechos com vitamina E e vitamina A também se mostraram eficazes no tratamento da mucosite oral⁽³⁰⁾. 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 epitelial⁽³¹⁾.

Em caso de pacientes com mucosite que sofrem com sintomatologia dolorosa intensa, autores⁽²⁷⁾ indicaram 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. Estudo clínico randomizado⁽³¹⁾ mostrou evidências no uso de pastilhas de benzocaína a 25 mg para redução da dor em mucosite oral e mucosite hipofaríngea. Seus resultados revelaram que a dor, após a ingestão de uma pastilha de bupivacaína de 25 mg, 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. Tais drogas possuem mínimas consequências sistêmicas e são ótimas para serem utilizadas em associação⁽³²⁾, mas seu efeito seria fugaz, durando de 15 a 30 minutos⁽³³⁾. 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 anti-inflamatório desse fitoterápico⁽³⁴⁾, que possui flavonoides, inibe a produção de prostaglandinas e a produção da ciclooxigenase-2, resultando na redução da inflamação da mucosite oral⁽³⁵⁾.

Autores⁽³⁶⁾ estudaram a eficácia do uso de recursos terapêuticos de baixo custo para o alívio da mucosite oral e identificaram estudos que 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 sua duração, diminuição da dor e menor número de participantes necessitou do uso de via alternativa de alimentação, concordando com outro estudo⁽³⁷⁾.

Dentre os recursos terapêuticos mais explorados para o manejo da mucosite oral, está a fotobiomodulação com laser de baixa potência. Estudo clínico randomizado duplo cego⁽³⁸⁾ investigou a eficácia do laser vermelho e infravermelho para 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 à RDT, associada ou não à quimioterapia. Os grupos que associaram o uso de laser vermelho e infravermelho mostraram melhores efeitos sobre a mucosite oral.

Conforme observado nos 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. Autores⁽³⁹⁾ pesquisaram o efeito do uso de laser de baixa intensidade extraoral, através do protocolo do triângulo carotídeo, que foi definido mediante observação em cadáveres, indicando 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 extraoral na região do triângulo carotídeo promoveu analgesia e conforto aos pacientes avaliados.

Autores⁽⁴⁰⁾ estudaram, por meio de um ensaio clínico randomizado duplo cego, a segurança e eficácia do uso da fotobiomodulação extraoral profilática para a prevenção de doenças orais e mucosite orofaríngea, em pacientes com carcinoma de células escamosas oral e de orofaringe. 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 cinco locais distintos: face lateral direita, face central na área dos lábios, face lateral esquerda, cervical, área à esquerda e à direita. O estudo revelou que os pacientes que fizeram parte do grupo que recebeu a fotobiomodulação tiveram menor severidade e duração da mucosite orofaríngea, com um período maior livre de sintomas, comparados àqueles do grupo placebo. O grupo placebo apresentou maiores escores de dor e necessidade de uso de analgésicos e anti-inflamatórios, além de demonstrar pior desempenho no questionário de qualidade de vida. O uso do laser foi bem tolerado pelos pacientes, sem efeitos adversos significativos⁽⁴⁰⁾.

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

CONCLUSÃO

Apesar de não haver descrição da maneira como avaliada diretamente a mucosite, foi observado que, independente da dose de radiação, a radioterapia em região cervical causa mucosite em região hipofaríngea. Os estudos demonstram que a mucosite nesta região tem grande impacto na deglutição, resultando na necessidade de uso de via alternativa de alimentação, descrito em todos os estudos. Além da ausência de informações quanto à avaliação e graduação da mucosite hipofaríngea, os estudos ainda são iniciais e não relatam de forma concreta como deve ser o tratamento direto ou a prevenção desse processo inflamatório nesta região.

