

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Desenvolvimento de um Protocolo Hospitalar de Tratamento da Mucosite e Estomatite Oral em Pediatria**

**Ana Beatriz Fernandes Caleiro**

Monografia orientada pela Professora Doutora Joana Marques Marto, Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa e coorientada pela Dra. Filipa Cosme Silva, Farmacêutica Assistente no Hospital Santa Maria

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2021**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Desenvolvimento de um Protocolo Hospitalar de Tratamento da Mucosite e Estomatite Oral em Pediatria**

**Ana Beatriz Fernandes Caleiro**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Joana Marques Marto,  
Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa  
e coorientada pela Dra. Filipa Cosme Silva, Farmacêutica Assistente no  
Hospital Santa Maria

**2021**



## Resumo

As náuseas, os vômitos e a neutropenia febril eram consideradas as complicações mais limitantes da terapêutica oncológica, tendo surgido nas últimas décadas opções terapêuticas para o controlo das mesmas. Face a estes efeitos, o estudo de estratégias preventivas e terapêuticas para a mucosite oral foi subestimada, tendo recentemente emergido como um dos efeitos mais debilitantes. Com o surgimento das terapêuticas direcionadas, foi identificado um espectro de toxicidades orais distintas da mucosite, nomeadamente a estomatite oral. Apesar de frequentemente consideradas sinónimos na literatura, correspondem a processos fisiopatológicos diferentes, mas ambos podem comprometer o sucesso do tratamento.

Atualmente, ainda não existe uma abordagem profilática e terapêutica padrão. Embora estejam disponíveis diretrizes para a prática clínica em adultos, estas não são extensíveis à pediatria, verificando-se uma acentuada escassez de ensaios robustos nesta população. Perante esta realidade, a prevenção e tratamento destas patologias constitui um desafio singular, com poucas estratégias de gestão e ferramentas de avaliação adaptadas a esta coorte, o que conduz a uma necessidade iminente de uniformização das evidências disponíveis. Deste modo, o âmbito do presente trabalho prendeu-se com o desenvolvimento de um protocolo hospitalar de prevenção e tratamento da estomatite e mucosite oral, na população pediátrica. O protocolo foi projetado como uma importante ferramenta clínica de suporte, para orientar os farmacêuticos nas suas intervenções nas equipas multidisciplinares e na comunicação médico-farmacêutico. Simultaneamente, pretende aumentar a consciencialização entre os profissionais de saúde para reconhecer e classificar com precisão os efeitos ao nível da cavidade oral.

Através de uma exaustiva pesquisa bibliográfica, com análise das principais orientações clínicas internacionais, identificaram-se as abordagens farmacológicas e não farmacológicas utilizadas na prevenção e tratamento da mucosite e estomatite oral. O tratamento é essencialmente de suporte e paliativo, através do controlo da dor, suporte nutricional, prevenção de infeções secundárias e controlo da xerostomia. Para isso, recorrem-se a agentes como anestésicos tópicos, anti-inflamatórios, antimicrobianos, fotobiomodulação, crioterapia, agentes de revestimento e palifermina na mucosite, predominando a utilização de corticosteroides na estomatite. O estabelecimento de protocolos de higiene oral, a educação dos pais e da criança e uma avaliação periódica da cavidade oral constituem também intervenções de extrema relevância.

**Palavras-chave:** Mucosite Oral; Estomatite Oral; Pediatria; Prevenção; Tratamento.

# Abstract

Nausea, vomiting, and febrile neutropenia were considered the most limiting complications of cancer therapy. In the last decades, therapeutic options to control these effects have emerged, but the study of preventive and therapeutic strategies for oral mucositis, now considered one of the most debilitating effects, was underestimated. With the emergence of targeted therapies, a spectrum of oral toxicities distinct from mucositis was identified, namely oral stomatitis. Although often considered synonymous in the literature, they correspond to different pathophysiological processes, but both can compromise treatment success.

Currently, there is still no standard prophylactic and therapeutic approach. Although guidelines for clinical practice in adults are available, they do not extend to pediatrics, and there is a marked shortage of robust trials in this population. Given this reality, the prevention and treatment of these pathologies is a unique challenge, with few management strategies and assessment tools adapted to this cohort, which leads to an imminent need to standardize the available evidence. Thus, the scope of this work was related to the development of a hospital protocol for the prevention and treatment of oral mucositis and stomatitis in the pediatric population. The protocol was designed as an important clinical support tool to guide pharmacists in their interventions in multidisciplinary teams and physician-pharmacist communication. At the same time, it aims to raise awareness among health professionals to recognize and classify the oral cavity's effects accurately.

Through an exhaustive literature review, with an analysis of the main international clinical guidelines, the pharmacological and non-pharmacological approaches used to prevent and treat mucositis and stomatitis were identified. Treatment is essentially supportive and palliative through pain control, nutritional support, prevention of secondary infections, and control of xerostomia. For this, agents such as topical anesthetics, anti-inflammatory drugs, antimicrobials, photobiomodulation, cryotherapy, coating agents and palifermin are used in mucositis, with the predominant use of corticosteroids in stomatitis. The establishment of oral hygiene protocols, parent and child education, and periodic assessment of the oral cavity are also highly relevant interventions.

**Keywords:** Oral Mucositis; Oral Stomatitis; Pediatrics; Prevention; Treatment.

# Agradecimentos

À Professora Doutora Joana Marto e à Dra. Filipa Cosme Silva, pela orientação científica, desafio e estímulo, pela disponibilidade, pelo conhecimento que me transmitiram, assim como pela inspiração que são enquanto farmacêuticas.

Às minhas orientadoras de estágio, Dra. Joana Marques Ferreira e Dra. Patrícia Antunes, e colegas do hospital CUF Descobertas e Farmácia Aguiar, por me fornecerem as ferramentas necessárias e contribuírem para a construção da profissional que serei no futuro.

Um agradecimento especial aos meus pais, pelo amor, apoio incondicional e constante incentivo a perseguir os meus sonhos. São pilares sólidos na minha vida, um exemplo de dedicação e espírito de sacrifício.

À minha irmã e futura colega de profissão, por ser o meu *role model*, a pessoa cujos conselhos mais valorizo, pela sua paciência e pela força que me transmite, sem nunca me deixar desistir. Por tudo o que partilhamos, diariamente, desde há 23 anos. Ao meu cunhado, por me fazer sempre rir quando mais precisava.

Aos meus avós, Florinda e Francisco, por quem nutro profunda saudade, e aos avós Rosário e Heitor, na esperança de que este trabalho e percurso possa ser motivo do seu orgulho.

Ao Francisco, pela amizade e amor, pela compreensão e cumplicidade. Por me fazer avaliar as situações de forma crítica e (ainda) mais realista e por ter sempre as palavras certas.

Aos meus amigos de longa data, em especial à Adriana, pela vossa compreensão nos momentos em que estive menos presente.

Por último, às amigas que a FFUL me deu, por todos os momentos únicos que vivemos ao longo destes 5 anos, que deixam já muita saudade, e por tornarem este percurso mais fácil.

# Abreviaturas

**5-FU** – Fluorouracilo

**AAPD** – *American Academy of Pediatric Dentistry*

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**AINEs** – Anti-inflamatórios não esteróides

**BMA** - Benadryl®-Maalox®-Anestésico

**CCLG-PONF** - *Children's Cancer and Leukaemia Group/Paediatric Oncology Nurses Forum's Mouth Care Group*

**CFCS** - Colutório de fosfato de cálcio supersaturado

**ChIMES** – Escala Internacional de Avaliação da Mucosite Infantil

**CIBMTR** - *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*

**CIMPI** – Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada

**CMV** - Citomegalovírus

**COX-2** - Ciclo-oxigenase 2

**CTM** – Células-tronco mesenquimais

**DECH** – Doença do enxerto contra hospedeiro

**DNA** – Ácido desoxirribonucleico

**EBMT-NG** - *Research subgroup of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Nurses Group*

**EBMT-PDWP** - *Paediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation*

**EGF** - Fator de crescimento epidérmico

**EGFR/HER-1** – Recetor do fator de crescimento epidérmico

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento

**EO** – Estomatite Oral

**ESMO** – *European Society for Medical Oncology*

**FBM** - Fotobiomodulação

**FGF** - Fator de crescimento de fibroblastos

**G-CSF** – Fator estimulador de colónias de granulócitos

**GM-CSF** - Fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos

**HER** – Recetor do fator de crescimento epidérmico humano

**hKGF-1** - Fator de crescimento de queratinócitos humano

**HLA** - *Human Leukocyte Antigens*

**HMH** - Hidromorfona- morfina-hidromorfona

**HPLT** - *High power laser therapy*

**HSV** - Herpes simplex vírus

**ICT** – Irradiação Corporal Total

**IgG** - Imunoglobulina G

**IL** – Interleucina

**IMRT** - Radioterapia de intensidade modulada

**IV** - Intravenoso

**KGF-1/FGF-7** - Fatores de crescimento de queratinócitos

**LLLT** - *Low level laser therapy*

**MASCC/ISOO** - *Multinational Association of Supportive Cancer Care (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO)*

**MHM** - Morfina-hidromorfona-morfina

**mIAS** – Estomatite associada aos inibidores mTOR

**MMPs** – Metaloproteínases da matriz

**MO** – Mucosite oral

**mTOR** – Alvo da rapamicina nos mamíferos

**NCA** - Analgesia controlada por enfermeiros

**NCCN** - *National Comprehensive Cancer Network*

**NCI-CTCAE** - Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos – *National Cancer Institute*

**NF- $\kappa$ B** - Fator nuclear kappa  $\beta$

**NP** – Nutrição parentérica

**Nrf-2** - Fator nuclear derivado de eritroide

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**ONS** - *Oncology Nursing Society*

**PC** – Perfusão Contínua

**PCA** – *Patient-Controlled Analgesia*

**PDGF** – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

**POGO** - *The Pediatric Oncology Group of Ontario*

**PTA** - Polimixina-tobramicina-anfotericina B

**QT** – Quimioterapia

**QT-RT** – Quimiorradioterapia

**RCT** – *Randomized Controlled Trial*

**RF** – Reposição de fluídos

**ROS** – Espécies Reativas de Oxigênio

**RT** – Radioterapia

**SC** - Subcutâneo

**TCEH** – Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas

**TGF- $\beta$**  – Fator de Crescimento Transformador  $\beta$

**TNF- $\alpha$**  – Fator de Necrose Tumoral Alfa

**VVZ** – Varicela zoster

## Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumo.....  | 4  |
| Abstract .....   | 5  |
| Agradecimentos.....  | 6  |
| Abreviaturas .....   | 7  |
| Índice de Figuras .....                                    | 12 |
| Índice de Tabelas.....                                     | 12 |
| 1. Introdução.....   | 13 |
| 2. Mucosite e Estomatite Oral .....                        | 15 |
| 2.1 Incidência na População Pediátrica.....                | 17 |
| 2.2 Fisiopatologia .....                                   | 18 |
| 2.3 Etiologia e Fatores de Risco.....                      | 20 |
| 2.4 Escalas de Classificação.....                          | 21 |
| 2.4.1 Mucosite.....  | 22 |
| 2.4.2 Estomatite .....                                     | 22 |
| 3. Gestão da Mucosite e Estomatite Oral em Pediatria ..... | 23 |
| 3.1 Higiene Oral Básica .....                              | 24 |
| 3.1.1 Protocolos de Higiene Oral .....                     | 25 |
| 3.1.2 Educação do Doente.....                              | 26 |
| 3.2 Xerostomia, Dor e Infecções.....                       | 27 |
| 3.2.1 Xerostomia .....                                     | 27 |
| 3.2.2 Dor.....   | 28 |
| 3.2.2.1 Morfina .....                                      | 31 |
| 3.2.2.2 Cetamina .....                                     | 32 |
| 3.2.3 Infecções virais, fúngicas e bacterianas .....       | 32 |
| 3.3 Mucosite Oral.....                                     | 34 |
| 3.3.1 Medidas Não Farmacológicas .....                     | 34 |
| 3.3.1.1 Fotobiomodulação.....                              | 34 |
| 3.3.1.2 Crioterapia.....                                   | 35 |
| 3.3.1.3 Outros agentes.....                                | 37 |
| 3.3.2 Medidas Farmacológicas .....                         | 38 |
| 3.3.2.1 Higiene Oral Básica .....                          | 38 |
| 3.3.2.2 Agente de Revestimento da Mucosa.....              | 40 |

|  |    |
|--|----|
| 3.3.2.3 Fatores de Crescimento e Citocinas .....   | 41 |
| 3.3.2.4 Outros agentes.....  | 45 |
| 3.4 Estomatite Oral.....   | 48 |
| 3.4.1 Colutório de Bicarbonato de Sódio .....  | 49 |
| 3.4.2 Esteróides tópicos, intralesionais e sistêmicos .....  | 49 |
| 3.4.3 Redução da dose, suspensão ou descontinuação do tratamento .....   | 50 |
| 3.5 Medicamentos Manipulados .....   | 51 |
| 3.6 Suporte Nutricional .....  | 54 |
| 4. Protocolo Hospitalar de Tratamento da Mucosite e Estomatite Oral.....                                       | 55 |
| 5. Perspetivas Futuras.....  | 64 |
| 6. Conclusões .....  | 65 |
| Referências Bibliográficas .....   | 67 |
| Anexos.....  | 83 |
| A.1 Escala Internacional de Avaliação da Mucosite Infantil (ChIMES) .....                                      | 83 |
| A.2 <i>Oral Mucositis Assessment Scale</i> (OMAS) .....  | 84 |
| A.3 <i>Oral Assessment Guide</i> (OAG) .....   | 84 |
| A.4 Resumo dos estudos disponíveis para os diversos agentes profiláticos e terapêuticos na Mucosite Oral ..... | 86 |

## Índice de Figuras:

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1</b> - Diferenças no decurso clínico da mucosite causada por quimioterapia e radioterapia e estomatite causada por terapêuticas direcionadas (Adaptado de (50,51))..... | 17 |
| <b>Figura 2</b> - Fisiopatologia da Mucosite Oral. Com permissão de Sonis (2007) (66) .....  | 19 |
| <b>Figura 3</b> – Risco de desenvolvimento da MO, de acordo com o regime terapêutico (51).....   | 20 |
| <b>Figura 4</b> – Escada analgésica da OMS. Adaptado de (110) .....  | 29 |
| <b>Figura 5</b> - Abordagem por etapas para controlo da dor da mucosite e estomatite oral. Adaptado de (20) .....  | 30 |
| <b>Figura 6</b> - Ferramenta de avaliação da MO em pediatria. Com permissão de Tomlinson <i>et al.</i> (2010) (162).....   | 82 |

## Índice de Tabelas:

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1</b> Diferenciação clínica da mucosite oral, da estomatite oral e da estomatite aftosa (Adaptado de (8,31,35,38,39,42–44)) .....                                 | 16 |
| <b>Tabela 2</b> Classificação da MO de acordo com as escalas mais comumente utilizadas (19,91) .....  | 22 |
| <b>Tabela 3</b> Escala de Classificação da Estomatite Oral (19,36,92).....  | 23 |
| <b>Tabela 4</b> Composição dos agentes de revestimento da mucosa comercializados (131–133) .  | 42 |
| <b>Tabela 5</b> Corticosteroides tópicos, intralesionais e sistémicos utilizados no tratamento da estomatite oral (19,46).....  | 49 |
| <b>Tabela 6</b> Composição qualitativa e quantitativa de medicamentos manipulados para mucosite/estomatite oral utilizados em Portugal (Adaptado de (156,157)).....         | 52 |
| <b>Tabela 7</b> Escala de Avaliação da Mucosite Oral. Adaptado de (87).....   | 83 |
| <b>Tabela 8</b> Guia de Avaliação Oral. Adaptado de (163) .....   | 83 |
| <b>Tabela 9</b> Estudos e efetividade reportados, em pediatria, para as diversas intervenções disponíveis para a prevenção da mucosite oral (17,21,54,81,126,146,164) ..... | 85 |
| <b>Tabela 10</b> Estudos e efetividade reportados, em pediatria, para as diversas intervenções disponíveis para o tratamento da mucosite oral (21,118).....                 | 93 |

# 1. Introdução

Apesar de raro, o cancro pediátrico constitui a principal causa de morte não acidental em crianças com idade superior a um ano, registando anualmente, em Portugal, cerca de 400 novos casos (1). Os tipos de cancro com maior incidência na população pediátrica são leucemia, tumores do sistema nervoso central, sarcomas, tumores embrionários e linfomas (1,2). O aumento da taxa de cura, que ronda atualmente os 80 %, reflete-se num aumento da morbilidade destes doentes (3,4).

As náuseas, os vómitos e a neutropenia febril eram consideradas as complicações mais limitantes da terapêutica oncológica, tendo surgido opções terapêuticas para a sua gestão farmacológica. Comparativamente a estes efeitos, o estudo de estratégias preventivas e terapêuticas para a mucosite oral, relatada como um dos efeitos adversos mais dolorosos e debilitantes do tratamento oncológico, em doentes pediátricos (3,5,6), foi subestimado (7–9).

Com a introdução das terapêuticas direcionadas, aplicáveis quer em oncologia quer em patologias não oncológicas, foi identificado um espectro de toxicidades orais distintas da mucosite, nomeadamente a estomatite oral (10). Ambas as condições estão associadas a uma carga económica adicional, devido ao prolongamento das hospitalizações, à prescrição aumentada de analgésicos e antibióticos e à necessidade de nutrição parentérica (7,11–18). Simultaneamente, estes efeitos podem ser limitantes da dose, podendo condicionar o cumprimento do esquema terapêutico, pelo que a sua prevenção e controlo é imperativa para assegurar o sucesso do tratamento e, conseqüentemente, o prognóstico e sobrevida destes doentes (6,19–21).

Atualmente, ainda não existe uma abordagem profilática e terapêutica padrão (22). Embora estejam disponíveis diretrizes para a prática clínica em adultos, estas não são extensíveis à pediatria, face às alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (23–26), verificando-se assim uma acentuada escassez de ensaios robustos nesta população (6,27,28).

Perante esta realidade, a prevenção e tratamento destas patologias constitui um desafio singular, com poucas estratégias de gestão e ferramentas de avaliação adaptadas a esta coorte, o que conduz a uma necessidade iminente de uniformização das evidências disponíveis com vista à redução da morbilidade e melhoria da qualidade de vida (24,29). Conseqüentemente, o presente trabalho centra-se no desenvolvimento de um protocolo hospitalar de prevenção e tratamento da mucosite e estomatite oral, na população pediátrica, pretendendo ser uma importante ferramenta clínica de suporte para farmacêuticos. Deste modo, definiram-se os seguintes objetivos:

- Distinguir a mucosite oral da estomatite oral;
- Estabelecer linhas orientadoras no que respeita à prevenção e tratamento da mucosite e estomatite oral em doentes pediátricos submetidos a quimioterapia, radioterapia, transplante de células estaminais hematopoiéticas e terapêuticas direcionadas, de forma a auxiliar os farmacêuticos nas suas intervenções nas equipas multidisciplinares e na comunicação médico-farmacêutico;
- Uniformizar as intervenções, de forma a garantir uma boa prática, tendo por base as evidências científicas mais recentes;
- Aumentar a consciencialização entre os profissionais de saúde para reconhecer e classificar com precisão os efeitos destas terapêuticas ao nível da cavidade oral.

## 2. Mucosite e Estomatite Oral

Na literatura, a distinção entre mucosite e estomatite oral não é clara, sendo estes conceitos muitas vezes utilizados como sinónimos, apesar de corresponderem a processos fisiopatológicos díspares, com diferente apresentação, evolução clínica e resposta à terapêutica. Desta forma, releva-se importante a adoção de terminologia que diferencie adequadamente ambas as condições (19,30–32).


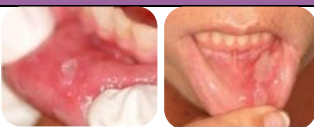

A resposta inflamatória da mucosa oral à citotoxicidade induzida pela terapêutica antineoplásica, como a quimioterapia (QT), a radioterapia (RT), quimioradioterapia (QT-RT) e transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), conduz à mucosite oral (MO). Esta caracteriza-se por inflamação, eritema e subsequente ulceração da mucosa oral (19,21). É considerada uma das complicações mais severas e debilitantes durante o período aplásico, na perspetiva não só dos doentes oncológicos, mas dos próprios profissionais de saúde (33). Está associada a uma elevada morbidade, impactando negativamente a qualidade de vida do doente, devido à presença de sintomas como dor, disfagia, hemorragia, comprometimento nutricional e infeções locais e sistémicas secundárias. Isto pode acarretar uma carga económica adicional, por exigir uma hospitalização prolongada, com prescrição aumentada de analgésicos opióides, antibióticos e necessidade de nutrição parentérica (7,11–18). Pode também refletir-se na necessidade de alterações ao esquema terapêutico, nomeadamente redução da dose, alterações temporais na administração da terapêutica ou interrupção da mesma, que podem afetar o sucesso do tratamento e, conseqüentemente, o prognóstico e sobrevida destes doentes (6,19–21).

A recente introdução de terapêuticas direcionadas permitiu atuar seletivamente nas vias de crescimento e progressão tumoral, com um perfil de eventos adversos reduzido, comparativamente à QT e RT. No entanto, estas novas terapêuticas não são isentas de efeitos, tendo sido identificados efeitos orais distintos da mucosite, nomeadamente a estomatite oral (EO) (32,34–38). A estomatite refere-se, de forma geral, a qualquer condição inflamatória dos tecidos orais. Deve utilizar-se este termo para sintomatologia oral não relacionada com agentes quimioterápicos ou radiação ionizante, como é o caso das terapêuticas direcionadas (19). Os inibidores mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos), como o temsirolimus e everolimus, são a principal terapêutica direcionada responsável pela EO, pelo que Sonis *et al.* (2010) propôs o termo estomatite associada aos inibidores mTOR (mIAS) para distinguir este efeito da MO (19). Embora a maioria dos casos de mIAS seja leve a moderada e autolimitada, remetindo

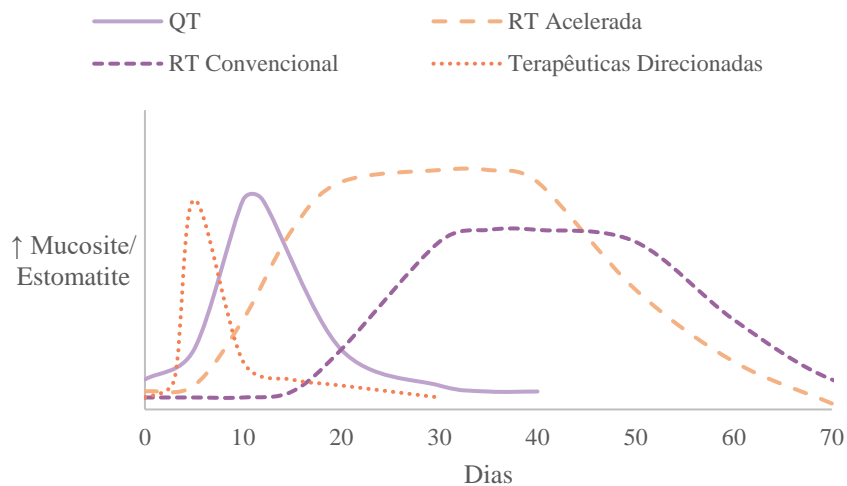
espontaneamente, mesmo com a continuidade do tratamento, em casos mais graves e persistentes, pode tornar-se uma toxicidade limitante da dose (8,39).

Esta classe de fármacos é usada não só no tratamento de tumores sólidos, mas também no tratamento de manifestações clínicas associadas ao complexo da esclerose tuberosa (37,39–41). Em suma, a MO é essencialmente de etiologia oncológica, enquanto a EO pode ser oncológica ou não oncológica, consoante a doença a que se destine a aplicação das terapêuticas direcionadas. Na tabela 1, encontram-se descritas as principais diferenças clínicas entre a MO e EO, distinguindo esta última da estomatite aftosa, à qual é fenotipicamente semelhante (36).

