

## Mucosite oral induzida por terapia oncológica – uma revisão de literatura

### *Oral mucositis induced by cancer therapy – a literature review*

Monise Queiroz Cicchelli<sup>1</sup>, Leila Guerreiro<sup>1</sup>, Agda Santana Costa<sup>2</sup>, Raquel de Santana Oliveira Marques<sup>2</sup>, Manoela Carrera<sup>3</sup>, Gabriela Botelho Martins<sup>4</sup>, Hayana Ramos Lima<sup>5</sup>, Alena Peixoto Medrado<sup>6\*</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Odontologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; <sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Fonoaudiologia da Universidade do Estado da UNEB; <sup>3</sup> Professora Auxiliar da UNEB. Professora Adjunta da Universidade Federal da Bahia. UFBA; <sup>4</sup> Professora Adjunta do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA; <sup>5</sup> Professora da Disciplina de Imunologia da Unime. <sup>6</sup> Professora Adjunta do Departamento de Biointeração do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA.

#### Resumo

**Introdução:** o câncer é considerado uma doença genética, na qual os genes que sofreram mutações por motivos físicos ou químicos, modificam a função biológica natural. Os métodos mais eficazes para a destruição de células tumorais ainda são a quimioterapia e a radioterapia, porém, seus efeitos colaterais, na maioria das vezes, interferem na qualidade de vida dos pacientes. Dentre as diversas complicações envolvidas no tratamento antineoplásico, destaca-se a mucosite oral (MO). **Objetivo:** a presente revisão de literatura objetiva descrever a etiopatogênese da MO e destaca as principais complicações provenientes deste tipo de lesão. **Metodologia:** artigos científicos que abrangeram pesquisas clínicas, relatos de caso clínico e revisões de literatura foram pesquisados nas bases de dados BIREME e PubMed, entre os anos de 2000 a 2015, através dos descritores específicos. **Resultados:** por se tratar de um processo inflamatório que acomete a mucosa oral e estar associada a quadros de desconforto e dor, é importante tentar proporcionar ao paciente afetado por esta condição clínica alívio da sintomatologia dolorosa. Há na literatura o registro do emprego de algumas medidas profiláticas e terapêuticas para a mucosite associada à oncoterapia, tais como uso de agentes físicos e químicos. O laser, por exemplo, é uma forma de radiação não ionizante e com alta concentração, não invasiva e bem tolerada pelo organismo. **Conclusão:** é de grande importância a realização de estudos sobre o tema para que se tenha dados e parâmetros de análise suficientes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes em tratamento contra o câncer.

**Palavras-chave:** Mucosite. Laser. Quimioterapia. Radioterapia. Neoplasia.

#### Abstract

**Introduction:** the cancer is considered a genetic disease in which the mutated genes by physical or chemical reasons modify the natural biological function. The most effective methods for the destruction of tumor cells still are chemotherapy and radiotherapy, however, its side effects, in most cases, affect the quality of life of patients. Among the many complications involved in anticancer treatment, there is oral mucositis (MO). **Objective:** this review of literature aims to describe the etiopathogenesis of MO and highlights the major complications from this type of injury. **Methodology:** manuscripts such as Clinical Researches, Case Reports and Literature Reviews were selected from BIREME and PubMed, over 2000-2015 period, using specific descriptors. **Results:** since it is an inflammatory process that affects the oral mucosa and has been associated with frames of discomfort and pain, it is important to try to give the patient affected by this medical condition relief of painful symptoms. The literature records the use of some preventive and therapeutic measures for mucositis caused by oncoterapy such as use of physical and chemical agents. The laser, for example, is a form of ionizing radiation and high-concentration non-invasively and well tolerated by the body. **Conclusion:** it is of great importance to studies on the subject in order to have sufficient data and analysis parameters to improve the quality of life of patients undergoing treatment for cancer.