REFERÊNCIAS

- Silva IA, Barbosa LK, Santos DBM, Oliveira SR, Mota CCBO, Peres AL. Impacto do tratamento antineoplásico na microbiota da cavidade oral e orofaríngea de pacientes acometidos pelo câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática. *Rev Bras Cancerol.* 2022;68(1):161581. <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n1.1581>.
- Silva FA, Roussenq SC, Tavares MGS, Souza CPF, Mozzini CB, Benetti M, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um centro oncológico no Sul do Brasil. *Rev Bras Cancerol.* 2020;66(1):08455. <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2020v66n1.455>.
- Mota LP, Carvalho MRMA, Carvalho AL No, Ferreira FAA, Poty JAC, Pompeu JGF, et al. Neoplasia de cabeça e pescoço: principais causas e tratamentos. *Res Soc Dev.* 2021;10(5):e55810515113. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15113>.
- 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. *Rev Bras Cancerol.* 2020;65(4):12648. <http://dx.doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2019v65n4.648>.
- Langendijk JA. New developments in radiotherapy of head and neck cancer: higher precision with less patient discomfort? *Radiother Oncol.* 2007;85(1):1-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2007.07.019>. PMID:17854932.
- Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. 4a ed. São Paulo: Atheneu; 2012. 644 p.
- Andrade JM, Davatz GC. Protocolos de laserterapia para prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia ou quimioterapia. *Rev Feridas.* 2022;(52):1877-85. <http://dx.doi.org/10.36489/feridas.2022v10i52p1877-1885>.
- Souza LMM, Marques-Vieira C, Severino S, Antunes V. A metodologia da revisão integrativa da literatura em enfermagem. *Rev Investig Enferm.* 2017;21(2):17-26.
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein.* 2010;8(1):102-6. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>. PMID:26761761.
- Eldeeb H, Hamed RH. Squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from unknown primary origin: the impact of chemoradiotherapy. *Chin J Cancer.* 2012;31(10):484-90. <http://dx.doi.org/10.5732/cjc.012.10035>. PMID:22692070.
- Zimmermann MH, Beckmann G, Jung P, Flentje M. Hypopharyngeal and upper esophageal ulceration after cervical spine radiotherapy concurrent with crizotinib. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(7):589-92. <http://dx.doi.org/10.1007/s00066-017-1135-8>. PMID:28444429.
- Brand FZA, Suter N, Adam JP, Faulques B, Maietta A, Soulières D, et al. Severe immune mucositis and esophagitis in metastatic squamous carcinoma of the larynx associated with pembrolizumab. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.1186/s40425-018-0332-z>.
- 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.* 2019;16(1):14-22. <http://dx.doi.org/10.1111/ajco.13244>. PMID:31793206.
- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109(5):820-31. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22484>. PMID:17236223.
- Bowen J, Al-Dasooqi N, Bossi P, Wardill H, Van Sebille Y, Al-Azzi A, et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):4023-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-04893-z>. PMID:31286231.
- Santos RCS, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Rev Esc Enferm USP.* 2011;45(6):1338-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342011000600009>. PMID:22241190.

17. Jham BC, Freire ARS. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(5):704-8. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-72992006000500019>.
18. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(17):2636-43. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.06.0079>. PMID:16763277.
19. Cox JD, Stetz 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.* 1995;31(5):1341-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](http://dx.doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C). PMID:7713792.
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.* 2019;41(6):1984-98. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.25631>. PMID:30680831.
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. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3249-55. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-2720-y>. PMID:25832897.
22. Lyra MMF. Imunonutrição em câncer de cabeça e pescoço: efeitos clínicos e nutricionais [dissertação]. Maceió: Curso de Nutrição, Universidade Federal de Alagoas; 2020.
23. Curra M, Soares LAV Jr, Martins MD, Santos PSS. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein.* 2018;16(1):eRW4007. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082018rw4007>. PMID:29694618.
24. Menezes AC, Rosmaninho É, Raposo BS, Alencar MJS. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *Rev Bras Odontol.* 2014;71(1):35-8. <http://dx.doi.org/10.18363/rbo.v71i1.536>.
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.* 2014;120(10):1453-61. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28592>. PMID:24615748.
26. Santos PSS. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea [dissertação]. São Paulo: Curso de Odontologia, Universidade de São Paulo; 2005.
27. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423-31. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.33100>. PMID:32786044.
28. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3949-67. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4>. PMID:31286232.
29. Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi E, Bensadoun RJ. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer.* 2021;29(10):5701-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06048-5>. PMID:33649918.
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;11(5):ZE06-9. <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2017/26845.9905>. PMID:28658926.
31. Mogensen S, Tredal C, Kristensen CA, Bentzen J, Lawson-Smith L, Petersen J, et al. Effect of bupivacaine lozenges on oral mucositis pain: a randomized controlled multicenter phase II study. *Pain Rep.* 2017;2(5):e619. <http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000619>. PMID:29392234.
32. Kirk LM, 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 Syst Pharm.* 2017;74(9):e202-10. <http://dx.doi.org/10.2146/ajhp160214>. PMID:28438825.
33. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck.* 2004;26(1):77-84. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.10326>. PMID:14724910.
34. Dantas JBL, 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;36(3):1115-25. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.7378>. PMID:35129844.
35. Shabanloei R, Ahmadi F, Vaez J, Ansarin K, Hajizadeh E, Javadzadeh Y, et al. Allopurinol, chamomile and normal saline mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced stomatitis. *J Clin Diagn Res.* 2009;3(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. *Support Care Cancer.* 2020;29(4):2187-202. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05548-0>. PMID:32889582.
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;43(10):3199-213. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.26798>. PMID:34240498.
38. Kuhn-Dall’Magro A, Zamboni E, Fontana T, Dogenski LC, De Carli JP, Dall’Magro E, et al. Low-level laser therapy in the management of oral mucositis induced by radiotherapy: a randomized double-blind clinical trial. *J Contemp Dent Pract.* 2022;23(1):31-6. <http://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3277>. PMID:35656654.
39. Grando L, Mituuti C, Santos A, Ghidini G, Smiderle F, Simões A, et al. Aplicación del láser de baja potencia para analgesia de la odinofagia causada para radioterapia de cabeza y cuello: reporte de series de casos clínicos. *Rev Estomatol Hered.* 2021;31(3):171-7. <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. *Support Care Cancer.* 2021;30(3):2225-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-021-06625-8>. PMID:34708311.