**Tabela 1 Diferenciação clínica da mucosite oral, da estomatite oral e da estomatite aftosa (Adaptado de (8,31,35,38,39,42–44))**

|                  | Mucosite Oral  | Estomatite Oral (mIAS)  | Estomatite Aftosa   |
|------------------|--|---|---|
| Aparência        |  <p>Lesões difusas, profundas e confluentes, de formato irregular, com uma pseudomembrana fibrinosa com detritos celulares, sem eritema periférico.</p>                                   |  <p>Ulcerações superficiais ovoides, singulares ou múltiplas, não confluentes, com uma área cinzenta central, delimitada por um halo eritematoso bem demarcado. Geralmente <math>\leq 1</math> cm de diâmetro, mas dolorosas.</p> |  <p>Ulcerações superficiais ovoides, com contorno eritematoso bem delimitado. Lesões menores geralmente com 0,2-0,8 cm de diâmetro; Lesões principais com diâmetro <math>\geq 1</math> cm.</p> |
| Localização      | <p><b>QT:</b> Mucosa não queratinizada<br/> <b>RT:</b> Mucosa não queratinizada e queratinizada (tecidos no campo de irradiação)</p>   | <p>Mucosa móvel não queratinizada, como a face interna dos lábios, as superfícies ventral e lateral da língua e o palato mole</p>   | <p>Mucosa oral não queratinizada. Raramente no palato ou gengiva. Lesões maiores podem afetar a superfície dorsal da língua e o palato, bem como a mucosa bucal e labial.</p>   |
| Mucosas afetadas | <p>Oral e gastrointestinal</p>   | <p>Apenas oral</p>  |   |
| Tempo de início  | <p><b>RT:</b> Gradual - 12-15 dias após início do tratamento (Pico 5-6 semanas).<br/> <b>QT:</b> Rápido (3-5 dias). Pico de severidade <math>\approx 10</math> dias após o início do tratamento.<br/> <b>TCEH:</b> 1 semana após início do tratamento (Pico 6-12 dias)</p> | <p>Rápido.<br/> Pico de severidade <math>\approx 5</math> dias após o início do tratamento</p>  | <p>Pode ser recorrente.</p>   |

|          | Mucosite Oral  | Estomatite Oral (mIAS)  | Estomatite Aftosa |
|----------|--|---|-------------------|
| Duração  | <b>RT:</b> 8-12 semanas<br><b>QT:</b> 7-21 dias<br>(resolução coincidente com a recuperação do hemograma)<br><b>TCEH:</b> 7-14 dias        | < 1-2 semanas   | 7-10 dias         |
| Sintomas | Edema, atrofia, dor, disfagia, alterações no paladar, dificuldade na fala e deglutição. Geralmente associado a sintomas gastrointestinais. | Dor, hemorragia, inflamação, sensação de queimadura e disfagia. Geralmente associado a efeitos adversos cutâneos. | -                 |



**Figura 1 - Diferenças no decurso clínico da mucosite causada por quimioterapia e radioterapia e estomatite causada por terapêuticas direcionadas (Adaptado de (42,43))**

## 2.1 Incidência na População Pediátrica

A incidência da MO e EO apresenta uma elevada variabilidade, dependente do tratamento aplicado, da doença e dos fatores de risco do próprio doente (31,44). Verifica-se uma incidência crescente da MO com as seguintes modalidades de tratamento: quimioterapia convencional (20-40%), quimioterapia de alta dose como regime de condicionamento para TCEH (80%) e, por último, quimiorradioterapia da cabeça e do pescoço (100%) (50,51). As crianças são particularmente propensas a esta condição, uma vez que possuem uma taxa mitótica epitelial superior à dos adultos (52,53), estimando-se uma incidência de 50-80% nesta população (13,14,18,54,55). Esta característica pode funcionar simultaneamente como uma vantagem e desvantagem, visto que permite uma maior celeridade da cicatrização da mucosa face aos adultos (52,56).

Quanto à estomatite, a incidência na população pediátrica não é conhecida. Nos adultos, verifica-se uma prevalência de 30-50%, predominando as formas leves a moderadas, sendo a estomatite grave rara (4-5%) (34–37,57). De entre os vários inibidores mTOR, o ridaforolimus é aquele com o qual se verifica uma maior incidência de estomatite, seguindo-se o temsirolimus e o everolimus (31,37).

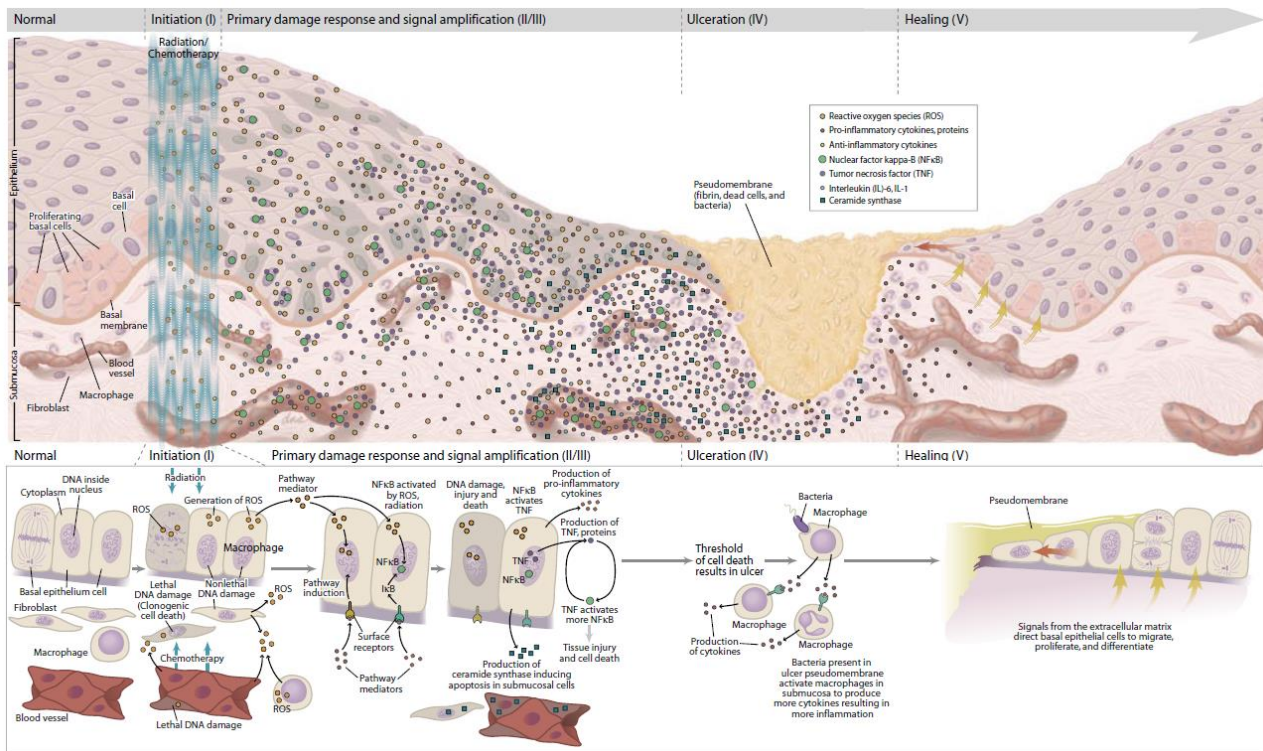
## 2.2 Fisiopatologia

A compreensão da patogénese da MO e EO é o precursor para a identificação de alvos terapêuticos e desenvolvimento de novos fármacos (8,46,58,59). No caso da MO, a fisiopatologia é complexa, multifatorial e compreende cinco estádios (7,27,57,60–65) (Figura 2):

- 1. Início (0-2 dias):** A QT e a RT levam à lesão direta no DNA das células epiteliais basais e na submucosa subjacente, que resulta na morte clonogénica destas células. Simultaneamente, há a geração de espécies reativas de oxigénio (ROS) que danificam o tecido conjuntivo, o DNA e as membranas celulares, estimulam macrófagos e desencadeiam uma cascata de eventos biológicos.
- 2. Resposta ao dano primário (2-3 dias):** Ocorre a ativação de fatores de transcrição, como o NF- $\kappa$ B, que conduz à produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6) e regula positivamente a COX-2, em fibroblastos e no endotélio vascular. Estes vão induzir a redução do *turnover* celular com promoção da apoptose e dano tecidual. A via da ceramida e a expressão de metaloproteínases da matriz (MMPs), por danos nos fibroblastos, também desempenham um papel na apoptose das células epiteliais basais e submucosas e na integridade da interface entre o epitélio e a submucosa.
- 3. Amplificação de Sinal (2-10 dias):** A lesão na mucosa é exacerbada por um mecanismo de *feedback* positivo, levando a uma amplificação do sinal gerado na fase anterior. O TNF- $\alpha$  aumenta a produção de NF- $\kappa$ B, induzindo assim uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias. Apesar da integridade do tecido ainda ser mantida nesta fase, alterações biológicas podem causar dor intensa, pelo que o aspeto clínico das lesões nem sempre é proporcional à sensação de dor referida.
- 4. Ulceração (10-15 dias):** O resultado da apoptose epitelial e lesão tecidual torna-se clinicamente aparente e sintomático. Durante esta fase, existe um risco elevado de colonização bacteriana das úlceras, em que os produtos da parede celular bacteriana se infiltram na submucosa, ativando os macrófagos do tecido, resultando na produção

adicional de citocinas pró-inflamatórias, inflamação e dor. Podem também invadir os vasos da submucosa, levando a sépsis.

**5. Cicatrização (15-21 dias):** A sinalização da matriz extracelular da submucosa estimula a migração, diferenciação e proliferação epitelial, com espessamento do epitélio e restauração da flora microbiana local. A COX-2 desempenha um papel nesta fase ao potencializar a angiogênese. Mesmo após a reposição total do epitélio, a estrutura da submucosa não é idêntica ao estado prévio ao dano mucotóxico, o que pode constituir risco de recorrência.



**Figura 2 - Fisiopatologia da Mucosite Oral. Com permissão de Sonis (2007) (65)**

Em contraste, o conhecimento dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da EO são limitados, embora se considere que estes diferem do que ocorre na MO. A semelhança clínica da mIAS com a estomatite aftosa e a boa resposta a corticosteroides de ambas, indicia que estas podem partilhar vias patobiológicas (27,36,38). Sabe-se que a inibição de mTOR pode desencadear uma resposta inflamatória tipo autoimune (34,46) com infiltração de células T, acompanhada por um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e a IL-2, assim como a diminuição da proliferação epitelial (31,38,46,47). A perda da função de barreira epitelial e a ativação da via de sinalização do NF- $\kappa$ B podem desempenhar um papel no desenvolvimento de ulcerações orais (47). Os inibidores mTOR podem também inibir a

angiogênese, dificultando a cicatrização das úlceras (34,47). No entanto, são necessários mais estudos para elucidar a fisiopatologia da mIAS.

### 2.3 Etiologia e Fatores de Risco

A incidência e severidade da MO e EO é influenciada pelas características do doente e pelos regimes terapêuticos instituídos (7,64,66,67). Os fatores de risco relacionados com o doente compreendem uma condição oral pré-existente e estado nutricional deficitário, história clínica anterior de MO e/ou EO, disfunção das glândulas salivares, etnia (maior incidência nos caucasianos) e polimorfismos genéticos (7,64,68–70). A idade, com maior incidência relatada em crianças e idosos, e o gênero, considerando-se predominante no sexo feminino, constituem fatores de risco cujos dados na literatura são contraditórios e inconclusivos, uma vez que existem estudos que confirmam esta correlação e outros que a refutam (3,7,20,57,66,70–74). Em estudos realizados na população pediátrica, a neutropenia, a elevação da creatinina sérica e das transaminases e baixo peso corporal antes da QT revelaram desempenhar um papel na etiologia da MO. A neutropenia é considerado o mais importante destes fatores de risco (29,71,73). Fatores de risco adicionais como o tabagismo, o alcoolismo, as comorbilidades, a utilização de medicamentos não são particularmente relevantes para a população pediátrica, apesar de constituírem fatores de risco na população adulta (3,70,75).

A incidência da MO e EO varia com o tipo de terapêutica administrada, a dose, o esquema terapêutico e a via de administração (7).



**Figura 3 – Risco de desenvolvimento da MO, de acordo com o regime terapêutico (51)**

O risco associado à quimioterapia aumenta com a intensidade da terapêutica e com o efeito cumulativo dos ciclos subsequentes, principalmente se tiver ocorrido um episódio no ciclo anterior (20,60,64,67). Os agentes alquilantes, as antraciclinas e os antimetabolitos são as principais classes de agentes quimioterápicos que exibem estomatotoxicidade, destacando-se a cisplatina, o fluorouracilo (5-FU), o metotrexato, doxorrubicina e ciclofosfamida (3,7,20). A associação da quimioterapia com a radioterapia acentua ainda mais o risco (7,19,20).

A incidência da MO em doentes submetidos a radioterapia é dependente do local irradiado e da sua extensão, da dose total de radiação, do fracionamento da dose e associação com outras terapêuticas oncológicas (7,20).

No caso do TCEH, os doentes são submetidos a um regime de condicionamento, que consiste em elevadas doses de QT, com ou sem RT associada, que irá destruir intencionalmente a medula óssea. As células podem ser do próprio (transplante autólogo), de um gêmeo idêntico (transplante singênico ou isotransplante) ou de um familiar ou dador HLA compatível (transplante alogênico) (20). É mais comum uma elevada gravidade de mucosite associada a transplante alogênico do que a autólogo, devido à intensidade do regime de condicionamento e à profilaxia da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) com metotrexato (7,15,19,20,76–79). Os regimes de condicionamento mais mucotóxicos são os mieloablativos, que incluem irradiação corporal total (ICT), bussulfano, etoposido e melfalano (10,70,76,80,81). Nestes doentes, a MO está associada a um risco maior de mortalidade 100 dias após o TCEH (82).

No que diz respeito à EO, as terapêuticas direcionadas mais comumente associadas a este efeito adverso são os inibidores mTOR (temsirolimus, everolimus, ridaforolimus, sirolimus), inibidores da angiogénese (bevacizumab, sunitinib, sorafenib), inibidores do fator de crescimento epidérmico (EGFR) (cetuximab, gefitinib, erlotinib) e inibidores da tirosina cinase (lapatinib) (19,32,34). A administração concomitante destes fármacos com QT convencional ou RT pode potencializar as toxicidades orais, como por exemplo, cetuximab com cisplatina (32,50). Contrariamente ao que se verifica na MO, na EO, a frequência e a gravidade da mesma diminui nos ciclos subsequentes de tratamento (8,32,35,39), apesar de estar dependente da dose e duração do tratamento (57,83).





## **2.4 Escalas de Classificação**

A avaliação da cavidade oral e sintomatologia associada deve ser realizada precocemente após o início da terapêutica e repetida regularmente (7,20), com recurso a ferramentas que incorporem uma componente objetiva, subjetiva e funcional (84). Em pediatria, é necessário ter em consideração as limitações inerentes à idade, quanto à capacidade de exprimir a dor, a cooperação na visualização da cavidade oral e a necessidade de um instrumento simples, rápido e de fácil utilização em contexto hospitalar (3,7,24,84–86). Todas estas características limitam a aplicação das escalas utilizadas na avaliação de adultos, mas há ausência de ferramentas validadas em pediatria (21,85,87).

### 2.4.1 Mucosite

As escalas de classificação da MO, amplamente utilizadas na prática clínica, são a da Organização Mundial da Saúde (OMS) e a do *National Cancer Institute* (NCI) - Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos (CTCAE) Versão 5.0 (19,67,85,88) (Tabela 2). A escala da OMS é aceitável para utilização em crianças, desde que usada em combinação com uma escala de avaliação de dor apropriada para a idade (10), como a escala ChIMES (72). A ChIMES é uma escala de autorrelato, projetada e validada em crianças com doença oncológica, que avalia simultaneamente a dor, a função oral e a presença de ulcerações (Anexo A.1) (21,86). Além da ChIMES, outras escalas validadas para utilização em pediatria são a *Oral Mucositis Assessment Scale* (OMAS) (Anexo A.2), mais direcionada para a investigação clínica, e *Oral Assessment Guide* (OAG), mais direcionado para a prática clínica (Anexo A.3) (23,85,89). Contudo, embora tenham sido validadas nesta população, ambas têm limitações importantes quando aplicados a crianças (85).

**Tabela 2 Classificação da MO de acordo com as escalas mais comumente utilizadas (19,90)**

| Grau |   | OMS  | NCI-CTCAE (v5.0)   |
|------|---|--|--|
| 1    |  | Eritema e dor  | Assintomática ou sintomas ligeiros. Intervenção não indicada                                   |
| 2    |  | Eritema e ulceração, mas com capacidade de ingestão de alimentos sólidos | Dor moderada ou ulceração que não interfere com a ingestão oral. Alterações na dieta indicadas |
| 3    |  | Ulceração com eritema extenso, que exige uma dieta líquida               | Dor intensa, que interfere com a ingestão oral   |
| 4    |  | Ulceração em que a alimentação por via oral não é possível               | Sintomas associados a consequências com risco de vida. Intervenção urgente indicada            |
| 5    | -   | -  | Morte  |

### 2.4.2 Estomatite

As escalas desenvolvidas para a MO secundária à QT convencional e RT são as atualmente utilizadas para avaliar mIAS, apesar de apresentarem várias limitações quando

aplicadas a terapêuticas direcionadas (19). A morbidade de mIAS resulta da persistência das lesões e da dor associada, enquanto estas escalas avaliam a extensão da ulceração e o impacto na dieta, o que pode subestimar a gravidade de mIAS (31,32,36,83,91). Boers-Doets *et al.* (2013) propuseram uma nova escala, composta por um componente subjetivo e um componente objetivo, que medem a dor e a duração das lesões, respetivamente (Tabela 3). Os doentes são candidatos a reduções de dose apenas quando a pontuação da componente subjetiva e objetiva atinjam o grau 3, ou seja, quando as lesões persistem e a dor não é controlada, mesmo com analgésicos e anestésicos, por pelo menos 7 dias (19,31,36,91). Esta escala não se encontra ainda validada, muito menos para utilização em pediatria, pelo que tem utilidade limitada na prática clínica (47). Desta forma, até que uma escala específica de mIAS seja validada, os critérios de classificação baseados no NCI-CTCAE permanecerão em utilização (45).

**Tabela 3 Escala de Classificação da Estomatite Oral (19,36,91)**

| Grau | Escala mIAS  |   |
|------|--|---|
|      | Objetivo   | Subjetivo   |
| 0    | Sem mIAS visível (sem eritema e sem ulceração).  | Sem dor orofaríngea atribuída a mIAS.   |
| 1    | Eritema oral e/ou faríngeo, atribuído a mIAS, mas sem ulceração.   | Dor orofaríngea atribuída a mIAS, com pontuação média de dor orofaríngea (nas últimas 24 horas) relatada como $\leq 2$ numa escala de 0-10. |
| 2    | Ulceração(ões) oral e/ou faríngea visível(s), atribuída a mIAS, de duração $< 7$ dias.                   | Dor orofaríngea atribuída a mIAS, com pontuação média de dor orofaríngea (nas últimas 24 horas) relatada como $\leq 5$ numa escala de 0-10. |
| 3    | Ulceração(ões) oral e/ou faríngea visível(s), atribuída a mIAS, que persiste por um tempo $\geq 7$ dias. | Dor orofaríngea atribuída a mIAS, com pontuação média de dor orofaríngea (nas últimas 24 horas) relatada como $\geq 6$ numa escala de 0-10. |

### 3. Gestão da Mucosite e Estomatite Oral em Pediatria

As medidas de gestão da MO e EO têm essencialmente um carácter de suporte e focam-se na palição dos sintomas, com vista à melhoria da qualidade de vida destes doentes (7,48,86,92). O alívio da dor, o suporte nutricional, o controlo da xerostomia e a prevenção de infeções secundárias são os elementos-chave do tratamento (16).

### 3.1 Higiene Oral Básica

A higiene oral básica é considerada o alicerce da gestão da MO e EO, assumindo um papel crucial na sua prevenção e visando a erradicação de fatores de risco, nomeadamente através do controlo do microbioma oral e manutenção da integridade e função da mucosa (67,93,94).

É requerida uma abordagem integrada e multidisciplinar, devendo promover-se a acessibilidade destes doentes aos serviços de saúde oral e o estabelecimento de protocolos e comunicação entre estes e o serviço de oncologia (12,20,49,93,95–97). O período de atuação mais importante é o compreendido entre o momento do diagnóstico e o início do plano de tratamento estabelecido (12,20). Logo após o diagnóstico, todas as crianças devem ser submetidas a uma avaliação clínica da cavidade oral, por parte de um estomatologista, de forma a eliminar focos sépticos intraorais pré-existentes e potenciais fontes de traumatismo. Desta forma, consegue-se minimizar a necessidade de adiamento e/ou interrupção do regime terapêutico por complicações orais e maximizar o tempo para possíveis tratamentos dentários e subsequente cicatrização (7,12,20,25,49,84,88,95–97). Esta avaliação deve ser mantida durante a efetivação dos tratamentos, a cada 3-4 meses e após a conclusão dos mesmos (12,20,88,95,96). A omissão da mesma repercute-se num aumento da morbilidade, decréscimo de qualidade de vida e da sobrevivência (20).

Num estudo que avaliou a eficácia da implementação de um protocolo de saúde oral padrão, em conformidade com as evidências das *guidelines*, na prevenção da mucosite em cuidados intensivos pediátricos, comprovou-se uma menor incidência da MO, considerando esta medida, em conjunto com a observação frequente da cavidade oral dos doentes, como as etapas mais importantes na prevenção da mesma (98). Apesar da forte necessidade da standardização dos protocolos orais, também é verdade que este deve ser adaptado e personalizado para cada doente, uma vez que muitas das diretrizes são elaboradas empiricamente. É importante ter em conta que a incidência e gravidade da mucosite não são influenciadas apenas pelo regime de higiene oral seguido, antes e durante o tratamento, mas por outros fatores como o nível de higiene oral antes do tratamento, parâmetros salivares e estado imunológico da criança (99).

A *American Academy of Pediatric Dentistry* (AAPD) possui diretrizes sobre a gestão odontológica de doentes pediátricos a receber QT, TCEH ou RT, focando-se não só na higiene oral básica, mas nos cuidados odontológicos antes, durante e após a terapêutica do cancro. Na estomatite, a *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda protocolos de

higiene oral básica em todos os tipos de cancro e em todas as modalidades de terapêuticas direcionadas. Nesses protocolos devem constar colutórios suaves de bicarbonato de sódio não alcoólico, 4-6 vezes por dia (19).

No protocolo desenvolvido no âmbito deste trabalho, encontram-se reunidas as recomendações das principais entidades internacionais no que diz respeito aos cuidados de higiene oral na população pediátrica, como a AAPD, a ESMO, a *Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG)/Paediatric Oncology Nurses Forum's (CCLG-PONF) Mouth Care Group*, o *The Royal College of Surgeons of England/The British Society for Disability and Oral Health*, a *European Oral Care in Cancer Group*, a *Atlantic Provinces Pediatric Hematology Oncology Network* e a *Paediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT-PDWP)*.

### **3.1.1 Protocolos de Higiene Oral**

A MASCC/ISOO realizou uma revisão sistemática, na população pediátrica, onde analisou diversos estudos que avaliaram estratégias para a prevenção e o tratamento da MO. A eficácia preventiva dos vários protocolos orais testados em doentes pediátricos com cancro hematológico e tratados com esquemas quimioterápicos foi avaliada em cinco estudos. O objetivo destes estudos não era avaliar a eficácia dos agentes constituintes do protocolo em si, mas sim o impacto que a implementação de um protocolo como um todo tinha no decurso da mucosite.

Dos vários protocolos orais testados em doentes pediátricos, apenas o avaliado através de um ensaio clínico randomizado controlado (RCT) não apresentou nenhuma diferença significativa na incidência da MO entre o grupo experimental e o grupo controlo. Os restantes estudos indicaram, consistentemente, que a implementação de uma combinação de vários agentes num protocolo de cuidados orais é benéfica na redução da gravidade da MO e/ou da severidade da dor (21).

Apesar destes protocolos serem uma prática importante recomendada para estes doentes, existem evidências limitadas, por ausência de estudos rigorosos e de elevada qualidade (16). Verifica-se também uma elevada heterogeneidade entre os vários protocolos, relativamente quer aos agentes utilizados, quer às dosagens e à frequência da sua utilização, o que limita a reprodutibilidade dos mesmos. Desta forma, é difícil retirar conclusões relativamente à superioridade de um protocolo em detrimento dos restantes e estabelecer orientações específicas, por evidências inadequadas e/ou conflitantes. Simultaneamente, há uma ausência de vocabulário padronizado, como por exemplo, na referência ao *magic mouthwash*, em que as

substâncias ativas, a sua concentração e a proporção são variáveis e ambíguas em diferentes artigos (93).

Contrariamente ao que acontece nos adultos, em que há recomendações para a implementação destes protocolos não só em doentes em regime quimioterápico, mas também em radioterapia e transplante, na população pediátrica, apenas existem estudos da implementação dos mesmos em quimioterapia (16).

### **3.1.2 Educação do Doente**

Quando confrontado com um diagnóstico oncológico, é improvável que o doente e os seus pais considerem a saúde oral uma prioridade, daí a importância primordial das intervenções a nível educacional (20,49). Além disso, a maior parte está familiarizada com as complicações mais comuns destas terapêuticas, como as náuseas e os vômitos, mas não com a MO e EO e os seus sinais e sintomas (7).

A chave para o sucesso na manutenção de uma cavidade oral saudável, durante a terapêutica imunossupressora, é a adesão do doente, assim como a frequência e consistência com que este cumpre as medidas (97,100). Desta forma, é necessário consciencializar a criança e os pais das potenciais implicações orais dos tratamentos a que vão ser sujeitas, a curto e longo prazo, de acordo com a avaliação do risco, e motivá-las para o cumprimento das indicações do estomatologista. Isto irá refletir-se na maximização da adesão, na compreensão do benefício dos protocolos de cuidados bucais e, conseqüentemente, nos resultados clínicos, com mitigação de ulcerações orais graves (7,16,19,20,42,97). Simultaneamente, irá permitir aos pais a identificação precoce de sinais e sintomas, através da avaliação rotineira da cavidade oral da criança (19,42,58). Esta informação deve ser fornecida não só verbalmente, mas também por escrito, através de folhetos informativos, por exemplo, antes do início do tratamento (12,42,49,88).

Uma vez concluída a terapêutica imunossupressora, é aconselhável reforçar a importância da manutenção destes hábitos, assim como enfatizar a necessidade uma monitorização regular com um estomatologista, durante o período de crescimento e desenvolvimento da criança (12,49,97). O risco de distúrbios no desenvolvimento dentário e crescimento craniofacial aumenta quanto menor a idade da criança no momento do tratamento, com doses elevadas de radiação e/ou agentes quimioterápicos e com terapêutica combinada. Microdontia, agenesia dentária e xerostomia são alguns dos efeitos colaterais a longo prazo que podem ocorrer durante o desenvolvimento dentário e craniofacial (25,49).