**Keywords:** Stomatitis. Lasers. Neoplasms. Chemotherapy. Radiotherapy.

#### INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma resposta inflamatória aguda da mucosa que se desenvolve pela utilização de drogas antineoplásicas ou radiação ionizante em região de cabeça e pescoço, que são usados no tratamento do câncer.<sup>1, 2, 3</sup>

Grande parcela dos pacientes portadores de câncer é submetida à radioterapia, cirurgia e/ou quimioterapia. A radioterapia é, geralmente, o tratamento de escolha para os casos que envolvem cabeça e pescoço, onde o campo de irradiação afeta a mucosa oral e as glândulas salivares<sup>4, 5</sup>. Por isso, entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, 90-97% deles apresentam algum grau de MO.<sup>2, 5</sup>

A MO pode ameaçar a eficácia do plano de tratamento, e desta forma, provocar a interrupção da radioterapia e a diminuição das doses dos agentes antineoplásicos

**Correspondente/Corresponding:** \* Alena Peixoto Medrado – End: Avenida Silveira Martins no. 3386 Cabula CEP. 41150-100 Salvador/BA. – Tel: (71) 8838-0218/ 3257-8200 – E-mail: alenamedrado@hotmail.com

utilizados na quimioterapia. Além destes aspectos, pode aumentar o tempo de internação dos pacientes e, indiretamente, acarretar maior custo para o tratamento<sup>8</sup>.

Estudos indicam que alguns fatores de risco podem contribuir para a patogênese da MO, como por exemplo, o local do campo de radiação, pré-existência de doença dentária, higiene oral precária, baixa produção de saliva, função imune comprometida e focos de infecção local.<sup>6,7,8</sup> A presente revisão de literatura objetiva descrever a etiopatogênese da MO e destaca as principais complicações provenientes deste tipo de lesão citadas na literatura.

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura. Os artigos científicos sobre a temática foram pesquisados nas bases de dados BIREME e PubMed e por meio de buscas manuais de citações em estudos sobre o tema que estivessem nas bases de dados citadas. Para a realização das buscas foram adotados os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS): "mucosite", "laser", "quimioterapia", "radioterapia", "neoplasia" e seus respectivos descritores em inglês "stomatitis", "lasers", "chemotherapy", "radiotherapy" e "neoplasms". Nas articulações das palavras, foi adotada as expressões booleanas "E" ou "AND", permitindo assim as combinações entre os descritores. Foram realizadas seis combinações com os descritores: "Mucosite E Laser", "Mucosite E Quimioterapia", "Neoplasia E Mucosite" e "Stomatitis AND Neoplasms", "Lasers AND Radiotherapy".

Dois autores analisaram individualmente os resumos dos artigos para verificar quais estudos eram pertinentes ao tema desta revisão. Como critérios de inclusão, foram selecionados artigos disponíveis na íntegra online, e publicados entre os períodos de 2000 a 2015, nos idiomas português e inglês. Estudos publicados fora dos critérios estabelecidos e das bases de dados adotadas para a pesquisa foram excluídos.

## REVISÃO DISCUTIDA DA LITERATURA

### Patogênese

Embora o alvo primário da quimio e radioterapia seja as células que estão com alta atividade mitótica, em especial as células neoplásicas, as células epiteliais da mucosa oral são comumente afetadas em virtude do constante processo de regeneração deste tecido.<sup>8,9,10</sup> Desta forma, há um intenso acometimento da mucosa, com perda da capacidade de reposição de células mortas no processo de esfoliação natural, bem como consequentes inflamação e edema. Associadas a um efeito lesivo direto sobre as células da mucosa, citocinas pró-inflamatórias, desempenham um papel relevante na amplificação das lesões mucosas iniciais. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), assim como a interleucina-1 $\beta$ , a interleucina-12 e a interleucina-6 atuam como imunorreguladores que exercem uma função importante no dano tecidual associado à terapia antineoplásica.<sup>8,11</sup>

Segundo Al-Dasooqi et al.<sup>12</sup>, a mucosite oral está entre um dos efeitos secundários mais bem estudados provenientes da terapia do câncer. O surgimento das ulcerações associadas com queixa de dor impossibilita os pacientes de se alimentar, requer uso de analgésicos, afeta negativamente a qualidade de vida e pode reduzir a tolerância do paciente ao tratamento do câncer. Assim, a mucosite pode, ter um efeito negativo sobre o estado nutricional, a ingestão oral de alimentos e medicamentos e manutenção da saúde bucal dos pacientes. Os autores descreveram também uma série de fatores responsáveis pela patobiologia da mucosite. Entre eles, destaca-se a ocorrência de lesões microvasculares, a ação de citocinas pró-inflamatórias, as interações do microbioma do hospedeiro, alterações da matriz extracelular e a importância da integridade das junções nas células epiteliais.<sup>12</sup>