Um estudo presente na revisão sistemática da MASCC/ISOO, realizado em doentes pediátricos com cancro hematológico e com tumores sólidos, revelou que a educação do doente relativa aos cuidados bucais, previamente ao tratamento, e a consistência na realização desses mesmos cuidados, tem um papel na redução quer da severidade da MO (grau), quer da dor resultante da mesma (21,101). Estas conclusões vão de encontro às de Kostak *et al.* (2020), pelo que é importante que os profissionais de saúde não omitam esta informação tão relevante, mas que é frequentemente esquecida na clínica (102).

## **3.2 Xerostomia, dor e infeções**

A xerostomia, a dor e as infeções são os principais sinais e sintomas alvo de medidas profiláticas e terapêuticas com vista à resolução da MO e EO.

### **3.2.1 Xerostomia**

O contributo do fluxo salivar na integridade, cicatrização e lubrificação da mucosa é determinante, uma vez que a saliva contém fatores protetores da mucosa, que promovem a cicatrização de lesões e a reparação tecidual (103). A MO faz-se muitas vezes acompanhar de xerostomia transitória ou permanente, ambas consequência do tratamento oncológico, contribuindo mutuamente para um aumento da inflamação da mucosa, aumento do risco de infeção local e cáries e dificuldades mastigatórias (67). Geralmente, protocolos de radioterapia com ICT têm maior probabilidade de causar hipossalivação (25).

Os cuidados de suporte para o alívio desta sintomatologia consistem na hidratação frequente da cavidade oral, na utilização de estimulantes salivares (pilocarpina, gomas e pastilhas para mastigar), de substituintes salivares ou sialogogos, lubrificantes artificiais, sprays/nebulizadores salinos, colutórios sem álcool e colocação de gelo na cavidade oral (12,25,42,49,67,97). Em alternativa à radioterapia convencional, pode optar-se por radioterapia de intensidade modulada (IMRT), que minimiza a quantidade de radiação nas glândulas parótidas, submandibulares e salivares (100,104).

O CCLG/PONF *Mouth Care Group* refere haver evidência insuficiente para suportar a utilização de agentes farmacológicos como a amifostina para a prevenção de danos na glândulas salivares ou da pilocarpina para a prevenção da xerostomia em crianças submetidas a tratamento oncológico (12). Apesar de sialogogos como a pilocarpina estarem aprovados em adultos, para o alívio dos sintomas de hipofunção das glândulas salivares, em doentes com xerostomia grave, após irradiação para tratamento de cancro da cabeça e pescoço, este tipo de fármacos não está aprovado para utilização em crianças. Isto deve-se não só ao facto de a segurança e eficácia na

população pediátrica não terem sido estabelecidas, mas também porque a forma farmacêutica comercialmente disponível (comprimidos) não é apropriada à utilização pela maior parte das crianças, de acordo com as recomendações da *American Academy of Pediatric Dentistry* (97,105). No entanto, há na literatura um *case report* da administração de pilocarpina 5 mg, três vezes ao dia, a uma criança de 9 anos submetida a radioterapia para carcinoma da nasofaringe, que revelou eficácia e ausência de quaisquer efeitos colaterais (106).

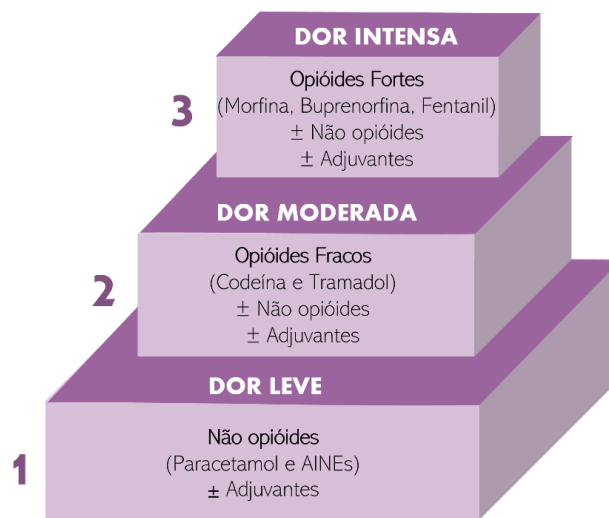
É importante que todos os estimulantes da saliva sejam isentos de açúcar e com baixo teor ácido para evitar risco aumentado de cárie dentária, sensibilidade dentária e erosão (25,104). Deve ser feita também uma revisão farmacoterapêutica, de forma a identificar possíveis fármacos que intensifiquem a disfunção das glândulas salivares (antidepressivos, anti-histamínicos, anticolinérgicos, inaladores com corticoides e opióides), para que, se possível, sejam substituídos por medicamentos que não tenham impacto a este nível (7,42,104). A oxigenoterapia pode também contribuir para a xerostomia (42).

### **3.2.2 Dor**

A dor constitui um componente essencial na estratégia de tratamento da MO e EO, uma vez que afeta significativamente o estado nutricional, a capacidade de realizar a higiene oral, aumentando a propensão para infeções, e limitando a adesão a terapêuticas por via oral. É considerada, pelos pais e pelas crianças, como o sintoma mais impactante no doente pediátrico (5,75,107).

O tratamento da dor associada à MO e EO deve seguir uma abordagem multimodal gradual, com base na intensidade da mesma. Inicia-se com tratamentos tópicos locais, que têm essencialmente como objetivo reduzir a irritação, o desconforto e humidificar a mucosa. Utilizam-se os colutórios (solução salina a 0,9 %, soluções com bicarbonato de sódio, difenidramina, lidocaína, hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio), assim como agentes protetores da superfície da mucosa, que revestem a mucosa ulcerada, como o sucralfato e o Gelclair<sup>®</sup>, cuja composição se encontra descrita na tabela 4. Os anestésicos tópicos, como a lidocaína e benzocaína, estão também indicados no controlo precoce da dor leve a moderada, proporcionando um rápido alívio da dor. Quando estes agentes se mostrarem insuficientes para fornecer um controlo adequado da dor, devem iniciar-se analgésicos sistémicos, de acordo com a escada analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Figura 4) (7,20,28). O paracetamol e o ibuprofeno são os analgésicos não opióides de primeira linha na dor leve (degrau 1), o tramadol é o opióide fraco predominantemente utilizado na dor moderada (degrau 2), enquanto a morfina, analgésico opióide forte, é a primeira escolha terapêutica na dor

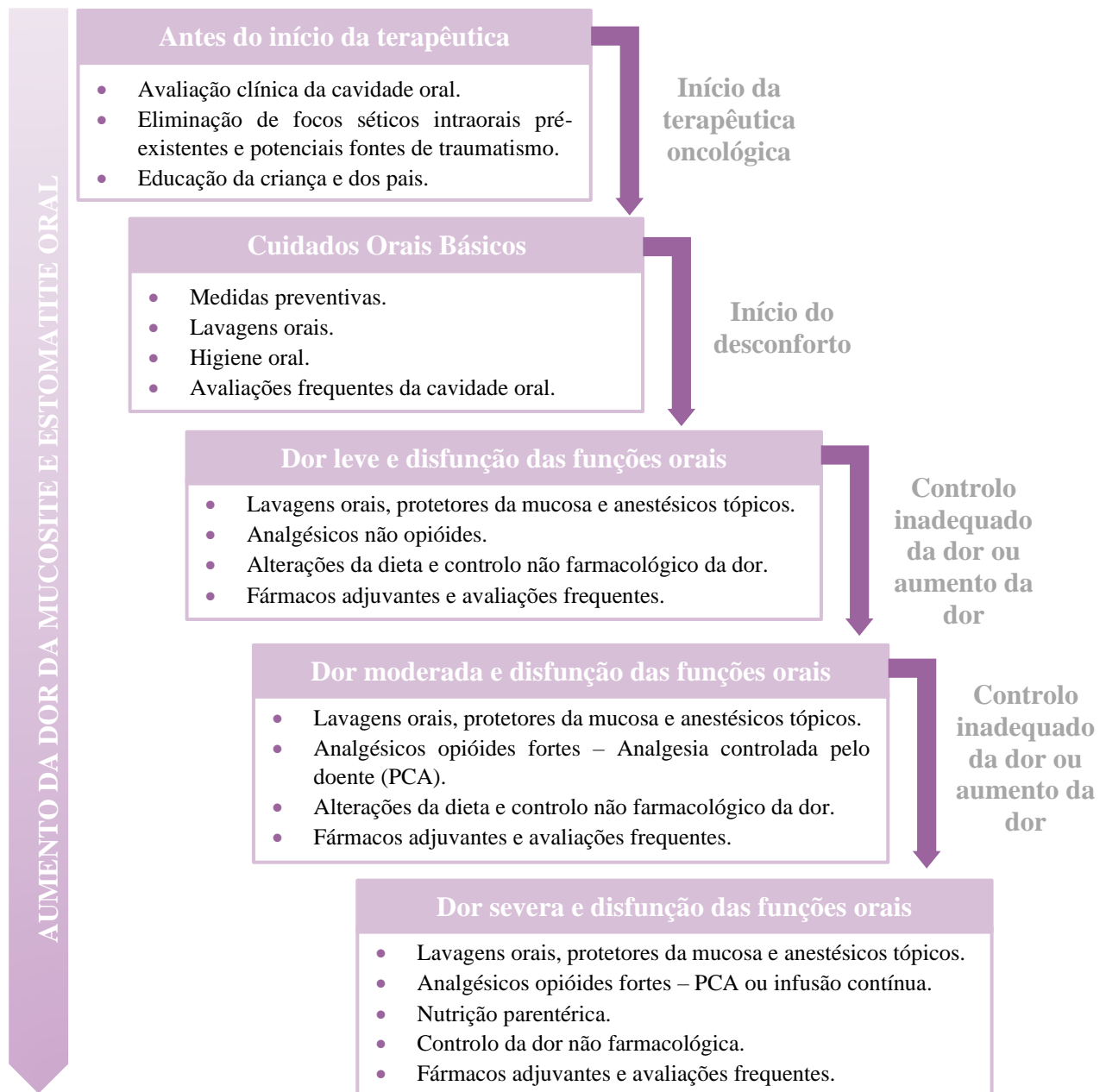
moderada a intensa (degrau 3) (108). Estes fármacos podem fazer-se acompanhar, em todos os degraus, de medicação adjuvante, como a cetamina e anestésicos tópicos, e estratégias não farmacológicas, para maximizar o alívio da dor, tratar os efeitos adversos dos analgésicos e para o tratamento concomitante de distúrbios psicológicos e fisiológicos (ansiedade, depressão e insónia) (20,108). De salientar que as estratégias adotadas numa determinada etapa do tratamento devem ser mantidas aquando da intensificação dos cuidados para o nível seguinte, reduzindo a necessidade de doses mais elevadas de um único tratamento e potenciando a eficácia do mesmo (20).



**Figura 4 – Escada analgésica da OMS. Adaptado de (109)**

Contudo, o controlo da dor em pediatria é desafiante e existem alguns aspetos a ter em consideração. A utilização de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) deve ter em conta a relação benefício-risco, em crianças sob QT, devido ao seu efeito anti-plaquetário, que aumenta o risco de trombocitopenia. A administração regular de paracetamol está desaconselhada em crianças neutropénicas ou em risco de desenvolver neutropenia. Adicionalmente, a combinação de AINEs e paracetamol deve ser utilizada com prudência devido às suas propriedades antipiréticas, que podem mascarar um possível sinal de infeção em crianças imunossuprimidas, com risco aumentado de sépsis (110). É também necessário ter em conta possíveis interações medicamentosas dos AINEs, nomeadamente com o metotrexato e a ciclosporina e a toxicidade renal e hepática, que limitam a sua utilização, embora não produzam tolerância ou dependência (20). Outros fatores a ter em conta são a tolerância aos opióides (com elevadas doses ou utilização por um período prolongado, o que não é frequente nestes doentes), a hiperalgesia, a via de administração, quando as crianças têm dificuldade em deglutir e os efeitos adversos dos

opioides, que devem ser previamente antecipados e prevenidos precocemente (110). Na figura 5 encontram-se descritas as etapas do tratamento da dor em função da severidade da mesma.



**Figura 5 - Abordagem por etapas para controlo da dor da mucosite e estomatite oral. Adaptado de (20)**

De acordo com as recomendações da ESMO, na estomatite, os especialistas sugerem a utilização de AINEs tópicos na dor moderada, como por exemplo, a pasta de amlexanox a 5 %, 4 vezes ao dia durante 2 semanas ou até resolução da úlcera (19,46). Este fármaco está indicado no tratamento de pequenas úlceras aftosas em adultos, atuando no alívio da dor e diminuição do eritema e tamanho da lesão, mas não reduz a sua frequência (111,112). No entanto, para além de, em crianças e adolescentes (<18 anos) esta pasta bucal não ser recomendada, face à

falta de informação de segurança e eficácia, também não se encontra a ser comercializada atualmente em Portugal (111). Quando os AINEs não forem tolerados, considera-se a combinação de paracetamol, como terapêutica de manutenção, com um opióide sistémico de libertação imediata ou fentanilo de ação rápida (por exemplo, 50 µg/dose de spray nasal de fentanilo) para alívio da dor a curto prazo (19). Contudo, analogamente ao amlexanox, também ainda não foram estabelecidas a eficácia e segurança em crianças e adolescentes (<18 anos) e não é atualmente comercializado na dosagem de 50 µg/dose (113). Na dor intensa persistente, devem considerar-se vias alternativas de administração como a transdérmica ou intranasal, uma vez que a dor pode limitar a administração de medicamentos por via oral (19).

### **3.2.2.1 Morfina**

#### **Morfina-hidromorfona-morfina (MHM) vs Hidromorfona-morfina-hidromorfona (HMH)**

A analgesia controlada pelo doente (*Patient Controlled Analgesia* – PCA) é uma técnica analgésica que permite ao doente autoadministrar doses fracas pré-definidas de opióides por via intravenosa (IV), subcutânea (SC) ou epidural, sempre que necessite, ao pressionar um manípulo de um dispositivo computadorizado com uma bomba perfusora incorporada. Isto permite ao doente controlar o consumo de fármaco, em função da sua sensibilidade dolorosa, reduzindo substancialmente os efeitos adversos dos opióides (114). Pode ser utilizado em crianças a partir dos 6 anos de idade, permitindo um melhor controlo da dor, menos efeitos adversos e diminuição do uso de opióides (115,116).

A morfina e a hidromorfona são os opióides mais comumente utilizados em PCA. Embora ambos sejam eficazes, podem ocorrer efeitos adversos que, em caso de persistência ou elevada gravidade, ou devido a controlo inadequado da dor ou a tolerância a opióides, levem à necessidade de rotatividade dos opióides administrados (116). Alguns dos efeitos adversos associados a estes fármacos são náuseas e vômitos, prurido, obstipação e sedação (20,116). As náuseas e os vômitos podem ser particularmente angustiantes para as crianças, sendo exacerbadas pelo próprio esquema quimioterápico, consoante o seu potencial emetogénico, e pela própria doença, afetando a ingestão nutricional e de líquidos (110).

Foram testados e comparados dois protocolos de PCA em doentes pediátricos submetidos a TCEH autólogo ou alogénico. Estes diferiam na ordem de administração das substâncias ativas, que eram alteradas a cada 3 dias. Um dos grupos era composto por doentes pediátricos que receberam morfina, seguida de hidromorfona e, novamente, morfina, enquanto o outro grupo, iniciou o protocolo com hidromorfona, seguida de morfina e, por fim,

hidromorfona. Não foi encontrada nenhuma diferença estatística no *score* diário de dor entre os dois grupos (21), sendo que a hidromorfona não foi superior à morfina em termos de analgesia e perfil de efeitos colaterais (115). Os doentes submetidos a este estudo relataram sedação leve, náuseas, vômitos e prurido, sendo que uma das crianças teve retenção urinária durante a utilização de hidromorfona, que exigiu cateterismo (21).

### **Analgesia Controlada pelo Doente (PCA) vs Perfusão Contínua (PC)**

A PCA com morfina é recomendada para o tratamento da dor associada à MO em crianças submetidas a TCEH ou QT (21,28,97). Num RCT selecionado pela sub-análise da MASCC/ISOO e também pela *Cochrane*, em que compararam a diminuição da dor associada à MO, após administração de morfina por PCA e por PC, em doentes submetidos a TCEH com ou sem ICT, conclui-se que não houve diferença na intensidade da dor entre os dois grupos, apesar de ter sido administrada uma dose menor de morfina no grupo PCA. Neste estudo, a morfina esteve associada a náuseas leves, problemas de concentração e sonolência quer por PCA quer por PC (21).

#### **3.2.2.2 Cetamina**

A administração de cetamina por via IV, adicionada à morfina por PCA ou protocolos de analgesia controlada por enfermeiros (NCA), foi avaliada para o controlo da dor da MO e mostrou eficácia analgésica em crianças submetidas a QT. No entanto, verificou-se uma incidência geral de náuseas, vômitos e prurido, mas que é atribuível à morfina e não à cetamina, uma vez que estes efeitos já se verificavam antes da adição da cetamina (21). Os resultados de White *et al.* (2011) são concordantes, concluindo que a adição de cetamina à morfina por PCA está associada a uma redução da dose de morfina, melhoria da dor e efeitos colaterais mínimos (117). Desta forma, estes estudos apoiam a introdução de cetamina como analgésico adjuvante para o controlo da dor da mucosite em crianças.

#### **3.2.3 Infecções Virais, Fúngicas e Bacterianas**

Embora a MO e EO não sejam de etiologia infecciosa, a colonização microbiana secundária das ulcerações orais pode conduzir a infeção local ou sistémica, que poderá exacerbar a gravidade destas condições (118). A incidência de infeções virais, fúngicas e bacterianas é dependente da utilização de regimes anti-infecciosos profiláticos, da condição da cavidade oral pré-tratamento, de alterações no fluxo e composição salivar e da duração e gravidade da neutropenia, que dificulta a identificação de sinais de infeção, tornando-os menos exuberantes (20,25,92,97,119). A boca é a principal fonte de sépsis em doentes

imunocomprometidos (86). Deste modo, a identificação precoce e tratamento destas infeções é imperativa, diminuindo a severidade da mucosite e auxiliando no controlo da dor (20).

Vírus como o herpes simplex (HSV), varicela zoster (VVZ) e citomegalovírus (CMV) representam os agentes patogénicos mais comuns que agravam a MO e EO. Em crianças seropositivas e mielossuprimidas, deve ser considerada profilaxia com aciclovir, para evitar a reativação do HSV, mas apenas em doentes submetidos a QT de altas doses e TCEH, segundo a CCLG-PONG *Mouth Care Group*. No que diz respeito ao tratamento, aciclovir tópico apenas está indicado em lesões labiais moderadas e que não progridam. Nas lesões labiais severas e com progressão, assim como nas lesões intraorais, o tratamento sistémico com aciclovir é eficaz na gestão das infeções herpéticas, em doentes a receber QT e/ou RT. Pode ser necessário recorrer a terapêutica com aciclovir endovenoso em casos mais severos (12,20,75,120).

Os fungos são os principais agentes infecciosos em imunocomprometidos, apesar de não desempenharem nenhum papel na patogénese da MO e EO. A candidíase orofaríngea é a infeção fúngica predominante, frequentemente causada por *Candida albicans* (92,120). É mais prevalente em doentes com tumores da cabeça e pescoço que realizam RT ou RT associada a QT (20,49,75). Pode também ocorrer disseminação hematogénica do fungo, causando sépsis, responsável por 1/3 das mortes por sépsis em doentes imunocomprometidos. Desta forma, a profilaxia com fluconazol, em doentes que irão ser submetidos a TCEH, para prevenção desde o início da QT até ao final do período neutropénico deve ser enfatizada (20,92). No entanto, de acordo com as *guidelines* desenvolvidas pela CCLG-PONF *Mouth Care Group* para crianças, jovens e jovens adultos, a profilaxia não é recomendada na maior parte dos doentes, nomeadamente em doentes a receber tratamento para tumores sólidos. A decisão de realizar ou não profilaxia deve ter em conta os fatores de risco do doente (12).

Embora frequentemente utilizada como primeira linha, de acordo com a AAPD e a CCLG-PONF *Mouth Care Group*, não há evidências de que a nistatina seja eficaz na prevenção e/ou tratamento de infeções fúngicas em pediatria (12,97). Quando utilizada, deve ser privilegiada uma formulação sem açúcar, uma vez que o mesmo pode aumentar a suscetibilidade a cáries (49,95).

No tratamento destas infeções pode recorrer-se a agentes sistémicos e agentes tópicos, sendo estes últimos preferíveis pelo menor risco de efeitos adversos e interações medicamentosas. Contudo, se não forem bem tolerados ou a resposta for insuficiente, é aconselhável proceder-se à administração sistémica (49,100). Os principais agentes tópicos utilizados são as suspensões orais de nistatina (Mycostatin<sup>®</sup>) e gel oral de miconazol (Daktarin<sup>®</sup>), enquanto, sistemicamente, o fluconazol é o mais utilizado (20). Recentemente,

Pedraza-Sánchez *et al.* (2018) testou, em duas crianças com imunodeficiência primária, a utilização de um colutório de imunoglobulina G (IgG), no tratamento adjuvante da candidíase mucocutânea. A IgG tópica foi administrada diariamente, três vezes ao dia, ao longo de 2 semanas. Verificou-se uma redução da infecção bucal por *C. albicans* e a eliminação completa do fungo após tratamentos complementares com nistatina ou caspofungina. Além de ter mostrado ser uma alternativa eficaz, em crianças com imunodeficiências primárias, em infecções por estirpes resistentes a antifúngicos, pode ser potencialmente eficaz na profilaxia e/ou tratamento da candidíase secundária a tratamentos imunossupressores (TCEH, QT e RT) (121).

No que diz respeito a infecções bacterianas, os agentes etiológicos mais comuns são bactérias gram negativas (*E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* e *Fusobacterium*, quando existe doença periodontal) e gram positivas (*Estafilococos sp* e *Streptococos sp*) (20,75). Pastilhas de polimixina-tobramicina-anfotericina B (PTA) mostraram ser superiores ao colutório de difenidramina (Benadryl<sup>®</sup>) e lidocaína 2% numa suspensão oral de hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio (Maalox<sup>®</sup>), no tratamento da MO em doentes pediátricos com cancro hematológico e tumores sólidos submetidos a TCEH com ou sem ICT (21).

No protocolo desenvolvido encontram-se resumidas as principais intervenções profiláticas e terapêuticas para controlo destas infecções, de acordo com as recomendações da *The Royal College of Surgeons of England/The British Society for Disability and Oral Health*, da CCLG-PONF *Mouth Care Group* e das *Guidelines* para Cuidados de Saúde Oral em Doentes Oncológicos.

### **3.3 Mucosite Oral**

Através das recomendações de várias instituições internacionais de referência, de revisões sistemáticas da literatura e de ensaios clínicos randomizados, foi possível identificar as diversas estratégias farmacológicas e não farmacológicas, para a gestão da MO em pediatria. A sub-análise da revisão sistemática e *guidelines* da *Multinational Association of Supportive Cancer Care (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO)* concluiu informações pertinentes para a população pediátrica, através da revisão de evidências da literatura publicada.

#### **3.3.1 Medidas Não Farmacológicas**

##### **3.3.1.1 Fotobiomodulação**

A fotobiomodulação (FBM), previamente conhecida como terapia com laser de baixa intensidade (*low level laser therapy* - LLLT) constitui uma terapêutica emergente e promissora, quer na profilaxia, quer no tratamento da MO, dada a sua eficácia, viabilidade e segurança em

pediatria (13,15). Esta terapêutica promove efeitos anti-inflamatórios, cicatrizantes e analgésicos, acelerando a regeneração da mucosa (14,23,67,122). Adicionalmente a estes efeitos, a natureza não invasiva do tratamento e a elevada tolerabilidade ao mesmo, sem efeitos adversos documentados, justificam o crescente interesse manifestado nesta terapêutica (122). Apresenta, contudo, algumas limitações, nomeadamente a necessidade de um equipamento especializado, de operadores treinados e o seu custo, o que faz com que raramente seja usada na prática clínica e/ou não esteja disponível na maior parte dos centros oncológicos (82,97,100).

A FBM pode ser realizada por via extra-oral (profilaxia) ou intra-oral (terapêutica) ou como uma combinação de ambas as abordagens, com uma duração que não ultrapassa os 20-30 minutos e é realizada 2-5 vezes por semana durante o tratamento oncológico, em dias consecutivos ou alternados (123).

Nos estudos que constam na revisão da MASCC/ISOO, o que avaliou a utilização profilática da FBM, em neoplasias hematológicas e tumores sólidos tratados com transplante, demonstrou uma redução significativa da dor associada à MO, mas sem diminuição da sua severidade (21). No que diz respeito à sua utilização no tratamento, na população pediátrica tratada com QT ou TCEH, a técnica mostrou-se efetiva, principalmente no que diz respeito ao controlo da gravidade, duração da MO e redução da dor (21,122). Como efeitos adversos, apenas foi relatada uma sensação de ardor imediata em 50% dos doentes, mas nenhum sintoma persistente foi observado, o que comprova a tolerabilidade desta terapêutica (82).

A *Guideline* para a Prevenção da Mucosite Oral e Orofaringea em crianças a receber tratamento para o cancro ou submetidas a TCEH da *The Pediatric Oncology Group of Ontario* (POGO) recomenda a FBM intra-oral, no espetro da luz vermelha (620-750 nm), para a prevenção da MO em crianças submetidas a TCEH autólogo ou alogénico ou radioterapia para cancro da cabeça e do pescoço, principalmente carcinomas (55,124). Por outro lado, de acordo com a revisão sistemática de Qutob *et al.* (2013), a utilização de LLLT para prevenir a MO em crianças parece controversa (56).

### **3.3.1.2 Crioterapia**

A crioterapia consiste na aplicação tópica de cubos de gelo ou água fria na cavidade oral antes (5-15 minutos), durante e após a infusão dos fármacos (30 minutos). Esta irá induzir vasoconstrição, que limitará a distribuição dos fármacos citotóxicos aos tecidos orais e, conseqüentemente, a exposição destes aos fármacos, reduzindo os danos na mucosa oral. Uma vez que o resfriamento é temporário, o tratamento só é aplicável a protocolos com citotóxicos com tempo de infusão e/ou tempo de semi-vida curta, como o 5-FU, melfalano e edatrexato

(7,16,51,94,97). Esta modalidade profilática é acessível, de fácil aplicação, com boa relação custo-benefício e ausência de toxicidade (51,67,124). De forma a aumentar a adesão das crianças ao tratamento, podem recorrer-se a picolés aromatizados e a granizados (51,124). No entanto, com estas alternativas foram relatados efeitos adversos como náuseas, sensibilidade oral e dores de cabeça (51). É também necessário ter em consideração o potencial risco de asfixia com os cubos de gelo (23,27).

O estudo presente na revisão da MASCC/ISOO avaliou a eficácia da combinação da crioterapia com a propantelina (vasoconstritor), comparando-a com a utilização de cada uma destas intervenções individualmente e com um grupo controlo que não recebeu qualquer intervenção para a prevenção da MO, em doentes pediátricos submetidos a transplante, com ou sem ICT. A crioterapia foi aplicada 5-10 minutos antes e, pelo menos, 30 minutos após a infusão da QT. A propantelina foi administrada na dose de 1,5 mg/kg, 1 vez ao dia desde o dia anterior à infusão de QT até um dia antes do transplante. Os resultados demonstraram que o protocolo combinado foi significativamente mais eficaz na redução da incidência da MO grave (graus 3-4), comparativamente aos outros dois grupos (21). Kawaguchi *et al.* (2020) analisou retrospectivamente dados da utilização de um regime de melfalano, etoposido e carboplatina em 41 doentes pediátricos submetidos a transplante autólogo, entre 2001 e 2017, que revelou uma incidência de MO de grau 3 e 4 significativamente menor no grupo submetido a crioterapia. Mesmo assim, mais de 50% deste grupo desenvolveu MO grave (125). Contudo, os resultados obtidos por Kamsvåg *et al.* (2020) não apoiam consistentemente os estudos anteriores, uma vez que a viabilidade e redução da incidência de MO grave, dor oral e uso de opioides em crianças submetidas a TCEH não foi comprovada (54).

Uma meta-análise da *Cochrane* concluiu que a crioterapia oral foi eficaz em duas situações: 1) tumores sólidos que receberam tratamento com bólus de 5-FU e 2) regime de condicionamento com elevadas doses de melfalano prévio ao TCEH. No entanto, esta meta-análise foca-se essencialmente em estudos em adultos, referindo não haver evidências sobre os efeitos da crioterapia oral em crianças (27,51). A *Task-Force* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tem recomendações coincidentes, acrescentando também a sua aplicabilidade ao edatrexato (7).

Também nas diretrizes para a prevenção da MO em doentes pediátricos com cancro da POGO a utilização de crioterapia oral foi recomendada em crianças a receber tratamento oncológico ou submetidas a TCEH, com infusões curtas ( $\leq 30$  minutos) de melfalano ou 5-FU. Esta recomendação é essencialmente para crianças mais velhas e cooperativas, uma vez que em crianças mais pequenas (maioritariamente em crianças com idade inferior a 7 anos), a adesão a

esta intervenção foi reduzida (124). Para além do 5-FU e do melfalano, também há estudos que englobam uma variedade de regimes de condicionamento para TCEH autólogo e alogénico, assim como fármacos como etoposido, cisplatina, mitomicina C e vinblastina, pelo que é razoável generalizar a utilização da crioterapia em doentes pediátricos a receber infusões curtas destes agentes quimioterápicos e com agentes associados a um maior risco de mucosite (23,94,124). Todos os fármacos que apresentem estas características são potenciais candidatos à utilização da crioterapia. Embora a crioterapia possa ser eficaz com o 5-FU em monoterapia, esta será ineficaz em regimes de combinação com fármacos com duração de ação mais longa (7), assim como em perfusões contínuas (3,67,100). Esta também não é indicada em indivíduos a realizar tratamentos com oxaliplatina devido à possibilidade de neuropatias sensoriais periféricas desencadeadas pela exposição ao frio, de acordo com a *Oncology Nursing Society* (ONS) (9,94).

### 3.3.1.3 Outros agentes

#### Colutório de Fosfato de Cálcio Supersaturado (CFCS) (Caphosol®)

O Caphosol® é uma solução eletrolítica com elevada concentração de fosfato de cálcio, que humedece, lubrifica e limpa, restabelecendo o equilíbrio iónico e o pH normal da cavidade oral, estando por isso indicado como adjuvante nos cuidados orais para a prevenção e tratamento da MO (17,67). Estes iões difundem-se nos espaços intercelulares do epitélio, atuando nos processos inflamatórios e na reparação tecidual (143).

Treister *et al.* (2017) avaliou a utilização de Caphosol® quatro vezes ao dia, no início do regime de condicionamento, na redução da duração da MO grave em 220 crianças e adolescentes submetidos a TCEH. Este RCT não confirmou a eficácia do Caphosol® na redução da duração da MO grave, pelo que não apoia a utilização rotineira deste agente. Apesar de bem tolerado, sendo um colutório, tem de se ter em conta a viabilidade da sua aplicação em crianças, que pode impactar o cumprimento do regime terapêutico. Neste estudo, 72% das crianças utilizaram o colutório apenas duas vezes aos dia, em vez de quatro, o que sugere que colutórios que requeiram múltiplas administrações diárias podem não ser viáveis em crianças, uma vez que 28% não foi capaz de manter esta frequência de tratamento (17).

A MASCC/ISOO incluiu na sua sub-análise um RCT realizado por Raphael *et al.* (2014), com uma amostra de 29 doentes pediátricos submetidos a TCEH ou QT, que demonstrou a ineficácia dos CFCS no tratamento da MO, não reduzindo a gravidade, duração e intensidade da dor, comparativamente a NaCl a 0,9 %, utilizado como placebo (21). Assim, à semelhança da prevenção, o Caphosol® não tem um papel no tratamento.

## **Pastilha Elástica**

A utilização de pastilha elástica não é sugerida para a prevenção da MO na população pediátrica com cancro hematológico ou tumores sólidos tratados com QT (evidência de nível III). Esta recomendação é sustentada pelos 2 RCTs identificados pela revisão sistemática da MASCC/ISOO, que não relatam nenhuma diferença entre o grupo experimental e o grupo controlo no que diz respeito à redução da gravidade da MO (21,103). Ao contrário dos restantes agentes estudados em pediatria, há evidência suficiente para ser feita uma sugestão contra a sua utilização nas *guidelines* da MASCC/ISOO para adultos, uma vez que esta não se mostrou eficaz. É de ressaltar que esta diretriz não impede a sua utilização para outros propósitos, tais como a produção de saliva, sabor, para refrescar ou simplesmente por prazer (16).

## **Mel e Própolis**

O mel promove a cicatrização de feridas e possui uma ação antimicrobiana, o que pode ser benéfico na prevenção de infeções secundárias (103). A aplicação tópica de mel, mais precisamente mel extraído de *Trifolium alexandrinum*, foi avaliada num único RCT da sub-análise da MASCC/ISOO, em 90 doentes pediátricos com doença hematológica, submetidos a QT, e revelou ser eficaz na redução da duração da MO ulcerativa. A posologia foi de 0,5 g/kg, até um máximo de 15 g, 3 vezes ao dia até à cura da lesão ou até 10 dias. Adicionalmente, uma mistura de mel, extrato de azeite de própolis e cera de abelha (HOPE) foi significativamente mais eficaz que o controlo. Neste estudo, foi notificado como efeito adverso queimadura transitória, logo após a aplicação, que se pensa estar relacionado com a própolis contida na mistura HOPE (21).

De ressaltar também que o mel possui um efeito cariogénico, pelo que a repetida aplicação por um período mais longo pode ter efeitos deletérios, devendo o protocolo de higiene oral, com vista à prevenção de cáries dentárias, ser cumprido de forma rigorosa (103).

A própolis é uma substância resinosa produzida pelas abelhas, à semelhança do mel (11,103). A sua composição química é variável consoante a área geográfica, época da colheita, sazonalidade, luz solar e altitude (103). Foram relatadas propriedades antibacterianas, antissépticas, anti-inflamatórias, antifúngicas, anestésicas e cicatrizantes, que se devem principalmente aos compostos fenólicos constituintes da mesma (11,103).

Na sub-análise da MASCC/ISOO, o estudo selecionado relatou ineficácia da própolis tópica (0,38 g por aplicação, de manhã e à noite) para o tratamento da MO em doentes pediátricos tratados com QT para cancro hematológico e tumores sólidos (21).

### **3.3.2 Medidas Farmacológicas**

#### **3.3.2.1 Higiene Oral Básica**

##### **Clorohexidina**

São comumente utilizados colutórios como medida de suporte, de forma a proporcionar um alívio sintomático, hidratação dos tecidos e remoção de resíduos (7,42,93). Contudo, a utilização de um colutório de clorohexidina é controversa na literatura.

De acordo com a revisão sistemática da MASCC/ISOO, clorohexidina 0,12 % foi avaliada em dois estudos (um RCT e um estudo comparativo), em que a modalidade terapêutica correspondia ao TCEH e à QT, respetivamente. O RCT concluiu que o colutório de clorohexidina não reduzia significativamente a incidência de MO em doentes pediátricos submetidos a transplante, com doença hematológica ou tumores sólidos, enquanto o estudo comparativo demonstrou haver eficácia da clorohexidina na redução da incidência de MO em doentes a realizar QT para doença hematológica, nomeadamente na severidade e duração (21).

As *Guidelines* para Cuidados de Saúde Oral em Doentes Oncológicos defendem que a clorohexidina não deve ser utilizada na prevenção da mucosite, devendo apenas ser prescrita quando o controlo da placa bacteriana é deficiente (20). Isto vai de encontro às recomendações da AAPD, que preconiza a utilização de clorohexidina em doentes pediátricos com higiene oral deficiente e/ou doença periodontal, para reduzir a colonização bacteriana, até que haja melhorias da condição ou se desenvolva mucosite (97). No entanto, deve ser uma formulação sem álcool, uma vez que este pode causar desconforto e desidratar os tecidos, sendo melhor tolerada pelas crianças, especialmente em episódios de mucosite (95,97). Segundo as *guidelines* desenvolvidas pela CCLG-PONF *Mouth Care Group* para crianças, jovens e jovens adultos, pela ESMO e pela NCCN também não há evidência para suportar a sua utilização para a prevenção da MO induzida por QT e RT (7,12,19).

Desta forma, pode concluir-se que, apesar da sua utilização não se traduzir em benefício clínico na prevenção da MO e EO, não se pode descurar o seu papel redutor da colonização microbiana da mucosa oral, contribuindo assim para a prevenção de infeções secundárias (7,25,67,126). De realçar que a clorohexidina tem alguns efeitos adversos, nomeadamente a descoloração e irritação da língua, manchas nos dentes, alterações do paladar, sensação de formigueiro e irritação da mucosa oral, mas que estes são, geralmente, reversíveis (25,67,126).

##### **Benzidamina**

Nos estudos constantes na revisão sistemática da MASCC/ISOO, que avaliam a utilização da benzidamina profilaticamente, em doentes pediátricos submetidos a QT, para

cancros hematológicos e tumores sólidos, comparativamente à utilização de clorhexidina, concluiu-se que a benzidamina não foi superior à clorhexidina (6,18,21,127). Desta forma, a escolha deve ser orientada pela avaliação clínica e pela preferência do doente (7). Contrariamente, em adultos, a MASCC/ISOO recomenda o colutório de benzidamina para a prevenção da MO em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, a receber doses moderadas de RT (< 50 Gy) e sugere a utilização em doentes a receber RT e QT (16). O estudo que avaliou a sua aplicabilidade no tratamento da MO, em doentes pediátricos com doença hematológica e tumores sólidos, tratados com QT, relatou que esta não foi eficaz nem na redução da severidade nem na duração da dor (21). Isto está de acordo com as evidências em que se basearam as *guidelines* da CCLG-PONF *Mouth Care Group*, que não suportam a utilização da benzidamina no tratamento da MO causada por QT e RT (12).

Cheng (2004) realizou o primeiro estudo relativo à aceitabilidade, tolerabilidade e preferência de colutórios de benzidamina e clorhexidina em doentes pediátricos. Em pediatria, mais importante do que a eficácia das medidas implementadas é a viabilidade da sua aplicação em crianças. No caso dos colutórios, há uma dificuldade fundamental nesta faixa etária, que é a dificuldade no ato de bochechar. Desta forma, estes dados podem ser úteis para a decisão da equipa clínica quanto ao protocolo mais adequado e refletir-se numa maior adesão à terapêutica (127). A superioridade da clorhexidina na redução da mucosite e no alívio da dor foi estatística e clinicamente significativa (6), tendo as crianças relatado a clorhexidina como mais útil no alívio do desconforto, mas preferiram a palatabilidade da benzidamina (127). No entanto, é de realçar que a sensação de sabor e a aceitabilidade são experiências subjetivas e que podem variar significativamente de criança para criança (127).

Apesar de bem toleradas por crianças com idade superior a 6 anos e de possuírem uma elevada *compliance*, a clorhexidina 0,2% e a benzidamina 0,15% foram associadas a sensações de ardor/picada, o que levou à necessidade de realizar uma diluição de 1:1 com água ou solução salina. Esta necessidade aumenta após o desenvolvimento da MO e é também maior com a clorhexidina face à benzidamina (21,127). Esta medida foi suficiente para permitir que as crianças não necessitassem de interromper a sua utilização, sem perda de eficácia (6). Simultaneamente, foram relatadas também alterações da acuidade do paladar com ambos os agentes (6,21,127), que se pensa estar relacionado com os fármacos utilizados na QT, nomeadamente doxorubicina, cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida e metotrexato (127).

Além da clorhexidina e da benzidamina, também é comum a prescrição de solução salina (cloreto de sódio a 0,9%) ou de bicarbonato de sódio ou mesmo bochechos apenas com água para limpeza da cavidade oral, apesar dos estudos com estes agentes na população

pediátrica serem praticamente inexistentes (25,42,97). Nos adultos, os dados também são limitados e inconsistentes, pelo que nenhuma orientação foi possível relativamente ao seu uso. No entanto, o painel de especialistas da MASCC/ISOO reconhece que são soluções inertes e suaves, que aumentam a depuração oral, e que podem ser úteis para manter a higiene oral e melhorar o conforto do doente (16).

### 3.3.2.2 Agentes de Revestimento da Mucosa

#### Sucralfato

O sucralfato é um composto de sulfato de sacarose e hidróxido de alumínio, que atua como uma barreira protetora de agentes irritantes durante a cicatrização (94,118). É predominantemente usado na profilaxia e tratamento de úlceras gástricas e duodenais, mas pode ser utilizado em *off-label* para a profilaxia da MO após QT (28,94).

Na sub-análise da MASCC/ISOO está compreendido um estudo que avalia a eficácia da administração de uma suspensão de sucralfato 4 vezes ao dia durante as primeiras 10 semanas de QT, em doentes pediátricos com doença hematológica. Este estudo revela uma diminuição do desconforto oral, mas sem uma diferença estatisticamente significativa na redução da intensidade da dor entre o grupo experimental e o placebo (21,28). De um total de 48 crianças, quer no grupo placebo (8 crianças), quer no experimental (4 crianças), registaram-se erupções cutâneas (21). Segundo a CCLG-PONF *Mouth Care Group* não há evidências para suportar a utilização de sucralfato para a prevenção da MO induzida por QT e RT (12).

Nos adultos, a utilização de sucralfato (tópico e sistémico) não é recomendada nem na profilaxia nem no tratamento de doentes que recebem RT para cancro da cabeça e do pescoço, nem no tratamento de tumores sólidos que recebem QT, devido à ausência de dados consistentes, de acordo com a *guideline* da MASCC/ISOO (16).

Além do sucralfato, existem outros agentes de revestimento da mucosa como o Mugard<sup>®</sup>, o Gelclair<sup>®</sup> e o Episil<sup>®</sup>, mas cuja eficácia não está bem estabelecida, além de que não são comercializados em Portugal (9,42,104). Estes agentes são mucoadesivos que, quando bochechados, formam um filme protetor sobre as ulcerações, que atua como uma barreira mecânica, proporcionando um alívio rápido da dor e desconforto e, auxilia a retoma de um padrão alimentar mais regular (67,75,104,128). Apesar de não eliminarem a necessidade de opiáceos, retardam a necessidade de recorrer aos mesmos, assim como a quantidade necessária para o controlo da dor (129). A composição destes agentes encontra-se descrita na tabela 4.

**Tabela 4 Composição dos agentes de revestimento da mucosa comercializados (130–132)**

| Nome comercial | Composição  |
|----------------|---|
| Mugard®        | Água purificada, glicerina, álcool benzílico, sacarina sódica, carbómero homopolímero A, hidróxido de potássio, ácido cítrico, polissorbato 60 e ácido fosfórico.   |
| Gelclair®      | Água purificada, polivinilpirrolidona, maltodextrina, propilenoglicol, óleo de rícino hidrogenado, hialuronato de sódio, sorbato de potássio, benzoato de sódio, hidroxietilcelulose, PEG-40, edetato dissódico, cloreto de benzalcônio, edulcorante, sacarina sódica e ácido glicirretínico. |
| Episil®        | Dioleato de glicerol, etanol, propilenoglicol, polissorbato 80 e óleo de hortelã-pimenta.   |

### 3.3.2.3 Fatores de Crescimento e Citocinas

#### **Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) (Filgrastim/Pegfilgrastim)**

O G-CSF contribui para a cicatrização de lesões da mucosa através da estimulação do desenvolvimento de neutrófilos, eosinófilos e basófilos (133). O único RCT constante na revisão sistemática da MASCC/ISOO, que estudou o efeito da administração subcutânea do G-CSF em doentes pediátricos, com neoplasias hematológicas, tratados com QT de alta dose, apesar de demonstrar uma redução na duração da neutropenia, isso não se traduziu consistentemente em resultados clínicos na redução da MO grave (21). Simultaneamente, um estudo incluído na meta-análise realizada pela *Cochrane*, que comparou o desempenho do pegfilgrastim e do filgrastim, na redução do risco da MO e da nutrição parentérica total, em crianças que receberam TCEH, revela evidências insuficientes, com alto risco de viés (43). Embora sejam reconhecidos os seus efeitos na redução da neutropenia, a POGO fez uma recomendação contra a sua utilização na prevenção da MO, uma vez que os riscos ultrapassam largamente os benefícios e é um fármaco com custo elevado (124).

#### **Fator de Crescimento Transformador $\beta$ (TGF- $\beta$ )**

Analogamente, também a utilização do TGF- $\beta$ , quer sob a forma de nutrição quer sob a forma de colutório não se mostrou eficaz na prevenção da MO induzida por QT, de acordo com o estudo incluído na revisão da MASCC/ISOO (21).

#### **Palifermina (Fator de crescimento de queratinócitos - hKGF-1)**

A palifermina é um fator de crescimento de queratinócitos (KGF) humano recombinante, que mimetiza a ação do KGF endógeno, ligando-se ao seu recetor e exercendo uma atividade mitogénica nas células epiteliais e endoteliais, fibroblastos e queratinócitos, que

contribui para o suporte da integridade da barreira mucosa, estimulando o crescimento, proliferação e diferenciação destas células (23,133,134). O KGF-1/FGF-7 está envolvido em várias atividades de sobrevivência celular:

- Supressão da apoptose e ativação do fator nuclear derivado de eritroide (Nrf-2), que coordena a expressão de genes citoprotetores em queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais, aumentando a espessura do epitélio da mucosa;
- Regula positivamente a IL-13, que atenua os efeitos do TNF;
- Diminui a regulação de outras citocinas pró-inflamatórias que estão envolvidas na fisiopatologia da mucosite (TGF- $\beta$  e PDGF) (53,133).

Face ao seu mecanismo de ação, teoricamente, existe o risco da palifermina ter um efeito oncogénico, visto o recetor KGF ser expresso em células epiteliais de diversos tecidos, pelo que é de extrema relevância estudar os efeitos a longo prazo da exposição ao fármaco. No entanto, este recetor está ausente nas células de origem hematopoiética, pelo que não há o risco de haver a estimulação do crescimento e proliferação de células neoplásicas hematológicas em doentes que recebam este fármaco (134). Saber *et al.* (2016) realizou o primeiro estudo conhecido que analisou os efeitos a longo prazo deste fármaco numa população pediátrica, selecionada através da base de dados do *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)*, em que comparou os principais resultados de segurança entre os que foram e os que não foram tratados com palifermina. Não se registaram diferenças na sobrevida geral e/ou sobrevida sem doença, nas taxas de recuperação de neutrófilos e de DECH, crónica ou recidiva, entre as crianças que realizaram TCEH para doença hematológica ou tumores sólidos e foram submetidas a tratamento com palifermina face aos controlos, pelo menos até 2,5 anos após transplante (135). Czyzewski *et al.* (2020) também não registou nenhum impacto no prognóstico a curto prazo de crianças submetidas a transplante alogénico após a administração de palifermina (136).

Os resultados dos estudos constantes na revisão da MASCC/ISOO são uniformes quanto à eficácia da administração da palifermina por via IV, na redução da gravidade e duração da MO em doentes pediátricos submetidos a TCEH (21). Morris *et al.* (2016) realizou um ensaio de fase I, onde estudou a eficácia, segurança e perfil farmacocinético de uma titulação de dose da palifermina, em doentes pediátricos entre os 1 e 16 anos de idade, a receber um TCEH alogénico mieloablativo, com ICT, etoposido e ciclofosfamida como regime de condicionamento. Este estudo demonstrou que doses de 40, 60 e 80  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ , três dias pré e pós transplante, foram bem toleradas, sem toxicidades limitantes de dose e com farmacocinética linear, não influenciada pela idade. Registou-se, no entanto, uma menor incidência de MO grave

em doentes que receberam a dose mais alta, indicando um aumento da eficácia com o aumento da dose, mas nenhum efeito sobre a incidência da DECH (134). Noutro estudo de fase I, Srinivasan *et al.* (2012) mostrou que a palifermina foi tolerada também na dose de 90 µg/kg/dia com farmacocinética linear em crianças submetidas a TCTH alogénico (137). No entanto, esta terapêutica não é desprovida de toxicidade, nomeadamente *rash* cutâneo - a manifestação mais comum -, alterações do paladar, hiperplasia gengival, sensação de aumento da espessura da língua, edema labial, placa faríngea e edema facial (21,23). Estes efeitos são leves a moderados, transitórios e não implicam a interrupção do fármaco (80,94). Apesar do espessamento da mucosa ter um efeito protetor contra ulcerações, pode estar associado a um comprometimento funcional, nomeadamente na deglutição (138). Verificou-se também no estudo de Morris *et al.* que, embora segura em todas as doses testadas, a incidência de reações cutâneas aumentou com a dose (134). De referir ainda que este fármaco é contraindicado em crianças com hipersensibilidade conhecida às proteínas derivadas de *Escherichia coli* (23). Segundo Lucchese *et al.* (2016) e Bartoszewicz *et al.* (2020), a utilização de palifermina refletiu-se numa diminuição da utilização de opióides, das necessidades de nutrição parentérica, no tempo de internamento hospitalar e nos episódios de neutropenia febril, reduzindo os custos em antibioterapia (80,139), dados que sugerem uma relação custo-benefício favorável.

Contrariamente ao que acontece nos adultos, em que apenas há recomendações para a utilização da palifermina em doentes hematológicos que realizem TCEH autólogo com regime de condicionamento que inclua QT de elevadas doses ou ICT, em pediatria existem estudos que revelaram a eficácia deste agente quer em transplantes autólogos quer em alogénicos (7,16,21). A *Cochrane* discorda da MASCC/ISOO relativamente à falta de evidências para a utilização do KGF-1 em populações de adultos submetidas a RT da cabeça e do pescoço com cisplatina ou 5-FU e a QT para tumores sólidos e hematológicos, apresentando evidências de qualidade moderada a alta, que poderão levar a uma atualização da *guideline* da MASCC/ISOO (43). No entanto, não existem estudos em pediatria para estas indicações, à exceção do de Liu *et al.* (2017) que investigou a utilização da palifermina para a profilaxia secundária da MO induzida por QT, no ciclo de quimioterapia subsequente, com resultados positivos (140).

A POGO não recomenda a utilização de palifermina rotineiramente em doentes pediátricos a receber tratamento oncológico ou submetidos a TCEH. Apesar do painel de especialistas reconhecer o papel significativo da palifermina na redução da MO grave, os efeitos adversos conhecidos a curto prazo, o potencial para efeitos negativos a longo prazo, o elevado custo e a disponibilidade restrita deste fármaco justificam esta recomendação (124). A *Cochrane* incluiu ainda na sua revisão sistemática um estudo comparativo entre a utilização do

KGF por via IV e um colutório de clorhexidina. Este estudo, devido ao elevado risco de viés e ao pequeno tamanho da amostra, mostrou evidências fracas de um melhor desempenho do KGF face à clorhexidina na redução do risco da MO, em crianças a receber QT para a leucemia linfoblástica aguda (43).