A matriz extracelular desempenha um papel significativo na sinalização entre os tecidos e é uma rede estrutural composta por complexo de proteínas fibrosas, proteoglicanos e glicoproteínas. É essencial para a manutenção da morfologia do tecido e cicatrização de feridas.<sup>13</sup> As alterações na matriz conjuntiva, após a quimioterapia, tem sido atribuídas à expressão desregulada de metaloproteinases de matriz, acarretando apoptose celular e interferindo no processo de diferenciação celular e cicatrização.<sup>13</sup>

De acordo com as fases de desenvolvimento da mucosite, verificou-se que o fator de transcrição NF- $\kappa$ B ativa várias vias, a exemplo da transcrição de genes relacionados às citocinas pró-inflamatórias. Foi demonstrado que picos de expressão de NF- $\kappa$ B são precedidos por altas taxas de expressão de citocinas pró-inflamatórias no tecido oral e intestinal, após quimioterapia.<sup>14</sup> Também foi demonstrado em outro estudo, feito por Sonis et al.<sup>15</sup> que o fator de transcrição NF- $\kappa$ B regula positivamente a ciclooxigenase-2 (COX-2), a qual é derivada do ácido araquidônico e induz o processo inflamatório através do estímulo à produção de prostaglandinas. Além disso, há uma relação entre alterações do padrão de expressão da COX-2 e o surgimento de mucosites ulcerativas, o que sugere uma atividade amplificada dessa enzima.<sup>15</sup>

O quadro inflamatório gera dor e desconforto, comprometendo a fala, a deglutição e a alimentação, o que pode levar o paciente à desidratação e má-nutrição, deixando-o ainda mais debilitado. Além disso, as ulcerações trazem alto risco de invasão microbiana, acarretando predisposição às infecções locais ou mesmo sistêmicas.<sup>16</sup>

### Classificação das Mucosites

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu uma escala de Toxicidade Oral para avaliar a gravidade da MO e a sua sintomatologia dolorosa. Nessa escala, são analisadas a presença de eritema até ulcerações, além da capacidade do paciente de se alimentar com alimentos sólidos ou líquidos ou nenhum dos dois, e a dor à deglutição. Caracteriza-se grau 0 (zero) quando há ausência de anormalidade; grau 1 quando há presença

de eritema sem necessidade de tratamento; no grau 2 ocorre quadro doloroso sem necessidade de analgésicos, com dificuldade na alimentação; no grau 3, há presença de ulceração dolorosa exigindo o uso de analgésicos e impossibilitando a alimentação; nesta fase, os pacientes alimentam-se basicamente de líquidos. O grau mais severo, denominado grau 4, caracteriza-se pela presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral.<sup>17</sup>

Como relatado na pesquisa,<sup>27</sup> além dessa escala estabelecida pela OMS existem outras formas de se avaliar a toxicidade oral associada pelo tratamento oncológico como a escala utilizada pela *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) que avalia a gravidade da MO e também o do *National Cancer Institute* (NCI). De acordo com este último foi estabelecido que o grau 0 representa ausência de MO; o grau 1 é caracterizado pela presença de eritema, com ou sem úlceras indolores; no grau 2 há presença de dor, edema e/ou úlceras, mas o paciente ainda se alimenta e deglute normalmente; o grau 3 apresenta eritema, dor, edema e/ou úlceras e alimentação parenteral; e no grau 4, ocorre ulceração mais grave com necessidade de alimentação parenteral ou entubação por precaução. Nesta escala, foi instituído o grau 5, o qual representa um estágio onde pode acontecer o óbito do paciente relacionado à alta toxicidade das drogas antineoplásicas.<sup>27</sup>