A palifermina, sob o nome comercial de Kepivance<sup>®</sup>, foi o único fármaco aprovado para a prevenção da MO, com entrada no mercado europeu em outubro de 2005. Estava indicado na diminuição da incidência, duração e gravidade da MO, em adultos com doenças hematológicas submetidos a radioquimioterapia mioeloablativa associada a uma incidência elevada de mucosite grave e que requeria a administração autóloga de células estaminais hematopoiéticas. A dose recomendada era de 60 µg/kg/dia, administrado em bólus IV, durante três dias consecutivos antes e três dias consecutivos depois da radioquimioterapia mioeloablativa, num total de seis doses. No entanto, de acordo com a informação disponibilizada pela EMA, em abril de 2016, a Comissão Europeia retirou a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) na União Europeia, a pedido do titular da AIM, que decidiu suspender definitivamente a comercialização do produto por razões comerciais (133,141,142). De qualquer forma, devido ao elevado custo deste fármaco, às desvantagens inerentes a uma administração por via IV, assim como a ausência de estudos que comprovem um benefício adicional em contextos como a QT e RT, muitos centros oncológicos não o utilizavam.

### **Fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)**

O GM-CSF estimula a produção de células pertencentes à linhagem dos monócitos/macrófagos, promovendo também a proliferação de queratinócitos, que aumenta a cicatrização de feridas, incluindo lesões da barreira mucosa (133).

As evidências relativas à utilização do GM-CSF em pediatria, em doentes submetidos a TCEH autólogo com ICT, para a prevenção da MO são limitadas, tendo revelado eficácia na redução da duração da MO, apesar destes resultados não serem significativos (21).

#### **3.3.2.4 Outros agentes**

##### **Glutamina**

A glutamina é o aminoácido mais abundante no plasma e possui várias funções benéficas no organismo, como o aumento da proliferação celular e a sobrevivência em situações de stress metabólico, através do fornecimento de energia e regulação da síntese de proteínas (20,143). É frequentemente usada por células com rápida divisão celular, pelo que é normal

que, em doentes oncológicos, haja uma depleção crítica na disponibilidade de glutamina, afetando negativamente a função dos tecidos do hospedeiro (20,28,143).

Na modalidade de tratamento de QT, Ward *et al.* (2009) e Yildirim *et al.* (2013) obtiveram resultados consistentes relativamente à ineficácia da glutamina por via parentérica, na prevenção da MO, em doentes com cancro hematológico. A aplicação da glutamina na modalidade de tratamento de TCEH também foi avaliada, tendo os resultados obtidos variado consoante a via de administração. Uderzo *et al.* (2011) e Kuskonmaz *et al.* (2008) concluíram não haver nenhum efeito benéfico da glutamina por via parentérica, contrariamente aos resultados obtidos por Aquino *et al.* (2005) que mostrou que a glutamina por via oral é eficaz na redução da dor e gravidade da MO (21).

De acordo com as *guidelines* da CCLG-PONF *Mouth Care Group* para crianças, jovens e jovens adultos também não há evidência para suportar a utilização de glutamina para a prevenção da MO induzida por QT e RT (12).

No que diz respeito às recomendações da MASCC/ISOO em adultos, o painel não recomenda a utilização de glutamina parentérica em doentes que realizem TCEH, mas sugere a sua utilização por via oral em doentes com cancro da cabeça e do pescoço a receber regimes de QT e RT. No entanto, esta sugestão tem em consideração a recomendação contra a utilização de glutamina parentérica em TCEH, aconselhando cautela na sua utilização, uma vez que está comprovada uma maior recidiva e taxa de mortalidade em doentes submetidos a TCEH que receberam glutamina parentérica (16,143). Não é claro se a discrepância entre o resultado da glutamina parentérica no TCEH e da glutamina *per os* na RT-QT depende do modo de administração ou das diferentes doenças subjacentes e modalidades de tratamento (143). Apesar destas recomendações serem em adultos, podem ter-se em consideração para as crianças, devendo a sua utilização ser feita com prudência.

## **Vitamina E**

O crescente conhecimento dos mecanismos subjacentes à MO permite-nos considerar a utilização de antioxidantes como um possível método de intervenção, uma vez que podem diminuir os danos causados pelos radicais livres de oxigénio (58,144).

Da revisão da MASCC/ISOO, resulta um RCT através do qual não se conseguiu demonstrar uma redução na gravidade da MO, por aplicação tópica da vitamina E profilaticamente, em doentes com doença hematológica e tumores sólidos tratados com QT, tendo sido relatadas alterações do paladar como efeito adverso (21). Também o efeito terapêutico da vitamina E foi avaliado num RCT, comparativamente ao do picnogenol, um

extrato obtido da planta *Pinus pinaster* com potente efeito antioxidante, cujo veículo placebo era a glicerina. Numa população de 72 doentes pediátricos submetidos a tratamento com QT, não se verificou nenhuma diferença entre os dois braços ativos do estudo, apesar de ambos terem sido superiores comparativamente ao controlo (21).

### **Traumeel®**

Traumeel® é um homeopático usado para tratar uma variedade de condições relacionadas com a inflamação. É composto por várias plantas medicinais e minerais em concentrações muito baixas, tais como *Arnica montana*, *Calendula officinalis*, *Atropa belladonna*, *Aconitum napellus*, *Bellis perennis*, *Hypericum perforatum*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Symphytum officinale*, *Matricaria chamomilla*, *Achillea millemanium* (103).

À semelhança do que acontece com a maior parte dos agentes, não foi possível estabelecer nenhuma diretriz com os resultados dos RCTs da sub-análise da MASCC/ISOO, que investigaram a utilização de Traumeel® tópico e sistémico, em doentes pediátricos submetidos a TCEH, devido a resultados conflitantes (21,103). No primeiro RCT, com doentes hematológicos, o Traumeel® mostrou uma redução significativa na severidade da mucosite e da dor, assim como na duração da mucosite. Contudo, náuseas foram relatadas como efeito adverso. Contrariamente, o segundo RCT mostrou que o Traumeel® foi ineficaz na prevenção da MO em doentes pediátricos com cancro hematológico e tumores sólidos (21). A CCLG-PONF *Mouth Care Group* também não recomenda a utilização do Traumeel® para a prevenção da MO induzida por QT e RT (12).

### **Calcitriol**

Calcitriol, também denominado de 1,25-dihidroxicolecalciferol, corresponde ao metabolito ativo da vitamina D, responsável por aumentar a absorção intestinal de cálcio, magnésio e fosfato. Apresenta também propriedades anti-inflamatórias, uma vez que diminui a libertação de TNF- $\alpha$  e aumenta a síntese de IL-10 (143).

Apenas um estudo descreve o uso de calcitriol em 28 doentes pediátricos submetidos a TCEH alogénico por anemia de Fanconi, relatando não haver benefícios consideráveis na redução da severidade da MO (21).

## Zinco

O zinco é um oligoelemento essencial para processos de reparação tecidual, com efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios (63,145). As doses recomendadas em crianças e adolescentes variam entre 10-15 mg/dia (145).

Gutiérrez-Vargas *et al.* (2020) determinou o efeito do zinco (50 mg de gluconato de zinco, correspondentes a 7 mg de zinco elementar) na MO em crianças com leucemia aguda nos estadios iniciais do tratamento oncológico. Este estudo demonstrou uma redução da gravidade da MO, em termos de dor e duração, mas não se verificou uma diferença significativa quanto à incidência (145). Nos adultos, apesar de anteriormente recomendado pela MASCC/ISOO, em doentes com cancro da cabeça e do pescoço a receber RT ou QT-RT, esta recomendação foi revertida na versão mais recente das *guidelines*, por não haver evidências suficientes (16).

### 3.4 Estomatite Oral

A EO secundária a terapêuticas direcionadas é um fenómeno relativamente recente, pelo que, os estudos conduzidos em adultos na área da prevenção e/ou tratamento são escassos. Isto repercute-se na ausência de *guidelines* baseadas em ensaios clínicos robustos, sendo estas suportadas essencialmente na opinião de especialistas. Em pediatria, a lacuna de recomendações é ainda mais flagrante, pelo que as intervenções nesta população terão de ser adaptadas das recomendações para adultos, com base na prática clínica.

De entre as várias terapêuticas direcionadas envolvidas na origem da EO, aquela para a qual existem mais estudos são os inibidores mTOR, não havendo para as restantes consenso entre especialistas que permita elaborar recomendações ou sugestões de prevenção/tratamento (19,34). No entanto, de acordo com Vigarios *et al.* (2017), o tratamento dos mTOR é coincidente com o dos inibidores EGFR e inibidores da angiogénese (35).

A gestão atual da EO resulta de uma combinação entre as estratégias destinadas à prevenção e tratamento da MO e as estratégias da estomatite aftosa (36,46). A ESMO sugeriu uma abordagem com base na opinião de especialistas, que inclui protocolos de higiene oral, analgesia adequada e corticoterapia tópica, intralesional e sistémica (19).

As medidas terapêuticas para a mIAS são baseadas na gravidade da mesma. De forma a determinar a intervenção mais adequada, além de ter em conta a gravidade, é importante considerar as características do doente, como a idade e o desempenho funcional, assim como a presença e o tipo de comorbilidades. O tratamento da mIAS leve é essencialmente tópico e administrado localmente na lesão. Em contraste, o tratamento da mIAS moderada a grave inclui

abordagens sistémicas associadas a um risco aumentado de toxicidade, pelo que devem ser reservados para doentes com múltiplas lesões, dor não controlada ou mal controlada e/ou ingestão alimentar severamente restrita (45). No protocolo desenvolvido, encontra-se esquematizado o algoritmo de tratamento da EO, em adultos, com base na escala de classificação do *National Cancer Institute*.

### 3.4.1 Colutório de bicarbonato de sódio

Em caso de ocorrência de estomatite, os especialistas recomendam aumentar a frequência de administração dos colutórios suaves de bicarbonato de sódio não alcoólico de 4-6 vezes ao dia para até 1 vez a cada hora (19).

### 3.4.2 Esteróides Tópicos, Intralesionais e Sistémicos

Geralmente, a mIAS é autolimitada, mas em casos persistentes, o tratamento com corticosteroides tópicos e sistémicos pode ser considerado, com base na premissa de que a fisiopatologia é semelhante à da estomatite aftosa, cujos protocolos de tratamentos incluem corticosteroides (36).

Os especialistas sugerem que o tratamento das úlceras seja realizado com esteróides, cuja via de administração varia com a gravidade ulcerativa. Os corticosteroides tópicos de alta potência são os corticosteroides de 1ª linha. Em caso de não resolução da úlcera, pode ser necessária administração de injeção intralesional de triamcinolona. Em úlceras altamente sintomáticas ou recorrentes e/ou lesões esofágicas será necessário recorrer a corticoterapia sistémica de alta dose (Tabela 5) (19).

**Tabela 5 Corticosteroides tópicos, intralesionais e sistémicos utilizados no tratamento da estomatite oral (19,46)**

| Esteróides     | Indicação   | DCI, forma farmacêutica, dosagem e posologia  | Informações adicionais/ Aplicabilidade em pediatria  |
|----------------|---|---|--|
| Tópicos        | Úlceras limitadas e de fácil acesso                       | Gel ou pomada de clobetasol 0,05 %<br>2x/dia  | Em Portugal, não disponível na forma de gel, mas sim de creme ou pomada. Para superfícies húmidas, os cremes são mais adequados. Contraindicado em crianças com idade < 1 ano. |
| Intralesionais | Em caso de não resolução da úlcera com esteróides tópicos | Triamcinolona semanal, dose total de 28 mg + Estomatologista + Gel ou pomada de clobetasol 0,05 % | Segurança e eficácia da triamcinolona em crianças com idade < 18 anos não estabelecida, nem existem estudos da administração intralesional em crianças para este fim.          |

| Esteróides | Indicação  | DCI, forma farmacêutica, dosagem e posologia  | Informações adicionais/ Aplicabilidade em pediatria   |
|------------|--|---|---|
| Sistémicos | <b>Úlceras com sintomatologia intensa e úlceras recorrentes ou lesões esofágicas</b> | Prednisona/Prednisolona oral (dose de carga 30-60 mg ou 1 mg/kg) durante 1 semana, com redução da dose ao longo da segunda semana | Prednisona não é comercializada. As doses diárias habituais para crianças variam em torno de 1 mg/kg de prednisolona. |

É de realçar que os lactentes e crianças são mais propensos a desenvolver efeitos secundários locais e sistémicos a corticosteroides tópicos, uma vez que, podem absorver proporcionalmente maiores quantidades devido à barreira de pele imatura (até aos 2 anos de idade) e a uma maior área de superfície relativamente ao peso corporal. Desta forma, requerem ciclos mais curtos e agentes menos potentes que os adultos. Em lactentes e crianças com menos de 12 anos de idade, a terapêutica contínua prolongada deve ser evitada sempre que possível, pois pode ocorrer supressão da suprarrenal, que pode retardar o desenvolvimento e crescimento (146). A candidíase oral é um efeito adverso comum da terapêutica com esteróides tópicos, da qual o doente e os seus pais devem ser alertados, para que seja feita uma monitorização regular.

De acordo com a série de casos, em adultos, apresentada por Oliveira *et al.* (2011), a corticoterapia tópica, intralesional e sistémica mostrou ser uma abordagem eficaz para o tratamento da mIAS sintomática, com 86,6 % dos doentes a apresentar melhoria clínica e alívio da dor, apenas com candidíase como efeito colateral relatado (147).

É necessário enfatizar que devem evitar-se produtos que contenham álcool, peróxido de hidrogénio, iodo e derivados do tomilho, uma vez que são suscetíveis de exacerbar a situação (46,47,58,148).

### 3.4.3 Redução da dose, suspensão ou descontinuação do tratamento

Em situações graves e persistentes, em que as intervenções anteriormente descritas não conseguem resolver mIAS, pode ser necessário reduzir a dose, suspender o fármaco temporariamente ou mesmo descontinuí-lo permanentemente (30,36,46). A decisão de manter, reduzir a dose ou interromper o tratamento é multifatorial e tem em consideração as necessidades do doente, a gravidade do efeito adverso, a prática clínica e as indicações do fabricante (45).

A estomatite de grau 1 não necessita de qualquer ajuste de dose. Quando mIAS é de grau 2 ou superior, reduzir a dose ou suspender temporariamente a administração do fármaco até regressão para grau  $\leq 1$  é uma opção. No entanto, há que reconhecer que esta alteração pode diminuir potencialmente a eficácia do tratamento, pelo que se deve apostar fortemente na

prevenção. Após a resolução de mIAS, a terapêutica pode ser reiniciada com a mesma dose (G2) ou com a menor dose possível/metade de dose inicial (G2 recorrente e G3), sem que haja recorrência de mIAS (39,45,148,149). Isto é aplicável aos inibidores mTOR (everolimus), mas os inibidores EGFR (cetuximab) seguem um esquema de redução de doses semelhante (35).

### 3.5 Medicamentos Manipulados

Os medicamentos manipulados são vantajosos face aos industrializados, na medida em que se podem moldar às necessidades do doente, abrindo espaço ao desenvolvimento de formulações individualizadas, com adaptação da forma farmacêutica, dose e palatabilidade. No campo da MO e EO, os medicamentos manipulados consistem essencialmente em colutórios (formulações líquidas para bochechar), constituídas por combinações de antibióticos, anti-histamínicos, anti-fúngicos, corticosteroides, anestésicos locais e agentes barreira (150).

Nos Estados Unidos da América é frequente a preparação e administração dos *magic mouthwash*, compostos por três ou mais substâncias, como a lidocaína, nistatina, dexametasona, difenidramina, hidróxido de magnésio/alumínio, entre outros, com vista ao alívio da dor (7,129,149–151). A composição destes colutórios é altamente variável de instituição para instituição, não havendo uma formulação padrão, e as evidências existentes não apoiam o seu uso generalizado (151,152). Apesar da literatura ter desacreditado a eficácia destas soluções, estas ainda são comumente utilizadas na prática. Para que se possa avaliar convenientemente a sua eficácia, é necessário padronizar a composição destes colutórios (153). As diretrizes da MASCC/ISOO não fazem recomendações quanto à sua utilização, mas a declaração da *Choosing Wisely* da *American Academy of Nursing* juntamente com a *Oncology Nursing Society* fazem uma recomendação contra a sua utilização (16,154).

Em Portugal, de acordo com os registos dos contactos efetuados por Farmácias e Serviços Farmacêuticos, na base de dados do Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI), é bastante frequente a prescrição de uma fórmula magistral, não descrita na bibliografia e cuja composição quantitativa é variável, constituída por nistatina (antifúngico), lidocaína (anestésico) e bicarbonato de sódio (155). Contudo, estas soluções têm uma ação e eficácia limitada por permanecerem na cavidade oral por um curto período, possuírem um paladar desagradável e poderem causar desconforto oral ao bochechar, em doentes com MO. Estes fatores dificultam a adesão à terapêutica, problemática que se acentua ainda mais na população pediátrica, além de que não são recomendados em crianças com idade inferior a 12 anos. De forma a ultrapassar estas barreiras à adesão terapêutica, Silva *et al.* (2014) desenvolveu uma formulação de pastilhas moles de nistatina e lidocaína, que

constitui uma alternativa viável ao colutório, permitindo uma maior comodidade de administração, uma palatabilidade adequada e maior tempo de permanência na cavidade oral, pois proporciona a libertação controlada das substâncias ativas. Simultaneamente, tem ainda uma ação benéfica na xerostomia, ao estimular a produção de saliva. A formulação deve ser conservada entre 2-8°C, que irá permitir manter a estabilidade físico-química por 30 dias (possibilita terapêutica em ambulatório). É importante que os pais mantenham as pastilhas fora do alcance das crianças, uma vez que estas podem ser facilmente confundidas com doces e, em doentes imunocomprometidos, estas podem favorecer o aparecimento de cáries, visto que contêm sacarose, derivado do facto da nistatina utilizada ser derivada de uma especialidade farmacêutica. Esta formulação é adequada para administração em pediatria, a partir dos 6 anos, sob supervisão, e com segurança, a partir dos 12 (150,156). A composição qualitativa e quantitativa destes medicamentos manipulados encontra-se descrita na tabela 6.

**Tabela 6 Composição qualitativa e quantitativa de medicamentos manipulados para mucosite/estomatite oral utilizados em Portugal (Adaptado de (155,156))**

| Colutório de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de Sódio |  |                                   |                              |
|--|--|-----------------------------------|------------------------------|
| Composição Qualitativa                                   |  | Composição quantitativa (%o, m/v) | Função                       |
| <b>Suspensão de Nistatina/Mycostatin® ou similar</b>     | Nistatina                              | 600 000 UI                        | Substância Ativa             |
|  | Sacarose                               |                                   | Edulcorante                  |
|  | Glicerina                              |                                   | Humectante                   |
|  | Carmelose                              |                                   | Agente gelificante           |
|  | Fosfato de sódio dibásico              |                                   | Agente tampão                |
|  | Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)  |                                   | Conservantes antimicrobianos |
|  | Para-hidroxibenzoato de propilo (E216) |                                   |                              |
|  | Etanol                                 |                                   | Solvente                     |
|  | Aroma de cereja                        |                                   | Aromatizante                 |
|  | Óleo essencial de hortelã-pimenta      |                                   |                              |
|  | Aldeído cinâmico                       |                                   |                              |
|  | Ácido clorídrico                       |                                   | Ajuste de pH                 |
| Hidróxido de sódio                                       |  |                                   |                              |

| Colutório de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de Sódio              |                               |  |                              |                  |
|---|-------------------------------|--|------------------------------|------------------|
| Composição Qualitativa  |                               | Composição quantitativa (% m/v)            | Função                       |                  |
|   |                               |  | Veículo                      |                  |
| <b>Lidoject® 40 mg/2 mL solução injetável ou similar</b><br><b>OU</b> |                               | Cloridrato de lidocaína                    | Substância Ativa             |                  |
|   |                               | Cloreto de sódio                           | Agente Isotonizante          |                  |
|   |                               | Água para preparações injetáveis           | Veículo                      |                  |
| <b>Gel de cloridrato de lidocaína a 2 %</b><br><b>OU</b>              | <b>Lidoject®</b>              | Cloridrato de lidocaína                    | Substância ativa             |                  |
|   |                               | Hipromelose                                | Agente gelificante           |                  |
|   |                               | Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)      | Conservantes Antimicrobianos |                  |
|   |                               | Para-hidroxibenzoato de propilo (E216)     |                              |                  |
|   |                               | Água para preparações injetáveis           | Veículo                      |                  |
|   | <b>Lidonostrum®</b>           | Cloridrato de lidocaína                    | Substância Ativa             |                  |
|   |                               | Hidroxipropilmetilcelulose (= hipromelose) | Agente gelificante           |                  |
|   |                               | Hidróxido de sódio 2 M                     | Ajuste de pH                 |                  |
|   |                               | Ácido Clorídrico 2 M                       |                              |                  |
|   |                               | Parahidroxibenzoato de metilo (E218)       | Conservantes antimicrobianos |                  |
|   |                               | Parahidroxibenzoato de propilo (E216)      |                              |                  |
|   |                               | Água purificada                            | Veículo                      |                  |
|   | <b>Lidonostrum® Gel Bucal</b> | Cloridrato de lidocaína                    | Substância ativa             |                  |
|   |                               | Carboximetilcelulose sódica (=Carmelose)   | Agente gelificante           |                  |
| Para-hidroximetilbenzoato   |                               | Conservantes antimicrobianos               |                              |                  |
| Para-hidroxipropilbenzoato  |                               |  |                              |                  |
| Sacarina sódica   |                               | Edulcorante                                |                              |                  |
| Essência de cereja  |                               | Aromatizante                               |                              |                  |
| Água purificada   |                               | Veículo                                    |                              |                  |
| <b>Solução Bicarbonato de Sódio a 1,4 % (FGP B.38)</b>                |                               | Bicarbonato de sódio                       | ≈ 1,2                        | Substância Ativa |

| Colutório de Nistatina, Lidocaína e Bicarbonato de Sódio |                 |                                   |                              |
|--|-----------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Composição Qualitativa                                   |                 | Composição quantitativa (% , m/v) | Função                       |
|  | Água purificada |                                   | Veículo                      |
| Pastilhas de Nistatina e Lidocaína                       |                 |                                   |                              |
| Composição Qualitativa                                   |                 | Composição quantitativa (% , m/m) | Função                       |
| <b>Cloridrato de lidocaína</b>                           |                 | 0,31                              | Substância ativa             |
| <b>Mycostatin®</b>                                       |                 | 24,00 (480 mg nistatina)          |                              |
| <b>Gelatina</b>  |                 | 20,00                             | Veículo                      |
| <b>Sacarose</b>  |                 | 10,00                             | Edulcorante                  |
| <b>Glicerol</b>  |                 | 5,00                              | Humectante                   |
| <b>Acácia</b>  |                 | 0,40                              | Agente ligante               |
| <b>Metilparabeno</b>                                     |                 | 0,20                              | Conservantes antimicrobianos |
| <b>Propilparabeno</b>                                    |                 | 0,02                              |                              |
| <b>Água purificada</b>                                   |                 | q.b.p. 100                        | Veículo                      |

Sakurai *et al.* (2020) desenvolveu uma formulação para preparação hospitalar que consiste num gel mucoadesivo com micropartículas de indometacina, com o objetivo de aliviar a dor causada pela MO, que se comprovou ser útil para este fim. No entanto, não há nenhuma referência à sua aplicabilidade em pediatria (157), até porque a utilização de indometacina em crianças deve ser motivo de especial ponderação do médico.

### 3.6 Suporte Nutricional

O comprometimento da ingestão, associado à presença de lesões na mucosa oral, à dor local e às alterações do paladar, é uma complicação da MO e EO com um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, por induzir alterações nutricionais e desequilíbrio eletrolítico, com consequente perda de peso e desidratação (67,75). As crianças apresentam menor tolerabilidade a uma nutrição inadequada, uma vez que apresentam maior risco de desnutrição. A via oral deve ser sempre a preferencial, embora a progressão da mucosite e estomatite possa dificultar a utilização desta via (28).

Apesar de muitos centros oncológicos pediátricos instituírem nutrição parentérica (NP), em crianças com mucosite oral grave após a QT, mal esta se desenvolve, não existem evidências

que suportem esta estratégia. Quem defende a sua utilização, refere que esta permite acelerar a recuperação da mielosupressão e melhorar a tolerância ao tratamento. Schmid *et al.* (2006) realizou um ensaio prospetivo randomizado em 30 crianças que desenvolveram MO de grau 4 (escala da OMS), secundária à QT, de forma a avaliar se a nutrição parentérica oferecia algum benefício na resolução da mucosite, comparativamente à fluidoterapia intravenosa de reposição de fluídos (RF). Embora a NP tenha levado a um aumento do peso corporal sob a forma de massa gorda, isso não se traduz num benefício clínico, tendo inclusive conduzido a uma diminuição da água corporal total e da massa livre de gordura. Em contraste, em crianças a realizar RF, o peso corporal permaneceu estável, enquanto a água corporal total e a massa livre de gordura aumentaram significativamente, com perda de massa gorda. Não foram observadas diferenças entre estas duas abordagens quanto à recuperação da contagem de leucócitos, tempo de internamento, necessidade de antibióticos e analgésicos opióides, menor necessidade de adiamento do próximo ciclo de QT e na incidência de infeção. Contudo, doentes a receber NP têm uma probabilidade aumentada de contrair infeções, indesejáveis em doentes neutropénicos e que podem contribuir para agravar o estado clínico da criança. Assim, do ponto de vista clínico e económico, os resultados deste estudo não apoiam a utilização de NP de curta duração (< 10 dias) durante o curso da MO em crianças, recomendando-se aguardar 7-10 dias para iniciar qualquer forma de intervenção nutricional (158).

A nutrição entérica por via oral também pode ser considerada como medida profilática, antes do início da QT-RT, para prevenir o comprometimento nutricional associado à MO e para otimizar a intensidade da terapêutica, em doentes de alto risco. No entanto, não há nenhuma recomendação forte a favor desta abordagem profilática, nem estudos em pediatria (19,68).

#### **4. Protocolo Hospitalar de Tratamento da Mucosite e Estomatite Oral em Pediatria**

A compilação das mais recentes evidências para cada intervenção anteriormente mencionada, resultou no protocolo hospitalar para tratamento da mucosite e estomatite oral em pediatria que a seguir se apresenta.

# MUCOSITE E ESTOMATITE ORAL

Protocolo Hospitalar de Prevenção e Tratamento em Pediatria

Ana Beatriz Caleiro | Setembro 2021

## Objetivo

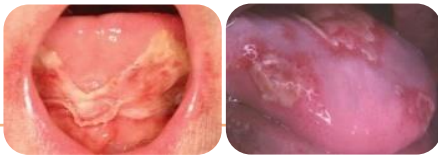
Estabelecimento de linhas orientadoras na prática clínica, para a prevenção e tratamento da mucosite e estomatite oral na população pediátrica (0-18 anos), submetida a terapêutica com quimioterapia, radioterapia, transplante de células estaminais hematopoiéticas ou com terapêuticas direcionadas.

## Público-alvo

Profissionais de saúde, nomeadamente farmacêuticos, para auxiliar nas suas intervenções junto das equipas multidisciplinares e na comunicação médico-farmacêutico.

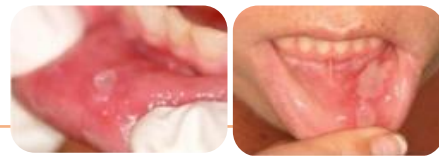
## Definição

### MUCOSITE



Resultante dos efeitos da quimioterapia, radioterapia e transplante de células estaminais hematopoiéticas na mucosa oral. Caracteriza-se por inflamação, eritema e subsequente ulceração. A aparência é de lesões difusas, com formato irregular e pseudomembrana fibrinosa com detritos celulares, sem eritema periférico.

### ESTOMATITE



Qualquer condição inflamatória dos tecidos orais, cuja etiologia são as terapêuticas direcionadas, principalmente os inibidores mTOR. A aparência das ulcerações é ovoide, não confluyente, com uma área cinzenta central, delimitada por um halo eritematoso bem demarcado.

## Escala de Classificação da OMS

Grau 1

Eritema e dor



Grau 2

Eritema e ulceração, com capacidade de ingestão de sólidos



Grau 3

Ulceração, com eritema extenso, que exige uma dieta líquida.



Grau 4

Ulceração, em que a alimentação por via oral não é possível.



## Fatores de Risco



## Mucosite Oral

| Quimioterapia  | Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas  | Radioterapia   |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Antraciclinas;</li><li>• Antimetabolitos;</li><li>• Antibióticos antitumorais;</li><li>• Agentes de interação com a tubulina (alcaloides da vinca);</li><li>• Severidade aumenta com doses maiores e/ou combinação de agentes citotóxicos.</li></ul> | <p>Frequência e severidade está relacionada com:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Intensidade do regime de condicionamento;</li><li>• Utilização de metotrexato profilaticamente para a DECH (Risco transplante alogénico &gt; Risco transplante autógeno).</li></ul> | <p>O risco é diretamente proporcional a:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Localização primária do tumor;</li><li>• Dose total;</li><li>• Dose por fracionamento e regime de fracionamento (convencional, hiperfracionado, hipofracionado ou acelerado);</li><li>• Extensão da área a ser tratada.</li></ul> |

Quimioterapia e radioterapia concomitantes estão associadas a taxas mais elevadas de mucosite grave e prolongada.

## Estomatite Oral

- Inibidores mTOR (temsirolimus, everolimus) – frequência e severidade do efeito adverso é dose dependente.
- TKIs – sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib.
- Outras terapêuticas direcionadas, p.e. bevacizumab.
- Cicatrização das ulcerações dificultada pelas propriedades anti-angiogénicas.
- Possível propensão para causar hiperglicemia, reduzindo a capacidade de cura e aumentando a gravidade.

Medidas Gerais

- Os pais devem observar a cavidade oral das crianças diariamente e ser encorajados a relatar alterações precocemente.
- O estomatologista deve, no momento do diagnóstico e previamente ao início da terapêutica, realizar uma avaliação da cavidade oral e proceder à eliminação de possíveis fontes de trauma, priorizando o tratamento de infeções, cáries, doenças periodontais e extrações.
- O aparelho ortodôntico metálico deve ser removido, caso tenha potencial para causar irritação oral, em crianças nas seguintes situações (1) em que o protocolo terapêutico acarrete risco para mucosite moderada a grave, (2) se a higiene oral for deficiente ou (3) caso precisem de realizar múltiplas RM na região da cabeça e pescoço. Deve ser retomado apenas dois anos após a finalização dos tratamentos.
- Lubrificação dos lábios com um bálsamo/creme labial de vaselina, parafina ou lanolina (mais eficaz).
- Ingestão de grande quantidade de líquidos, de forma a manter a cavidade oral hidratada.

Escovagem dos dentes e gengivas

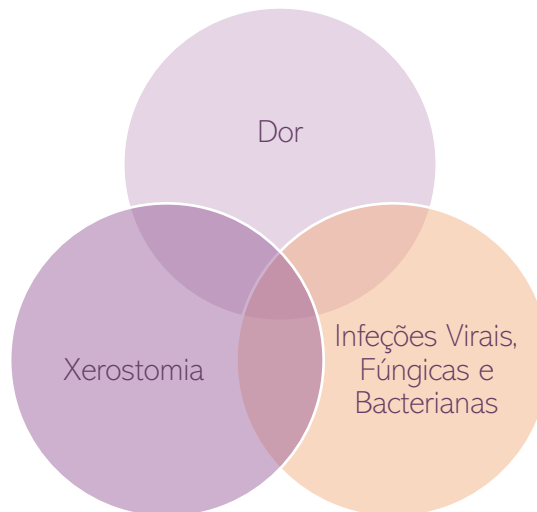
- Escovar os dentes e a língua 2-3 vezes ao dia (após as refeições e antes de dormir), independentemente do estado hematológico, usando a técnica de Bass ou Bass modificado.
- Deve utilizar-se uma escova convencional macia, que deve ser substituída regularmente, a cada 2-3 meses ou após uma infeção oral. No caso de bebés sem dentição (<6 meses) e em crianças onde não é possível a escovagem, devem utilizar-se esponjas ou gazes humedecidas com água ou com água ou cloro-hexidina, respetivamente. A utilização de esponjas ou gazes, em crianças com dentição, tem limitada eficácia na remoção da placa bacteriana, pelo que deve ser uma medida temporária e ser retomada a utilização de uma escova convencional mal a tolere, não constituindo uma alternativa à escovagem. As escovas elétricas podem ser usadas, desde que não causem trauma ou irritação.
- Usar pasta dentífrica fluoretada (1,000 ppm F ± 10%) suave e não espumosa. Em caso de mucosite, pode substituir-se por uma pasta não fluoretada, devido a sensação de queimadura e ardor aquando da sua utilização.
  - Idade <3 anos: quantidade do tamanho de um bago de arroz.
  - Idade 3-6 anos: quantidade do tamanho de uma ervilha.
- Pode considerar-se a aplicação de gel, soluções, pastilhas ou vernizes de flúor para doentes com risco de cáries e/ou xerostomia, de acordo com a avaliação de risco pelo estomatologista. No entanto, não devem ser usados em episódios agudos de mucosite.
- Utilizar atraumaticamente o fio dental, uma vez ao dia. Se o doente não o utilizava previamente, é desaconselhável que inicie o seu uso neste período, uma vez que pode danificar a barreira epitelial, causando sangramento gengival.

Colutórios

- Bochechar com antisséptico, sem álcool, 30 minutos após a escovagem, durante um minuto (principalmente em crianças com higiene oral inadequada e doença periodontal). Não comer nem beber durante 30 minutos após o bochecho.
  - Idade < 6 anos: Bochechar com 5 mL, 2x/dia
  - Idade > 6 anos: Bochechar com 10 mL, 2x/dia

Dieta

- Evitar possíveis estímulos dolorosos – alimentos como tomates, citrinos, devido à sua acidez, assim como bebidas quentes e alimentos picantes, duros ou crocantes.
- Consumo de dieta não cariogénica e alertar para o potencial cariogénico de alimentos ricos em carboidratos e medicamentos pediátricos orais com sacarose.
- Consumo de refrigerantes e sumos deve ser limitado.



## XEROSTOMIA

- Hidratação frequente da cavidade oral.
- Estimulantes salivares (pilocarpina, gomas e pastilhas para mastigar).
- Substituintes salivares ou sialogogos.
- Lubrificantes artificiais.
- Sprays/nebulizadores salinos.
- Colutórios sem álcool.
- Colocação de gelo na cavidade oral.
- Optar por radioterapia de intensidade modulada (IMRT).
- Revisão farmacoterapêutica para identificação de fármacos que intensifiquem a disfunção das glândulas salivares (antidepressivos, anti-histamínicos, anticolinérgicos, inaladores com corticoides e opióides).

Evidência insuficiente em pediatria: Amifostina e pilocarpina.

## DOR

Abordagem multimodal gradual, com base na intensidade da dor:

1

Tratamentos tópicos locais

Colutórios - solução salina a 0,9%, soluções com bicarbonato de sódio, difenidramina, lidocaína, hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio;

Agentes de revestimento da mucosa – sucralfato e Gelclair®

Anestésicos tópicos – lidocaína e benzocaína

2

Analgésicos sistêmicos (de acordo com a escada analgésica da Organização Mundial da Saúde)

Dor leve (degrau 1) – Analgésicos não opióides: Paracetamol e ibuprofeno

Dor moderada (degrau 2) – Analgésicos opióides fracos: tramadol

Dor moderada a intensa (degrau 3) – Analgésico opióide forte: morfina (analgesia controlada pelo doente – PCA).

Podem fazer-se acompanhar de medicação adjuvante, como a cetamina, anestésicos tópicos e estratégias não farmacológicas.

American Academy of Pediatric Dentistry. Dental management of pediatric patients receiving immunosuppressive therapy and/or radiation therapy. *Pediatr Dent*. 2018;40(6):392-400.  
Peterson D.E., Boers-Doets C.B., Bensadoun R.J. et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(5):v139-51.

Glenny A.M., Gibson F., Auld E. et al. The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1399-412.

Bennett M. Pain management for chemotherapy-induced oral mucositis. *Nurs Child Young People*. 2016;28(10):25-9.

Miller M.M., Donald D.V., Hagemann T.M. Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(4):340-50.

## INFEÇÕES

### Infeções Virais

|                            |   |  |
|----------------------------|---|--|
| Agentes etiológicos comuns | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vírus Herpes Simplex (VHS) (+ comum);</li> <li>• Citomegalovírus (CMV);</li> <li>• Vírus Varicela Zoster (VVZ).</li> </ul> |  |
| Profilaxia                 | Prevenção da reativação do HSV em doentes seropositivos, submetidos a QT de altas doses com TCEH com aciclovir.   |  |
| Tratamento                 | Tópico  | Sistémico  |
|                            | Apenas indicado em lesões labiais moderadas e sem progressão. Lesões labiais severas e com progressão, assim como lesões intraorais requerem terapêutica sistémica. | Aciclovir oral (formas menos graves) ou e.v. (formas mais severas ou se via oral não tolerada) |

### Infeções Fúngicas

|                            |   |            |
|----------------------------|---|------------|
| Agentes etiológicos comuns | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Candida sp.</i></li> <li>• <i>Aspergillus sp.</i></li> </ul>  |            |
| Profilaxia                 | Profilaxia não é recomendada na maior parte dos doentes, nomeadamente a receber tratamento para tumores sólidos. A decisão de realizar profilaxia ou não deve ter em conta o risco do doente. Em doentes a ser submetidos a TCEH recomenda-se fluconazol. |            |
| Tratamento                 | Tópico  | Sistémico  |
|                            | Suspensão Oral de Nistatina (Mycostatin®)<br>Gel Oral de Miconazol (Daktarin®)<br>Colutório de IgG inespecífica   | Fluconazol |

### Infeções Bacterianas

|                            |  |  |
|----------------------------|--|--|
| Agentes etiológicos comuns | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gram -: <i>E. coli</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Fusobacterium</i> (quando existe doença periodontal), <i>Klebsiella</i>, <i>Serratia</i></li> <li>• Gram +: <i>Estafilococos sp.</i>, <i>Streptococos sp.</i></li> </ul> |  |
| Profilaxia                 | -  |  |
| Tratamento                 | Tópico   | Sistémico  |
|                            | Bacitracina<br>Neomicina   | Gram +: Vancomicina<br>Gram -: Ciprofloxacina e trimetoprim/sulfametoxazol |

## Tratamento da Mucosite Oral

|   |                      | Medidas Não Farmacológicas  | Medidas Farmacológicas  |
|---|----------------------|---|---|
| Prevenção   | Todos os doentes     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocolos de Higiene Oral.</li> <li>• Dieta e hidratação adequada.</li> <li>• Educação do doente e dos pais quer quanto à higiene oral, quer quanto aos efeitos adversos da terapêutica e da necessidade de uma monitorização frequente da cavidade oral.</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colutório de solução salina.</li> </ul>  |
|   | Risco Moderado       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crioterapia antes, durante e após a infusão de fármacos com tempo de infusão e/ou semi-vida curto (5-FU, melfalano e edatrexato) em doentes a realizar regimes de condicionamento para transplante de células estaminais hematopoiéticas.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento da frequência da administração de colutórios.</li> <li>• Agentes de revestimento da mucosa (sucralfato, Gelclair®).</li> </ul>   |
|   | Risco Elevado        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotobiomodulação.</li> <li>• IMRT para doentes com cancro da cabeça e do pescoço.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agentes de revestimento da mucosa (sucralfato, Gelclair®).</li> <li>• Nutrição entérica por via oral.</li> <li>• Palifermina (KGF) na dose de 60-90 µg/kg/dia, 3 dias antes do condicionamento e 3 dias após a infusão das células-tronco, pode ser considerado em crianças submetidas a transplante.</li> </ul> |
| <p><u>Não recomendado/Ausência de evidência/Evidência conflitante:</u> Clorhexidina, benzidamina, pastilha elástica, G-CSF, TGF-β, GM-CSF, Caphosol®, glutamina, vitamina E, Traumeel®, calcitriol.</p> |                      |   |   |
| Tratamento  | Grau 1 ou 2 MO (OMS) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fotobiomodulação.</li> <li>• Mel.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar a frequência de colutórios salinos/bicarbonato de sódio.</li> <li>• Analgesia tópica.</li> <li>• Aumentar a frequência da solução saturada de fosfato de cálcio (4-10x/dia).</li> <li>• Agentes de revestimento da mucosa.</li> </ul>   |
|   | Grau 3 ou 4 MO (OMS) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar a analgesia, considerar a administração de opióides. Considerar analgesia controlada pelo paciente (crianças com idade &gt; 6 anos).</li> <li>• Aplicar lidocaína tópica a nível local.</li> <li>• Aumentar a frequência da solução saturada de fosfato de cálcio (até 10x/dia).</li> <li>• Agentes de revestimento da mucosa (devem ser aplicados de forma a proteger as áreas afetadas e geralmente aplicados 1h antes de comer).</li> <li>• Assegurar alimentação entérica.</li> </ul> |   |
| <p><u>Não recomendado/Ausência de evidência:</u> Própolis, benzidamina, Caphosol®</p>   |                      |   |   |

Miranda-Silva W., Gomes-Silva W., Zadik Y. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. Support Care Cancer. 2020;(3).

Glenny A.M., Gibson F., Auld E. et al. The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer. Eur J Cancer. 2010;46(8):1399-412.

Patel P., Robinson P.D., Baggott C. et al. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. Eur J Cancer. 2021;154:92-101.

## Tratamento da Estomatite Oral

| Grau Estomatite  | Medidas   | Ajuste de dose  |
|--|---|---|
| <p style="text-align: center;"><b>G1</b></p> <p>Eritema da mucosa, assintomático ou com sintomas moderados</p>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolos de higiene oral.</li> <li>Colutório de bicarbonato de sódio, sem álcool, 4-6x/dia.</li> </ul>   | <p>Não são requeridos ajustes de dose.</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>G2</b></p> <p>Ulceração c/ dor moderada, s/ interferência na ingestão</p>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolos de higiene oral.</li> <li>Colutório de bicarbonato de sódio, sem álcool, até 1x/hora.</li> <li>Terapêutica tópica:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anestésicos tópicos (lidocaína a 2%);</li> <li>- Agentes de revestimento da mucosa;</li> <li>- AINE tópico (pasta de amlexanox 5%).</li> <li>- Corticosteróides tópicos de alta potência (creme de clobetasol 0,05 %).</li> </ul> </li> <li>Analgésicos sistêmicos (escada OMS).</li> </ul> | <p>Não são requeridos ajustes de dose.</p>  |
| <p style="text-align: center;">Se toxicidade intolerável</p>   |   | <p>Suspensão temporária do fármaco até recuperação para <math>G \leq 1</math>. Reiniciar tratamento com a mesma dose.</p>   |
| <p style="text-align: center;">G2 recorrente</p>   |   | <p>Suspensão do fármaco até recuperação para <math>G \leq 1</math>. Reiniciar na dose mais baixa (2,5 mg/dia) ou metade da dose inicial (i.e., 5 mg/dia no caso do everolimus).</p> |
| <p style="text-align: center;"><b>G3</b></p> <p>Ulcerações confluentes, dolorosas, que interferem c/ ingestão oral</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Protocolos de higiene oral.</li> <li>Injeção intralesional de triamcinolona semanal, dose total 28 mg e creme de clobetasol 0,05%.</li> <li>Corticosteróides sistêmicos (prednisolona 1 mg/kg 1 semana, seguido de redução de dose na 2ª semana)</li> <li>Analgésicos sistêmicos (escada OMS).</li> </ul>  | <p>Suspensão do fármaco até recuperação para <math>G \leq 1</math>. Reiniciar na dose mais baixa (2,5 mg/dia) ou metade da dose inicial (i.e., 5 mg/dia no caso do everolimus).</p> |
| <p style="text-align: center;">G3 recorrente</p>   |   | <p>Considerar descontinuação do fármaco.</p>  |
| <p style="text-align: center;"><b>G4</b></p> <p>Necrose do tecido, c/ hemorragia</p>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Considerar hospitalização.</li> <li>Medidas de suporte.</li> </ul>   | <p>Considerar descontinuação do fármaco.</p>  |

Peterson D.E., Boers-Doets C.B., Bensadoun R.J. et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(5):v139–51.

Boers-Doets C.B., Raber-Durlacher J.E., Treister N.S. et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Futur Oncol.* 2013;9(12):1883–92.

Staves K.L., Ramchandran K.J. Prevention and treatment options for mTOR inhibitor-Associated stomatitis. *J Community Support Oncol.* 2017;15(2):74–81.

Vigários E., Epstein J.B., Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1713–39.

Peterson D.E., O’Shaughnessy J.A., Rugo H.S. et al. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice. *Cancer Med.* 2016;5(8):1897–907.

## 5. Perspetivas Futuras

A viabilidade da utilização de biomarcadores específicos, como as citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda inflamatórias, no diagnóstico da MO tem vindo a ser investigada. No entanto, os dados atuais são controversos e não permitem retirar conclusões, mas evidências adicionais nesta área podem ser relevantes. O principal viés, é que nenhum destes marcadores caracteriza especificamente o processo da MO, o que pode comprometer a sua viabilidade. Pode ser útil encontrar um marcador que identifique especificamente o desenvolvimento do processo de mucosite (50).

No que diz respeito a terapêutica emergentes, estão neste momento vários agentes em estudo, mas cujos resultados são ainda muito preliminares. A proteína nuclear Smad7 recebeu recentemente atenção considerável, uma vez que revelou antagonizar TGF- $\beta$ 1 e NF- $\kappa$  $\beta$ , prevenindo efetivamente a MO induzida por RT, por redução da apoptose epitelial, com eficácia semelhante à palifermina (50,59,159). O papel da melatonina no tratamento da MO foi também investigado e parece oferecer uma alternativa terapêutica eficaz na prevenção e/ou tratamento da mucosite induzida por RT, aliviando a gravidade da MO e a dor, uma vez que esta é um potente eliminador de radicais livres, com propriedades antioxidantes (159,160). A utilização de células-tronco mesenquimais (CTM) para prevenir a MO induzida por RT fracionada mostrou resultados promissores em ratinhos, ao reduzir a incidência e gravidade das ulcerações e restaurar a espessura da camada epitelial da mucosa. No entanto, são necessários mais estudos de eficácia e segurança a longo prazo. Através da inibição da atividade de NF- $\kappa$  $\beta$ , quer a curcuma quer comprimidos mucoadesivos de clonidina mostraram reduzir a gravidade da MO, após lesão tecidual mediada por RT. A pentoxifilina também demonstrou reduzir a MO induzida por RT, ao inibir o TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Dusquetide (SGX942) encontra-se em ensaios de fase III, tendo demonstrado modular a resposta pró-inflamatória inata e a subsequente amplificação de sinal, reduzindo a duração da MO e a taxa de infeção. O GC4419, um fármaco sintético à base de manganês, encontra-se em ensaios de fase II, para a prevenção da MO em doentes com cancro da cabeça e do pescoço, tratados com RT e cisplatina, com base na sua capacidade de inibir a produção de ROS (50). De realçar, que, por enquanto, nenhuma destas terapêuticas está a ser estudada em pediatria.

## 6. Conclusões

A MO e EO constituem dois dos efeitos mais debilitantes e impactantes na qualidade de vida de doentes submetidos a quimioterapia, radioterapia e terapêuticas direcionadas. No entanto, estes efeitos adversos não foram rotineiramente incluídos como *outcomes* em ensaios clínicos, o que se reflete numa escassez de opções terapêuticas. Em pediatria, esta lacuna é ainda mais notória, tornando-se imperativo reunir as várias evidências disponíveis para uniformizar a atuação dos profissionais de saúde na gestão destas patologias.

Perante esta realidade, surgiu a necessidade de desenvolver um protocolo hospitalar de tratamento da MO e EO, na população pediátrica. Após exaustiva pesquisa bibliográfica, com análise das principais diretrizes clínicas internacionais, identificaram-se as principais abordagens farmacológicas e não farmacológicas utilizadas na prevenção e tratamento da MO e EO. O tratamento da MO é essencialmente de suporte e paliativo, através do controlo da dor, suporte nutricional, prevenção de infeções secundárias e controlo da xerostomia. É feito com recurso a agentes antimicrobianos, anestésicos tópicos, agentes de revestimento, crioterapia, fotobiomodulação, palifermina e anti-inflamatórios. No campo da estomatite oral não existem estudos em crianças, pelo que o tratamento tem de ser extrapolado das evidências atualmente disponíveis para a população adulta, predominando a utilização de corticosteroides. Os protocolos de higiene oral, a educação dos pais e da criança e uma avaliação periódica da cavidade oral são intervenções de extrema relevância em ambas as patologias.

Com o desenvolvimento do presente trabalho, verificou-se que, além dos estudos existentes atualmente na população pediátrica serem insuficientes e com evidências conflitantes, muitos deles apresentam fortes limitações, nomeadamente uma fraca qualidade metodológica, a heterogeneidade da população estudada, quanto ao diagnóstico e regime terapêutico, uma reduzida amostra populacional, o que não permite a generalização dos resultados. Consequentemente, não é possível definir linhas terapêuticas, devido à ausência de estudos comparativos entre os diversos agentes. Isto leva ao estabelecimento de práticas heterogêneas e inconsistentes entre hospitais, o que interfere nos resultados do tratamento e dificulta a comparação clínica direta entre estudos.

A capacidade de estratificar os doentes de acordo com o risco de desenvolvimento da MO e EO, de detetar precocemente o seu aparecimento, de avaliar corretamente o grau destas toxicidades e de planear a sua gestão profilática e terapêutica no seio de uma equipa multidisciplinar são elementos essenciais para garantir a qualidade de vida dos doentes e evitar reduções e/ou interrupções no tratamento com estas terapêuticas.

Futuramente, seria interessante avaliar a implementação das terapêuticas constantes no protocolo desenvolvido, na população pediátrica de um hospital, quer quanto à sua eficácia, quer quanto à adesão e aplicabilidade em crianças.