#### Prevenção e tratamento da MO.

Os estudos acerca da prevenção e tratamento da MO vêm crescendo nos últimos anos com o propósito de encontrar métodos profiláticos e terapêuticos eficazes para evitar ou tratar esta condição, contudo até o momento não se tem um único método isolado que seja eficiente o bastante para este propósito.<sup>8,18</sup>

Segundo Sonis, um dos principais desafios para o desenvolvimento de qualquer tratamento capaz de modular a toxicidade da terapia oncológica é garantir que ela atinja o tecido eficazmente sem diminuir os efeitos da terapia contra o tumor.<sup>8</sup>

Há na literatura o registro do emprego de algumas medidas profiláticas para a mucosite associada por onco-terapia como, por exemplo, a crioterapia, e o uso de gluconato de clorexidina, benzidamida, sucralfato, vitamina E e colutórios à base de cloreto de sódio<sup>19,20,21</sup>. Porém, a maior parte dos estudos não exhibe dados conclusivos que comprovem a eficácia dessa conduta.<sup>21</sup> Atualmente, as medidas mais utilizadas para diminuir o risco de MO se baseiam em cuidados paliativos como uma boa higiene oral, uso de colutórios bucais, anti-inflamatórios e prevenção de infecções secundárias, às vezes, com antibioticoterapia.<sup>27</sup> Também, alguns estudos tem documentado o uso do laser de baixa potência como medida preventiva, pelo fato deste possuir mecanismos de ação biológica capaz de interferir nas fases da MO.<sup>16,22,23</sup>

A laserterapia possui um efeito fotobiomodulador e é capaz de diminuir a dor, além de controlar a inflamação. A capacidade de modular uma série de eventos metabólicos por meio de processos foto-físicos e bioquímicos explica

as vantagens dessa modalidade terapêutica.<sup>24,25,26</sup> Em seu estudo de metanálise,<sup>27</sup> foi relatada a eficácia da aplicação do laser de baixa potência na prevenção da mucosite oral de grau maior ou igual a 3, em pacientes submetidos à onco-terapia.<sup>27</sup>

De acordo com Sonis, a MO é uma condição de natureza multifatorial e implica uma série de eventos em várias áreas do tecido afetado.<sup>8</sup> Por isso, é de extrema importância estudos sobre o tema para que se tenham dados e parâmetros de análise suficientes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes em tratamento contra o câncer, o qual por si só já representa uma situação muito debilitante.

#### CONCLUSÃO

A mucosite oral é uma das complicações do tratamento oncológico que debilita ainda mais a saúde do paciente com quadros de dor e desconforto dificultando a sua alimentação. É uma condição que interfere na sua qualidade de vida fazendo-o abandonar o tratamento e assim prejudicando a recuperação. A literatura tem demonstrado interesse crescente na compreensão dos processos biológicos e na etiopatogênese da MO. A laserterapia vem recebendo destaque no tratamento da mucosite devido às suas propriedades biológicas no tecido lesionado sem causar efeitos colaterais, melhorando o quadro inflamatório. Contudo, é importante que se estude sobre o desenvolvimento da MO assim como as formas de prevenção e tratamento desta condição clínica. Através de ações preventivas e curativas direcionadas ao estabelecimento de uma condição adequada de saúde bucal, espera-se controlar melhor os efeitos adversos da MO.

#### CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse.

#### REFERÊNCIAS

1. ZANIN, T. et al. Utilização de 660 nm laser de diodo na prevenção e tratamento da mucosite oral humana induzida por radioterapia e quimioterapia. *Photomed. laser surg.*, Larchmont, v. 28, p. 233-237, 2010.
2. TROTTI, A. et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother. oncol.*, Amsterdam, v. 66, n. 3, p. 253-262, mar.2013.
3. SONIS, S. T.; FEY, E. G. Oral complications of cancer therapy. *Oncology*. New York, v. 16, n.5, p. 680-686, May2002.
4. SHIH, A. et al. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer nurs.*, New York, v. 26, n.3, p.222-229, 2003.
5. VISSINK, A. et al. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit. rev. oral biol. med.*, Boca Raton, v. 14, n. 3, p.199-212, 2003.
6. STONE, R., FLIEDNER, M. C., SMIET, A. C. M. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur. J. Oncol. Nurs.*, Edinburgh, v. 9, supl. 1, p. 524-532, Sept. 2005
7. DUNCAN, M.; GRANT, G. Oral and intestinal mucositis: causes and possible treatments. *Aliment. Pharmacol. ther.*, Oxford, v. 18, n. 9, p. 853-890, nov. 2003

8. SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nat. Rev. Cancer**. London, v. 4, n. 4, p. 277-284, Apr. 2004.
9. VELEZ, I.; TAMARA, L. A.; MINTZ, S. Management of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy: an update. **Quintessence int.**, Berlin, v. 35, n. 2, p.129-136. Feb.2004.
10. KERR, J. F. R.; WINTERFORD, C. M.; HARMON, B.V. Apoptosis: its significant in cancer and cancer therapy. **Cancer**. v. 73, n. 8, p. 2013-2026, Apr. 2013
11. GENOT, M.T., KLASTERSKY, J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. **Curr opin. oncol.**, Philadelphia, v.17, n.3, p. 236-240, May. 2005.
12. AL-DASOOQI, N. et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. **Support. care cancer**. Berlin, v. 21, n.7, p. 3233-3241, 2013.
13. AL-DASOOQI, N. et al. Matrix metalloproteinases are possible mediators for the development of alimentary tract mucositis in the DA rat. **Exp. biol. med.**, Basel, v. 235, n.10, p. 1244-1256, Oct. 2010.
14. LOGAN, R. M. et al .Characterisation of mucosal changes in the alimentary tract following administration of irinotecan: implications for the pathobiology of mucositis. **Cancer chemother. pharmacol.**, Berlin, v. 62, n. 1, p. 33-34, June 2008.
15. SONIS, S. et al. The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation induced mucositis. **Oral oncol.**, Pergamon, v. 40, n. 2, p.170-176, Feb.2004.
16. SANDOVAL, R.L., et al. Management of chemo and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: inicial results of A.C. Camargo Hospital. **J. appl. oral sci.**, Bauru, v.11, n. 4, p. 337-341. 2003.
17. HANDBOOK for reporting results of cancer treatment. Geneve: World Health Organization, 1979. p.15-22.
18. KARU, T.I.; KOLYAKOV, S.F. Exact action spectra for cellular responses relevant to phototherapy. **Photomed laser surg.** Larchmont, v.23, n. 4, p. 355-361, Aug. 2005.
19. FRANÇA, C. M. et al. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. **J. photochem. Photobiol. B.**, Lausanne, v. 94, n. 1, p. 25-31, jan. 2009.
20. ALBUQUERQUE, I. L. S.; CAMARGO, T. C. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. **Rev bras. cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 2, p. 195-209, 2006
21. RAMPINI, M. P. et al. Utilização de terapia com laser de baixa potência para prevenção da mucosite oral: revisão de literatura. **Rev bras. cancerol.**, Rio de Janeiro, v. 55, n.1, p.59-68, 2009.
22. SANTOS, P. S. da S. et al. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO**. Porto Alegre, v. 57, n. 3, p. 339-344, jul./set. 2009.
23. FREITAS, A. C. C. et al. Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: effect of LED and Laser Phototherapy Treatment Protocols. **Photomed. laser surg.**, Larchmont, v. 32, n. 2, p. 81-87, 2014.
24. PINHEIRO, A. L. B.; BRUGNEA JÚNIOR, A.; ZANIN, F. A. A. **Aplicação do laser na odontologia**. São Paulo: Santos, 2010. 460 p.
25. MEDEIROS, N. J. de S. et al. Laser de baixa intensidade na mucosite oral quimioinduzida: estudo de um caso clínico. **Braz. j. otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 79, n. 6, p. 792-792, 2013.
26. VOLPATO, L. E. et al. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. **Braz j. otorhinolaryngol.**, São Paulo, v. 73, n. 4, São Paulo, Aug. 2007
27. FIGUEIREDO, A. L. P. et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 59, n. 5. p. 467-474. 2013.

Submetido em: 22/07/15

Aceito em: 17/08/2015