## Referências Bibliográficas

1. Fundação Rui Osório de Castro pela Oncologia Pediátrica. Oncologia Pediátrica. Lisboa: Fundação Rui Osório de Castro pela Oncologia Pediátrica; 2021 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://froc.pt/oncologia-pediatica/>
2. Garrocho-Rangel J.A., Herrera-Moncada M., Márquez-Preciado R. et al. Oral mucositis in paediatric acute lymphoblastic leukemia patients receiving methotrexate-based chemotherapy: case series. *Eur J Paediatr Dent.* 2018;19(3):239-42.
3. Allen G., Logan R., Gue S. Oral Manifestations of Cancer Treatment in Children: A Review of the Literature. *Clin J Oncol Nurs.* 2010;14(4):481-90.
4. UKCCSG-PONF Mouth Care Group - United Kingdom Children's Cancer Study Group and Paediatric Oncology Nurses Forum Mouth Care Group. Mouth Care for Children and Young People with Cancer: Evidence-based Guidelines. Guideline Report. Version 1.0. 2006.
5. Kamsvåg-Magnusson T., Thorsell-Cederberg J., Svanberg A. et al. Parents and children's perceptions of distress related to oral mucositis during haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 2014;103(6):630-6.
6. Cheng K.K.F., Chang, A.M. Palliation of Oral Mucositis Symptoms in Pediatric Patients Treated With Cancer Chemotherapy. *Cancer Nurs.* 2003;26(6):476–84.
7. Bensinger W., Schubert M., Ang K. et al. NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care. *J Nac Compr Cancer Netw.* 2008; 6(1):1-21.
8. Parkhill A. L. Oral Mucositis and Stomatitis Associated with Conventional and Targeted Anticancer Therapy. *J Pharmacovigil.* 2013;01(03):4–7.
9. Eilers J., Harris D., Henry K. et al. Evidence-based interventions for cancer treatment–related mucositis: Putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs.* 2015;18(6):80–96.
10. Nava T., Ansari M., Dalle J.H. et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: beyond infectious diseases. A report from workshops on supportive care of the Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(6):1126–36.

11. Gholizadeh N., Sheykhbahaei N., Sadrzadeh-Afshar M-S. New Treatment Approaches of Oral Mucositis: A Review of Literature. *Adv Hum Biol.* 2016;6(2):66.
12. Glenny A.M., Gibson F., Auld E. et al. The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1399–412.
13. Gobbo M., Verzegnassi F., Ronfani L. et al. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(8):1–8.
14. Amadori F., Bardellini E., Conti G. et al. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci.* 2016;31(6):1231–6.
15. Eduardo F.P., Bezinelli L.M., Carvalho D.L.C. et al. Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy. *Pediatr Transplant.* 2015;19(3):316–25.
16. Elad S., Cheng K.K.F., Lalla R.V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19):4423–31.
17. Treister N., Nieder M., Baggott C. et al. Caphosol for prevention of oral mucositis in pediatric myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Cancer.* 2017;116(1):21–7.
18. Cheng K.K.F., Chang A.M., Yuen M.P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: A randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer.* 2004;40(8):1208–16.
19. Peterson D.E., Boers-Doets C.B., Bensadoun R.J. et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(5):v139–51.
20. Palmela P. *Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos.* 1<sup>st</sup> Ed. Queluz: Círculo Médico; 2010.

21. Miranda-Silva W., Gomes-Silva W., Zadik Y. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer*. 2020;(3).
22. Niscola P., Romani C., Cupelli L. et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: An overview. *Haematologica*. 2007;92(2).
23. Sung L., Robinson P., Treister N. et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care*. 2015;0:1-10.
24. Bowen J.M., Wardill H.R. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017;11(4):341–6.
25. Elad S., Raber-Durlacher J.E., Brennan M.T. et al. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015;23(1):223–36.
26. Nunes L.F.M., de Arruda J.A.A., Souza A.F. et al. Prophylactic photobiomodulation therapy using 660 nm diode laser for oral mucositis in paediatric patients under chemotherapy: 5-year experience from a Brazilian referral service. *Lasers Med Sci*. 2020;35(8):1857–66.
27. Riley P., Glenny A.M., Worthington H.V. et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: Oral cryotherapy (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD011552.
28. Miller M.M., Donald D.V., Hagemann T.M. Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(4):340–50.
29. Cheng K.K.F., Lee V., Li C.H. et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol*. 2011;47(3):153–62.
30. Pilotte A.P., Hohos M.B., Polson K.M.O. et al. Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors. *Clin J Oncol Nurs*. 2011;15(5):83–9.

31. Peterson D.E., O'Shaughnessy J.A., Rugo H.S. et al. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice. *Cancer Med.* 2016;5(8):1897–907.
32. Chmieliauskaite M., Stojanov I., Saraghi M. et al. Oral adverse events associated with targeted cancer therapies. *Acad Gen Dent.* 2018;66(5):26-31.
33. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: Current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(2):3-11.
34. Carrozzo M., Eriksen J.G., Bensadoun R.J. et al. Oral Mucosal Injury Caused by Targeted Cancer Therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;2019(53):30–44.
35. Vigarios E., Epstein J.B., Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1713–39.
36. Boers-Doets C.B., Raber-Durlacher J.E., Treister N.S. et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Futur Oncol.* 2013;9(12):1883–92.
37. Lo Muzio L., Arena C., Troiano G. et al. Oral stomatitis and mTOR inhibitors: A review of current evidence in 20,915 patients. *Oral Dis.* 2018;24(1–2):144–71.
38. Calvo A.S., Rochefort J., Javelot M.J. et al. Management of mTOR inhibitors oral mucositis: current state of knowledge. *J Oral Med Oral Surg.* 2019;25(1):11.
39. Sadowski K., Kotulska K., Józwiak S. Management of side effects of mTOR inhibitors in tuberous sclerosis patients. *Pharmacol Reports.* 2016;68(3):536–42.
40. Saffari A., Brösse I., Wiemer-Kruel A. et al. Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age - A multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–13.
41. Curatolo P., Moavero R. mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(4):404–15.
42. European Oral Care in Cancer (EOCC). European Oral Care in Cancer Group Oral Care Guidance and Support. 1st Edition:1–17.
43. Worthington H.V., Clarkson J.E., Eden O.B. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD001973.

44. Damascena L.C.L., de Lucena N.N.N., Ribeiro I.L.A. et al. Severe oral mucositis in pediatric cancer patients: Survival analysis and predictive factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1235.
45. Chambers M.S., Rugo H.S., Litton J.K. et al. Stomatitis associated with mammalian target of rapamycin inhibition: A review of pathogenesis, prevention, treatment, and clinical implications for oral practice in metastatic breast cancer. *J Am Dent Assoc*. 2018;149(4):291–8.
46. Staves K.L., Ramchandran K.J. Prevention and treatment options for mTOR inhibitor-Associated stomatitis. *J Community Support Oncol*. 2017;15(2):74–81.
47. Allen G., Gue S., Revesz T. et al. Oral Care Protocol for Paediatric Oncology Patients Part 3: Prevention and management of acute oral complications in children undergoing oncology therapy. 2013;1–10.
48. The Royal College of Surgeons of England/The British Society for Disability and Oral Health. *The Oral Management of Oncology Patients Requiring Radiotherapy, Chemotherapy and / or Bone Marrow Transplantation - Clinical Guidelines*. 2018;1–82.
49. Shah N.C. Current management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Breast Cancer Manag*. 2015;4(5):255–64.
50. Pulito C., Cristaudo A., La Porta C. et al. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):1–15.
51. Correa M.E.P., Cheng K.K.F., Chiang K. et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2449–56.
52. Vitale M.C., Modaffari C., Decembrino N. et al. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). *Lasers Med Sci*. 2017;32(6):1423–8.
53. Mazhari F., Shirazi A.S., Shabzendehtar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(3):1–9.
54. Kamsvåg T., Svanberg A., Legert K.G. et al. Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations—a

- feasibility study and randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(10):4869–79.
55. He M., Zhang B., Shen N. et al. A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):7–17.
  56. Qutob A.F., Gue S., Revesz T. et al. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol*. 2013;49(2):102–7.
  57. Cinausero M., Aprile G., Ermacora P. et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front Pharmacol*. 2017;8(354):1–16.
  58. Bowen J., Al-Dasooqi N., Bossi P. et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):4023–33.
  59. Basile D., Di Nardo P., Corvaja C. et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: From pathobiology to bedside. *Cancers*. 2019;11(6):1–22.
  60. Al-Ansari S., Zecha J.A.E.M., Barasch A. et al. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral Heal Reports*. 2015;2(4):202–11.
  61. Chermetz M., Gobbo M., Ronfani L. et al. Class IV laser therapy as treatment for chemotherapy-induced oral mucositis in onco-haematological paediatric patients: A prospective study. *Int J Paediatr Dent*. 2014;24(6):441–9.
  62. De Castro J.F.L., Abreu E.G.F., Correia A.V.L. et al. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic Leukemia. *Photomed Laser Surg*. 2013;31(12):613–8.
  63. Bian L., Han G., Zhao C.W. et al. The role of Smad7 in oral mucositis. *Protein Cell*. 2015;6(3):160–9.
  64. Sonis S.T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. 2009;45(12):1015–20.
  65. Sonis S.T., Pathobiology of Oral Mucositis : Novel Insights and Opportunities. *J Support Oncol*. 2007;5(9):3–11.

66. Alhussain A., Alkhalayal Z., Ayas M. et al. Prevalence and risk factors of oral mucositis in paediatric patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Oral Dis.* 2021;00:1-13.
67. Silva M., Carvalho S., Pereira C. et al. Mucosite Induzida Por Tratamentos Oncológicos: Revisão Bibliográfica. *Onco.News.* 2014;(26):8-15.
68. Brown T.J., Gupta A. Management of cancer therapy-associated oral mucositis. *J Oncol Pract.* 2020;16(3):103–9.
69. Maria O.M., Eliopoulos N., Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol.* 2017;7(89):1-23.
70. Wardill H.R., Sonis S.T., Blijlevens N.M.A. et al. Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. *Support Care Cancer.* 2020;28(11):5059–73.
71. Cheng K.K.F., Goggins W.B., Lee V.W.S. et al. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case-control study. *Oral Oncol.* 2008;44(11):1019–25.
72. Allen G., Logan R., Revesz T. et al. The Prevalence and Investigation of Risk Factors of Oral Mucositis in a Pediatric Oncology Inpatient Population; A Prospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(1):15–21.
73. De Mendonça R.M.H., De Araújo M., Levy C.E. et al. Oral Mucositis in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: Evaluation of Microbiological and Hematological Factors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(5):322–30.
74. Fadda G., Campus G., Lugliè P.F. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health.* 2006;6(13):1–8.
75. Cawley M.M., Benson L.M. Current trends in managing oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs.* 2005;9(5):584–92.
76. Chaudhry H.M., Bruce A.J., Wolf R.C. et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(4):605–16.

77. Robien K., Schubert M.M., Bruemmer B. et al. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol.* 2004;22(7):1268–75.
78. Nguyen D.T., Shayani S., Palmer J. et al. Palifermin for prevention of oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-institution retrospective evaluation. *Support Care Cancer.* 2015;23(11):3141–7.
79. Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7<sup>th</sup> Ed. Cham:Springer;2019.
80. Bartoszewicz N., Czyeewski K., Debski R. et al. Efficacy of keratinocyte growth factor in prevention of oral mucositis in children undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Acta Haematol Pol.* 2020;51(3):172–8.
81. Wardley A.M., Jayson G.C., Swindell R. et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol.* 2000;110(2):292–9.
82. Zadik Y., Arany P.R., Fregnani E.R. et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3969-83.
83. Martins F., De Oliveira M.A., Wang Q. et al. A review of oral toxicity associated with mTOR inhibitor therapy in cancer patients. *Oral Oncol.* 2013;49(4):293–8.
84. Quinn B., Potting C.M.J., Stone R. et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer.* 2008;44(1):61–72.
85. Tomlinson D., Judd P., Hendershot E., et al. Measurement of oral mucositis in children: A review of the literature. *Support Care Cancer.* 2007;15(11):1251–8.
86. Feusner, J., Hastings, C., Agrawal A. *Supportive care in pediatric oncology: A Practice Evidence-Based Approach.* Heidelberg:Springer; 2015.
87. Jacobs S., Baggott C., Agarwal R. et al. Validation of the Children’s International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2515–22.

88. APPHON/ROHPPA. Atlantic Provinces Pediatric Hematology/Oncology Network/Réseau d'Oncologie et Hématologie Pédiatrique des Provinces Atlantiques. Guidelines for the Prevention and Management of Mucositis in Children Receiving Cancer Therapy. 2017;1-13.
89. Sung L., Tomlinson G.A., Greenberg M.L. et al. Validation of the Oral Mucositis Assessment Scale in Pediatric Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(2):149–53.
90. Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services. 2017 [cited 2021 Aug 24]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf)
91. Boers-Doets, C.B., Nicolatou-Galitis, O., Lalla, R.V. The mIAS scale: A scale to measure mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Support Care Cancer*. 2013;21(S1):1-6.
92. Köstler W.J., Hejna M., Wenzel C. et al. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(5):290–315.
93. Hong C., Gueiros L., Fulton J. 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.
94. Harris, D.J., Eilers, J., Harriman, A. et al. Putting evidence into practice<sup>®</sup>: Evidence-Based Interventions for the Management of Oral Mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(1):141-52.
95. Ritwik P. Dental care for patients with childhood cancers. *Ochsner J*. 2018;18(4):351–7.
96. Qutob A.F., Allen G., Gue S. et al. Implementation of a hospital oral care protocol and recording of oral mucositis in children receiving cancer treatment: A retrospective and a prospective study. *Support Care Cancer*. 2013;21(4):1113–20.
97. American Academy of Pediatric Dentistry. Dental management of pediatric patients receiving immunosuppressive therapy and/or radiation therapy. *Pediatr Dent*. 2018;40(6):392-400.

98. Düzıkaya D.S., Uysal G., Bozkurt G. et al. The Effect of Oral Care Using an Oral Health Care Guide on Preventing Mucositis in Pediatric Intensive Care. *J Pediatr Nurs.* 2017;36:98–102.
99. Mishra R., Kapur A. A tailor-made approach for providing oral care to children undergoing chemotherapy: Is it the need of the hour? *Spec Care Dent.* 2020;41(1):140–1.
100. Ontario Cancer Symptom Management Collaborative (OCSMC). *Cancer Care Ontario's Symptom Management Guide-to-Practice: Oral Care.* Ontario: Cancer Care Ontario. 2012 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3156>
101. Yavuz B., Yılmaz H.B. Investigation of the Effects of Planned Mouth Care Education on the Degree of Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2015;32(1):47–56.
102. Kostak M.A., Semerci R., Eren T., Kocaaslan E.N., Yildiz F. Effects of oral health care education on the severity of oral mucositis in pediatric oncology patients. *Turk J Oncol.* 2020;35(4):422–9.
103. Yarom N., Hovan A., Bossi P. et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines — part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer.* 2020;28(5):2457–72.
104. Thomson M., Quinn B., Horn J. et al. *Mouth care guidance and support in cancer and palliative care.* UK Oral Mucositis Cancer Gr (UKOMiC). 2<sup>nd</sup> Edition. 2015; 1–12.
105. Infomed. *Resumo das Características do Medicamento (Salagen®).* Lisboa:Infarmed, I.P.; 2019 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
106. Deutsch M. The use of pilocarpine hydrochloride to prevent xerostomia in a child treated with high dose radiotherapy for nasopharynx carcinoma. *J Pediatr Oncol Nurs.* 1998;34(5):381–2.
107. Lalla R.V., Sonis S.T., Peterson D.E. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):61-77.
108. Hunt M. Pediatric pain management strategies. *National Hospice and Palliative Care Organization – Palliative Care Resource Series.* 2017;1-5.

109. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva:World Health Organization;2018.
110. Bennett M. Pain management for chemotherapy-induced oral mucositis. *Nurs Child Young People*. 2016;28(10):25–9.
111. Infomed. Resumo das Características do Medicamento (Aftaid®). Lisboa:Infarmed, I.P; 2020 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
112. Baptista A., Simón A. Estomatite Aftosa Recorrente. epublicação - Cent Informação do Medicam. 2018.
113. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento (Instanyl®). Amsterdão:Agência Europeia do Medicamento; 2019 [cited 2021 Aug 24]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/instanyl-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/instanyl-epar-product-information_pt.pdf)
114. Pacheco R., Bento F.M., Lima M.T.F. Analgesia Controlada pelo Doente (PCA) na Prática Clínica: o que os Enfermeiros Devem Saber. *Dor*. 2004;12.
115. Collins J.J., Geake, J., Grier, H. et al. Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: A three-period crossover study comparing morphine and hydromorphone. *J Pediatr*. 1996;129(5):722-28.
116. DiGiusto, M., Bhalla, T., Martin D. et al. Patient-controlled analgesia in the pediatric population: morphine versus hydromorphone. *J Pain Res*. 2014;7:471–5.
117. White M.C., Hommers C., Parry S. et al. Pain management in 100 episodes of severe mucositis in children. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(4):411–6.
118. Saunders D.P., Rouleau T., Cheng K. et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2473–84.
119. Sonis S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998;34(1):39–43.

120. Naidu M.U.R., Ramana G.V., Rani P.U. et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis - Complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. 2004;6(5):423–31.
121. Pedraza-Sánchez S., Méndez-León J.I., Gonzalez Y. et al. Oral Administration of Human Polyvalent IgG by Mouthwash as an Adjunctive Treatment of Chronic Oral Candidiasis. 2018;9(2956):1–10.
122. Fornaini C., Arany P., Rocca J.P. et al. Photobiomodulation in Pediatric Dentistry: A Current State-of-the-Art. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg.* 2019;37(12):798–813.
123. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Low-level laser therapy for preventing or treating oral mucositis caused by radiotherapy or chemotherapy - Interventional procedures guidance. London: NICE. 2018 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg615>
124. Patel P., Robinson P.D., Baggott C. et al. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *Eur J Cancer*. 2021;154:92–101.
125. Kawaguchi K, Umeda K, Takachi T, Ogura T, Horikoshi Y, Saida S, et al. Effects of cryotherapy on high-dose melphalan-induced oral mucositis in pediatric patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(9):1-4.
126. National Health Service (NHS) - Royal Cornwall Hospitals, NHS Trust. Prevention and Treatment of Mucositis in Children and Young People with Cancer Clinical Guideline V3.1. 2018;1–13.
127. Cheng K.K.F. Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8(4):341–9.
128. Cheng Y., Qin S.K., Chen Y.P. et al. Local analgesic effect of a bioadhesive barrier-forming oral liquid in cancer patients with oral mucositis caused by chemotherapy and/or radiotherapy: a randomized multicenter, single-use, positive-controlled, open-label study. *Onco Targets Ther*. 2018;11:8555–64.
129. Bruce S.D., Quinn A. The Pain of Oral Mucositis. *Oncol Hematol Rev*. 2007;(1):86-90.

130. MuGard™ Oral Mucoadhesive. MuGard® Oral Mucoadhesive. Robinsville: Soleva Pharma LLC. 2020 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://mugard.com/wp-content/uploads/MuGard-PI.pdf>
131. Gelclair®. Gelclair® Bioadherent Oral Gel. Lugano: Helsinn Healthcare S.A. 2019 [cited 2021 Aug 24]. Available from: [https://www.gelclair.com/Gelclair\\_PI\\_october\\_2020.pdf](https://www.gelclair.com/Gelclair_PI_october_2020.pdf)
132. Episil® Oral Liquid. How to obtain episil® oral liquid. Lund: Camurus AB. 2019 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://www.episil.net/wp-content/uploads/2019/08/190614-patient-brochure-UK.pdf>
133. Logan R.M., Al-Azri A.R., Bossi P. et al. Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2485–98.
134. Morris J., Rudebeck M., Neudorf S. et al. Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Palifermin in Children and Adolescents with Acute Leukemias Undergoing Myeloablative Therapy and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(7):1247–56.
135. Saber W., Zhang M.J., Steinert P. et al. The Impact of Palifermin Use on Hematopoietic Cell Transplant Outcomes in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1460–6.
136. Czyżewski K., Dębski R., Bartoszewicz N. et al. Impact of palifermin on transplant outcomes in children and adolescents undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Anticancer Res*. 2020;40(11):6531–7.
137. Srinivasan A., Kasow K.A., Cross S. et al. Phase I Study of the Tolerability and Pharmacokinetics of Palifermin in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(8):1309–14.
138. Schmidt V., Niederwieser D., Schenk T. et al. Efficacy and safety of keratinocyte growth factor (palifermin) for prevention of oral mucositis in TBI-based allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1188–92.

139. Lucchese A., Matarese G., Isola G. et al. Efficacy and effects of palifermin for the treatment of Oral Mucositis in paediatric patients affected by Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;57(4):820-827
140. Liu D., Seyboth B., Mathew S. et al. Retrospective Evaluation of Palifermin Use in Nonhematopoietic Stem Cell Transplant Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(4):e177–83.
141. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento (Kepivance®). Amsterdão:Agência Europeia do Medicamento; 2016 [cited 2021 Aug 24]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kepivotice-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kepivotice-epar-product-information_pt.pdf)
142. European Medicines Agency. Kepivance® Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. London:European Medicines Agency; 2016 [cited 2021 Aug 24]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-kepivotice-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-kepivotice-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf)
143. Yarom N., Hovan A., Bossi P. et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3997-4010.
144. Kusiak A., Jereczek-Fossa B.A., Cichońska D. et al. Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem—literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7):2464.
145. Gutiérrez-Vargas R., Villasis-Keever M-Á, Portilla-Robertson J. et al. Effect of zinc on oropharyngeal mucositis in children with acute leukemia undergoing chemotherapy. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal*. 2020;25(6):e791–8.
146. Infomed. Resumo das Características do Medicamento (Dermovate®). 2020. Lisboa:Infarmed, I.P; 2020 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
147. De Oliveira M.A., Martins E Martins F., Wang Q. et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol*. 2011;47(10):998–1003.

148. Agência Europeia do Medicamento. Resumo das Características do Medicamento (Afinitor®). Amsterdão:Agência Europeia do Medicamento; 2019 [cited 2021 Aug 24]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_pt.pdf)
149. Davies M., Saxena A., Kingswood J.C. Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1–14.
150. Silva F. C., Marto J., Salgado A. et al. Formulação de pastilhas moles para o tratamento da mucosite oral. *Dor.* 2014;22:21–6.
151. McElhiney L.F. Magic Mouthwashes: A literature review and discussion of common compositions. *Int J Pharm Compounding.* 2011;15(5):377–80.
152. Uberoi A.S., Brown T.J., Gupta A. Magic Mouthwash for Oral Mucositis - A Teachable Moment. *JAMA Intern Med.* 2019;179(1):104-5.
153. Chan A., Ignoffo R.J. Survey of topical oral solutions for the treatment of chemo-induced oral mucositis. *J Oncol Pharm Pract.* 2005;11(4):139–43.
154. Choosing Wisely. American Academy of Nursing - Twenty-Five Things Nurses and Patients Should Question. Philadelphia: Choosing Wisely; 2018 [cited 2021 Aug 24]. Available from: <https://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2015/02/AA Nursing-Choosing-Wisely-List.pdf>
155. Departamento de Apoio às Farmácias do Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI). Registos da Base de Dados do CIMPI.
156. Silva F.C., Marto J.M., Salgado A. et al. Nystatin and lidocaine pastilles for the local treatment of oral mucositis. *Pharm Dev Technol.* 2017;22(2):266–74.
157. Sakurai H., Ikeuchi-Takahashi Y., Kobayashi A. et al. Formulation development of mucoadhesive microparticle-laden gels for oral mucositis: An in vitro and in vivo study. *Pharmaceutics.* 2020;12(7):1–16.
158. Schmid I., Schmitt M., Streiter M. et al. Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children. *Eur J Cancer.* 2006;42(2):205–11.

159. Moneim A.E.A., Guerra-Librero A., Florido J. et al. Oral mucositis: Melatonin gel an effective new treatment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1-20.
160. Elsabagh H.H., Moussa E., Mahmoud S.A. et al. Efficacy of Melatonin in prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Dis.* 2020;26(3):566–72.
161. Tomlinson D., Gibson F., Treister N. et al. Refinement of the Children’s International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES): Child and parent perspectives on understandability, content validity and acceptability. *Eur J Oncol Nurs.* 2010;14(1):29–41.
162. Gibson F., Cargill J., Allison J. et al. Establishing content validity of the oral assessment guide in children and young people. *Eur J Cancer.* 2006;42(12):1817–25.
163. Mubaraki S., Pani S.C., Alseraihy A. et al. The efficacy of two different oral hygiene regimens on the incidence and severity of oral mucositis in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: A prospective interventional study. *Spec Care Dent.* 2020;40(6):566–73.

# Anexos

## A1. Escala Internacional de Avaliação da Mucosite Infantil (ChIMES)

### CHILDRENS' INTERNATIONAL MUCOSITIS EVALUATION SCALE ChIMES

























| PAIN  |   |   |   |  |   |                                     |
|---|---|---|---|--|---|-------------------------------------|
| 1. Which of these faces best describes how much pain you feel in your mouth or throat now? Circle one.                              |   |   |   |  |   |                                     |
|    |    |    |    |    |    |                                     |
| 0<br>No hurt  | 1<br>Hurts a little bit   | 2<br>Hurts a little more  | 3<br>Hurts even more  | 4<br>Hurts a whole lot   | 5<br>Hurts worst  |                                     |
| FUNCTION  |   |   |   |  |   |                                     |
| 2. Which of these faces shows how hard it is for you to SWALLOW your saliva/spit today because of mouth or throat pain? Circle one. |   |   |   |  |   |                                     |
|    |    |    |    |    |    | <input type="checkbox"/> Can't tell |
| 0<br>Not hard   | 1<br>Little bit hard  | 2<br>Little more hard   | 3<br>Even harder  | 4<br>Very hard   | 5<br>Can't swallow  |                                     |
| 3. Which of these faces shows how hard it is for you to EAT today because of mouth or throat pain? Circle one.                      |   |   |   |  |   |                                     |
|    |  |  |  |  |  | <input type="checkbox"/> Can't tell |
| 0<br>Not hard   | 1<br>Little bit hard  | 2<br>Little more hard   | 3<br>Even harder  | 4<br>Very hard   | 5<br>Can't eat  |                                     |
| 4. Which of these faces shows how hard it is for you to DRINK today because of mouth or throat pain? Circle one.                    |   |   |   |  |   |                                     |
|    |  |  |  |  |  | <input type="checkbox"/> Can't tell |
| 0<br>Not hard   | 1<br>Little bit hard  | 2<br>Little more hard   | 3<br>Even harder  | 4<br>Very hard   | 5<br>Can't drink  |                                     |
| PAIN MEDICATION (You will need some help from your parent or another adult to answer these questions).                              |   |   |   |  |   |                                     |
| 5. Have you taken any medicine for any kind of pain today?  |   |   |   |  |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  |   |   |   |  |   |                                     |
| If yes, did you need the medicine because you had a sore mouth or throat?   |   |   |   |  |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No  |   |   |   |  |   |                                     |
| APPEARANCE (The photos shown on the introduction page are examples of what mouth sores may look like).                              |   |   |   |  |   |                                     |
| 6. Please ask an adult to look in your mouth. Can he or she see any mouth sores in your mouth today?                                |   |   |   |  |   |                                     |
| <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't tell  |   |   |   |  |   |                                     |

Figura 6 - Ferramenta de avaliação da MO em pediatria. Com permissão de Tomlinson *et al.* (2010) (161)

## A2. Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)

Tabela 7 Escala de Avaliação da Mucosite Oral. Adaptado de (86)

| Localização                       | Ulceração/Pseudomembrana (circundar) |   |   |   | Eritema (circundar) |   |   |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|---------------------|---|---|
|                                   | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |
| Lábio superior                    | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |
| Lábio inferior                    | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |
| Bochecha Direita                  | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |
| Bochecha Esquerda                 | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |
| Língua ventral e lateral direita  | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |
| Língua ventral e lateral esquerda | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |
| Assoalho da boca                  | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |
| Palato mole                       | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |
| Palato duro                       | 0                                    | 1 | 2 | 3 | 0                   | 1 | 2 |

Ulceração/pseudomembrana: **0** = sem lesão; **1** = <1 cm<sup>2</sup>; **2** = 1 cm<sup>2</sup>-3 cm<sup>2</sup>; **3** = > 3 cm<sup>2</sup>.

Eritema: **0** = nenhum; **1** = não severo; **2** = severo.

## A3. Oral Assessment Guide (OAG)

Tabela 8 Guia de Avaliação Oral. Adaptado de (162)

| Categoria               | Método de Avaliação   | 1  | 2   | 3   |
|-------------------------|---|--|---|---|
| Deglutição              | Pedir à criança para engolir ou observar o processo de deglutição dos alimentos. Questionar os pais se houve alterações notórias. | Normal, sem dificuldade.   | Dificuldade em engolir.   | Sem capacidade para engolir. Acumulação de secreções. |
| Lábios e cantos da boca | Observar a aparência.   | Normal. Suaves, rosados e húmidos.                                   | Secos, gretados ou inchados.  | Ulcerados ou a sangrar.                               |
| Língua                  | Observar a aparência da língua.   | Normal. Firme sem fissuras ou papilas proeminentes. Rosada e húmida. | Perda de papilas com uma aparência brilhante com ou sem vermelhidão e/ou candidíase oral. | Ulcerada, descamada ou rachada                        |
| Saliva                  | Observar a consistência e qualidade da saliva.  | Normal.  | Quantidade excessiva de saliva, que pode sair para o exterior.                            | Espessa, viscosa ou ausente.                          |
| Membrana mucosa         | Observar a aparência da membrana mucosa.  | Normal. Rosada e húmida.   | Avermelhado, sem ulceração e/ou candidíase oral.  | Ulceração e descamação, com ou sem sangramento.       |
| Gengivas                | Observar a aparência das gengivas.  | Normal. Rosa ou coral com uma superfície                             | Com edema, com ou sem vermelhidão.  | Hemorragia espontânea.                                |

|  |   |  |   |  |
|--|---|--|---|--|
|  |   | pontilhada.<br>Margens gengivais estreitas e bem definidas, sem inchaço. |   |  |
| Dentes<br>(Se edêntulo pontuar como 1) | Observar a aparência dos dentes.  | Normal. Limpos e sem detritos.   | Placa ou detritos em áreas localizadas. | Placa ou detritos generalizados ao longo das gengivas. |
| Voz                                    | Falar e ouvir a criança. Questionar os pais se existem algumas alterações notórias. | Tom normal e qualidade quando fala ou chora.                             | Voz mais grave ou rouca.                | Dificuldade em falar, chorar ou não falar de todo.     |

Se a pontuação total for > 8 introduzir um instrumento de avaliação da dor.

#### A.4 Resumo dos estudos disponíveis para os diversos agentes profiláticos e terapêuticos na Mucosite Oral

Tabela 9 Estudos e efetividade reportados, em pediatria, para as diversas intervenções disponíveis para a prevenção da mucosite oral (17,21,54,80,125,145,163)

| MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS                   |                             |                      |                |                        |                                |                   |                |                                   |  |                             |
|--|-----------------------------|----------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|-------------------|----------------|-----------------------------------|--|-----------------------------|
| Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT) |                             |                      |                |                        |                                |                   |                |                                   |  |                             |
| Grupo Terapêutico                            | Nome do Agente              | Via de Administração | Tipo de Cancro | Efetividade            |                                |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade | Autor, ano                             | Design do estudo            |
|  |                             |                      |                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite            | Severidade da dor | Duração da dor |                                   |  |                             |
| Higiene Oral                                 | Protocolo de Higiene Oral A | Tópica               | Hematológico   | X                      |                                |                   |                | N.R.                              | De Morales (2001)                      | RCT                         |
|  | Protocolo de Higiene Oral B |                      |                | ✓                      |                                |                   |                | N                                 | Levy-Polack, Sebelli and Polack (1998) | Comparativo não randomizado |
|  | Protocolo de Higiene Oral C |                      |                | ✓                      |                                | X                 |                | N                                 | Cheng <i>et al.</i> (2001)             | Antes e Depois              |
|  |                             |                      |                | ✓                      |                                | ✓                 |                | N                                 | Cheng and Chang (2002)                 | Antes e Depois              |
|  |                             |                      |                | ✓                      |                                |                   |                | N                                 | Chen <i>et al.</i> (2004)              | Antes e depois              |
|  | Educação do doente          |                      |                | N.A.                   | Hematológico e tumores sólidos | ✓                 |                | ✓                                 |  | N.A.                        |

**MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS**

Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT)

| Grupo Terapêutico | Nome do Agente     | Via de Administração | Tipo de Cancro                 | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade | Autor, ano                    | Design do estudo                |
|-------------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                   |                    |                      |                                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |                                   |                               |                                 |
| Higiene Oral      | Educação do doente | N.A.                 | -                              | ✓                      |                     |                   |                | N.A.                              | Kostak <i>et al.</i> (2020)   | Semi-experimental, longitudinal |
| Outros agentes    | Pastilha Elástica  | Tópica               | Hematológico e tumores sólidos | X                      | X                   |                   |                | Nenhum                            | Gandemer <i>et al.</i> (2007) | RCT                             |
|                   |                    |                      |                                | X                      |                     |                   |                | N.R.                              | Eghbali <i>et al.</i> (2016)  | RCT                             |

Modalidade de Tratamento: Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH)

|                  |                             |            |                                |   |  |   |  |      |                               |            |
|------------------|-----------------------------|------------|--------------------------------|---|--|---|--|------|-------------------------------|------------|
| Higiene Oral     | Protocolo de Higiene Oral E | Tópica     | Hematológico                   | X |  |   |  | N.R. | Mubaraki <i>et al.</i> (2020) | Prospetivo |
| Fotobiomodulação | FBM                         | Extra-oral | Hematológico e tumores sólidos | X |  | ✓ |  | N.R. | Whelan <i>et al.</i> (2002)   | Coorte     |

| MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS   |  |                                 |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                                |                             |
|--|--|---------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Modalidade de Tratamento: Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH)       |  |                                 |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                                |                             |
| Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (com ou sem irradiação total corporal) |  |                                 |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                                |                             |
| Grupo Terapêutico  | Nome do Agente                         | Via de Administração            | Tipo de Cancro                 | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade | Autor, ano                     | Design do estudo            |
|  |  |                                 |                                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |                                   |                                |                             |
| Crioterapia  | Crioterapia                            | Tópica                          | Hematológico e tumores sólidos | ✓                      |                     |                   |                | Nenhum                            | Sato <i>et al.</i> (2006)      | Comparativo não randomizado |
|  |  |                                 | Hematológico                   | X                      |                     |                   | X              | Nenhum                            | Kamsvåg <i>et al.</i> (2020)   | RCT                         |
|  |  |                                 | Tumores sólidos                | ✓                      |                     |                   |                | N.R.                              | Kawaguchi <i>et al.</i> (2020) | Retrospectivo               |
| MEDIDAS FARMACOLÓGICAS   |  |                                 |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                                |                             |
| Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT)   |  |                                 |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                                |                             |
| Higiene Oral   | Clorhexidina 0,12 %                    | Tópica (bochecho s/ deglutição) | Hematológico                   | ✓                      | ✓                   |                   |                | Sensação de ardor/ queimadura     | Costa <i>et al.</i> (2003)     | Comparativo não randomizado |
|  | Benzidamina 0,15% VS Clorhexidina 0,2% | Tópica (colutório)              | Hematológico e tumores sólidos | X                      |                     |                   |                | Sensação de ardor/ picada         | Cheng, Chang Yuen (2004)       | RCT                         |

**MEDIDAS FARMACOLÓGICAS**

*Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT)*

| Grupo Terapêutico                  | Nome do Agente          | Via de Administração            | Tipo de Cancro                 | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade                | Autor, ano                     | Design do estudo            |
|------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|--|--------------------------------|-----------------------------|
|                                    |                         |                                 |                                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |  |                                |                             |
| Higiene Oral                       | Benzidamina 0,15%       | Tópica (colutório)              | Hematológico e tumores sólidos | X                      |                     | X                 |                | Sensação de ardor/ picada e alteração do paladar | Cheng (2004)                   | RCT                         |
|                                    | Clorhexidina 0,2%       |                                 |                                | X                      |                     | X                 |                |  | Cheng & Chang (2003)           | RCT                         |
| Agente de revestimento da mucosa   | Suspensão de Sucralfato | Tópica (bochecho c/ deglutição) | Hematológico                   | X                      |                     | ✓                 |                | Rash cutâneo                                     | Shenep <i>et al.</i> (1988)    | RCTpb                       |
| Fatores de crescimento e citocinas | G-CSF                   | Subcutânea                      | Hematológico                   | X                      |                     |                   |                | Nenhum   | Patte <i>et al.</i> (2002)     | RCT                         |
|                                    | TGF-β                   | Nutrição ou colutório           | Hematológico ou tumor ósseo    | X                      | X                   |                   |                | Nenhum   | de Koning <i>et al.</i> (2007) | RCTpb                       |
| Outros agentes                     | Glutamina               | Parentérica                     | Hematológico                   | X                      | X                   |                   |                | Nenhum   | Ward <i>et al.</i> (2009)      | Comparativo não randomizado |

| MEDIDAS FARMACOLÓGICAS   |                      |                      |                                |                        |                     |                   |                |  |                                       |                    |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|--|---------------------------------------|--------------------|
| Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT)                                       |                      |                      |                                |                        |                     |                   |                |  |                                       |                    |
| Grupo Terapêutico  | Nome do Agente       | Via de Administração | Tipo de Cancro                 | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade  | Autor, ano                            | Design do estudo   |
|  |                      |                      |                                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |  |                                       |                    |
| Outros agentes   | Glutamina            | Parentérica          | Hematológico                   | X                      | X                   |                   |                | Nenhum   | Yildirim <i>et al.</i> (2013)         | Coorte             |
|  | Vitamina E           | Tópica               | Hematológico e tumores sólidos | X                      |                     | X                 |                | Alterações do paladar  | Sung <i>et al.</i> (2007)             | RCTpb, duplo cego  |
|  | Zinco                | Oral                 | Hematológico                   | ✓                      | ✓                   | ✓                 |                | Nenhum   | Gutiérrez-Vargas <i>et al.</i> (2020) | Quasi-experimental |
| Modalidade de Tratamento: Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH) |                      |                      |                                |                        |                     |                   |                |  |                                       |                    |
| Higiene oral   | Clorhexidina 0,12 %  | Tópica (bochecho)    | Hematológico e tumores sólidos | X                      |                     |                   |                | Nenhum   | Raether <i>et al.</i> (1989)          | RCTpb              |
| Fatores de crescimento e citocinas   | Palifermina (hKGF-1) | Intravenosa (IV)     | Hematológico                   | ✓                      | ✓                   |                   |                | Rash cutâneo, alterações do paladar e sensação de aumento da espessura da língua | Lucchese <i>et al.</i> (2016a)        | RCTpb              |
|  |                      |                      | Hematológico                   | ✓                      | ✓                   |                   |                |  | Lucchese <i>et al.</i> (2016b)        | RCTpb              |
|  |                      |                      | Hematológico                   | ✓                      |                     |                   |                | Rash cutâneo, hiperplasia gengival, inchaço e edema facial, placa faríngea       | Morris <i>et al.</i> (2016)           | Coorte             |

**MEDIDAS FARMACOLÓGICAS**

Modalidade de Tratamento: Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH)

| Grupo Terapêutico                  | Nome do Agente                                      | Via de Administração | Tipo de Cancro                 | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade                                      | Autor, ano                        | Design do estudo            |
|------------------------------------|---|----------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|--|-----------------------------------|-----------------------------|
|                                    |   |                      |                                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |  |                                   |                             |
| Fatores de crescimento e citocinas | Palifermina (hKGF-1)                                | Intravenosa (IV)     | Hematológico                   | ✓                      | ✓                   |                   |                | Rash cutâneo e alterações do paladar                                   | Lauritano <i>et al.</i> (2014)    | Estudo caso-controlado      |
|                                    |   |                      | Hematológico e tumores sólidos | ✓                      | ✓                   |                   |                | Rash cutâneo   | Czyzewski <i>et al.</i> (2014)    | Estudo caso-controlado      |
|                                    |   |                      | Hematológico e tumores sólidos | X                      |                     |                   |                | N.R.   | Vitale <i>et al.</i> (2014)       | Estudo caso-controlado      |
|                                    |   |                      | Hematológico                   | ✓                      | ✓                   |                   |                | Eritema, rash, prurido, sensibilidade e inchaço dos lábios e/ou língua | Bartoszewicz <i>et al.</i> (2020) | Retrospectivo               |
|                                    | GM-CSF  | Intravenosa (IV)     | Hematológico e tumores sólidos | X                      | ✓                   |                   |                | Nenhum   | Gordon <i>et al.</i> (1994)       | Coorte                      |
| Outros agentes                     | Colutório de fosfato de cálcio supersaturado (CFCS) | Tópica (colutório)   | Hematológico e tumores sólidos |                        | X                   |                   |                | Nenhum   | Treister <i>et al.</i> (2017)     | RCTpb duplo-cego (Fase III) |

**MEDIDAS FARMACOLÓGICAS**

Modalidade de Tratamento: Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH)

Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas Alogénico (com ou sem irradiação total corporal)

| Grupo Terapêutico  | Nome do Agente | Via de Administração | Tipo de Cancro                 | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade | Autor, ano                     | Design do estudo       |
|--|----------------|----------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------------------|------------------------|
|  |                |                      |                                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |                                   |                                |                        |
| Outros agentes   | Glutamina      | Parentérica          | Hematológico                   | X                      | X                   |                   |                | Nenhum                            | Uderzo <i>et al.</i> (2011)    | RCT, duplo-cego        |
|  |                |                      |                                | X                      |                     |                   |                | Nenhum                            | Kuskonmaz <i>et al.</i> (2008) | Estudo caso-controlado |
| <b>Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas <u>Alogénico OU Autólogo</u> (com ou sem irradiação total corporal)</b>           |                |                      |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                                |                        |
| Outros agentes   | Glutamina      | <i>Per os</i>        | Hematológico                   | X                      |                     | ✓                 |                | Nenhum                            | Aquino <i>et al.</i> (2005)    | RCTpb, duplo-cego      |
|  | Traumeel®      | Tópica e sistémica   | Hematológico                   | ✓                      | ✓                   | ✓                 |                | Náuseas                           | Oberbaum <i>et al.</i> (2001)  | RCTpb, duplo-cego      |
|  |                |                      | Hematológico e tumores sólidos | X                      |                     |                   |                | Nenhum                            | Sencer <i>et al.</i> (2012)    | RCTpb, duplo-cego      |
| <b>Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas <u>Alogénico</u> + Quimioterapia de alta dose (sem irradiação total corporal)</b> |                |                      |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                                |                        |
| Outros agentes   | Calcitriol     | <i>Per os</i>        | Hematológico                   | X                      |                     |                   |                | Nenhum                            | Hamidieh <i>et al.</i> (2015)  | RCTpb, duplo-cego      |

✓ - Efetivo; X - Não Efetivo; N.A. - Não aplicável; N.R. - Não reportado; N - Não;

**Design do estudo:** RCT –Ensaio Clínico Controlado Randomizado; RCTpb - Ensaio Clínico Controlado Randomizado, controlado por placebo.

**Protocolos de Higiene Oral:** (A) Reforço da fisioterapia oral, flúor não alcoólico a 0,05% e gel oral de miconazol a 20%; (B) Colutório de bicarbonato de sódio, colutório não alcoólicos de clorhexidina 0,12%, limpeza da mucosa oral com iodopovidona, bocheco e deglutição de nistatina 500 000 U/mL, colutório de fluoreto de sódio; (C) Higiene oral diária, colutório de cloreto de sódio, colutório de clorhexidina 0,2 %; (D) Escovagem dos dentes, solução salina normal e vaselina para os lábios; (E) Clorhexidina 0,12%, bicarbonato de sódio 3% e nistatina 5000 U/mL, escovagem dos dentes duas vezes aos dia e CFCS.

**Agentes profiláticos:** **G-CSF:** Fator estimulador de colónias de granulócitos; **TGF- $\beta$ :** Fator de crescimento transformador beta; **GM-CSF:** Fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos; **FBM:** Fotobiomodulação.

Estudos que não constam na revisão sistemática da MASCC/ISOO

**Tabela 10 Estudos e efetividade reportados, em pediatria, para as diversas intervenções disponíveis para o tratamento da mucosite oral (21,117)**

| MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS   |                |                      |                                |                        |                     |                   |                |   |                                 |                   |
|--|----------------|----------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|---|---------------------------------|-------------------|
| Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT)   |                |                      |                                |                        |                     |                   |                |   |                                 |                   |
| Grupo Terapêutico  | Nome do Agente | Via de Administração | Tipo de Cancro                 | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade                 | Autor, ano                      | Design do estudo  |
|  |                |                      |                                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |   |                                 |                   |
| Outros agentes   | Mel            | Tópica               | Hematológico                   |                        | ✓                   |                   |                | Queimadura transitória (relacionado com própolis) | Abdulrhman <i>et al.</i> (2012) | RCT               |
|  | Própolis       | Tópica               | Hematológico e tumores sólidos | X                      | X                   |                   |                | Sensação de queimadura transitória                | Tomazevic and Jazbec (2013)     | RCTpb, duplo cego |
| Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT) ou Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH) |                |                      |                                |                        |                     |                   |                |   |                                 |                   |
| Fotobiomodulação   | FBM            | Intra-oral           | Hematológico e tumores sólidos |                        | X                   | ✓                 |                | Nenhum  | Amadori <i>et al.</i> (2016)    | RCTpb, duplo cego |
|  |                |                      |                                |                        | ✓                   |                   | ✓              | Sensação de ardor                                 | Chermetz <i>et al.</i> (2014)   | Coorte            |
|  |                |                      |                                | X                      |                     |                   |                | N.R.  | Medeiros-Filho (2017)           | RCT               |

| MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS   |                |                      |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                               |                  |
|--|----------------|----------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------|
| Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT) ou Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH) |                |                      |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                               |                  |
| Grupo Terapêutico  | Nome do Agente | Via de Administração | Tipo de Cancro                 | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade | Autor, ano                    | Design do estudo |
|  |                |                      |                                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |                                   |                               |                  |
| Fotobiomodulação   | FBM            | Intra-oral           | Hematológico e tumores sólidos | X                      | X                   | X                 |                | N.R.                              | Ribeiro da Silva (2018)       | RCT, triplo-cego |
|  |                |                      |                                | ✓                      |                     | ✓                 |                | Nenhum                            | Gobbo (2018)                  | RCT, duplo-cego  |
|  |                |                      |                                | ✓                      | ✓                   |                   |                | N.R.                              | Leite Cavalcanti (2018)       | Transversal      |
|  |                |                      | Hematológico                   | ✓                      | ✓                   | ✓                 | ✓              | Nenhum                            | Vitale (2017)                 | RCT              |
| MEDIDAS FARMACOLÓGICAS   |                |                      |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                               |                  |
| Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT)   |                |                      |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                               |                  |
| Agentes anti-inflamatórios   | Benzidamina    | Tópica (colutório)   | Hematológico e tumores sólidos |                        |                     | X                 | X              | Ardor oral severo                 | Lever, Dupuis and Chan (1987) | Crossover        |

**MEDIDAS FARMACOLÓGICAS**

Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT)

| Grupo Terapêutico  | Nome do Agente                                      | Via de Administração            | Tipo de Cancro                 | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade | Autor, ano                   | Design do estudo  |
|--|---|---------------------------------|--------------------------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------|
|  |   |                                 |                                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |                                   |                              |                   |
| Analgésico   | Cetamina  | Intravenosa (IV)                | Hematológico e tumores sólidos |                        |                     | ✓                 |                | Náuseas/vômitos e prurido         | James <i>et al.</i> (2010)   | Antes e depois    |
|  |   |                                 |                                |                        |                     | ✓                 |                | Náuseas/vômitos e prurido         | White <i>et al.</i> (2011)   | Retrospectivo     |
| Outros agentes   | Vitamina E  | Tópica (bochecho c/ deglutição) | Hematológico                   | ✓                      |                     |                   |                | Nenhum                            | Khurana <i>et al.</i> (2013) | RCT, não cego     |
| <u>Modalidade de Tratamento: Quimioterapia (QT) ou Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH)</u>                      |   |                                 |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                              |                   |
| Outros agentes   | Colutório de fosfato de cálcio supersaturado (CFCS) | Tópica (colutório)              | Hematológico e tumores sólidos |                        | X                   |                   | X              | Nenhum                            | Raphael <i>et al.</i> (2014) | RCTpb, duplo-cego |
| <u>Modalidade de Tratamento: Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH) com ou sem Irradiação Corporal Total (ICT)</u> |   |                                 |                                |                        |                     |                   |                |                                   |                              |                   |
| Antimicrobianos<br><u>Estudos comparativos</u>   | PTA vs BMA  | Tópica (pastilhas vs colutório) | Hematológico e tumores sólidos | ✓                      |                     |                   |                | N.R.                              | Bondi <i>et al.</i> (1997)   | RCT               |

**MEDIDAS FARMACOLÓGICAS**

Modalidade de Tratamento: Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH) sem Irradiação Corporal Total (ICT)

| Grupo Terapêutico   | Nome do Agente  | Via de Administração | Tipo de Cancro | Efetividade            |                     |                   |                | Efeitos Adversos e Tolerabilidade  | Autor, ano                   | Design do estudo                                |
|---|---|----------------------|----------------|------------------------|---------------------|-------------------|----------------|--|------------------------------|---|
|   |   |                      |                | Severidade da mucosite | Duração da mucosite | Severidade da dor | Duração da dor |  |                              |   |
| <b>Anestésicos e analgésicos</b><br><br><u>Estudos comparativos</u> | Morfina (MHM vs HMH)  | Intravenosa (IV)     | Hematológico   |                        |                     | ✓                 |                | Sedação moderada, náuseas/vômitos, prurido e retenção urinária   | Collins <i>et al.</i> (1996) | RCT, duplo cego, <i>crossover</i> de 3 períodos |
|   | <u>Modalidade de Tratamento: Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH) com Irradiação Corporal Total (ICT)</u> |                      |                |                        |                     |                   |                |  |                              |   |
|   | Morfina (PCA vs CI)   | Intravenosa (IV)     | Hematológico   |                        |                     | ✓                 |                | Náuseas moderadas, dificuldades de concentração e de se manter acordado durante a administração do protocolo terapêutico | Mackie, Coda and Hill (1991) | RCT   |

✓ - Efetivo; X - Não Efetivo; N.A. - Não aplicável; N.R. - Não reportado; N - Não;

**Design do estudo:** RCT – Ensaio Clínico Randomizado; RCTpb - Ensaio Clínico Controlado Randomizado, controlado por placebo.

**Agentes terapêuticos:** FBM: Fotobiomodulação; PTA: polimixina-tobramicina-anfotericina B; BMA: Benadryl® (difenidramina)-Maalox® (hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio) - Anestésico (gel de lidocaína 2%); MHM: morfina, hidromorfona, morfina (ordem); HMH: hidromorfona, morfina, hidromorfona (ordem); PCA: Analgesia controlada pelo paciente; CI: Infusão Contínua