

Mucosite Oral: patogênese e manuseio clínico

Oral Mucositis: pathogenesis and clinical management

Ribeiro RA¹, Leitão RFC², Sant'ana RO³, Moura JFB⁴, Lima V⁵, Medeiros RP⁶, Marques Neto RD⁷, Lima Junior RCP⁸, Vale ML⁹, Souza MHL¹⁰, Brito GAC¹¹

Instituição: Hospital do Câncer - ICC, Universidade Federal do Ceará

Resumo

Apesar dos modestos avanços na compreensão e no tratamento de alguns efeitos adversos dos fármacos antineoplásicos, a maioria de suas patogêneses ainda carece de esclarecimentos definitivos, como é o caso da mucosite oral, cujo tratamento ainda hoje se resume predominantemente a analgésicos e medidas de higiene da cavidade oral. A ocorrência de mucosite e seu grau de intensidade podem retardar ou impedir a continuação do tratamento antineoplásico. A despeito de sua frequência, impacto em termos de sintomatologia e dos custos econômicos relacionados à saúde, intervenções terapêuticas efetivas para prevenção ou tratamento da mucosite, até recentemente, não estavam disponíveis. Entretanto, com o maior entendimento acerca dos mecanismos moleculares associados ao desenvolvimento da mucosite, novas oportunidades para intervenções têm surgido. Assim, acredita-se que uma possível intervenção terapêutica efetiva, baseada em modulação de vias inflamatórias específicas, estará disponível nos próximos anos.

Unitermos

Mucosite oral, quimioterapia, radioterapia.

Abstract

In spite of the modest advances in the knowledge and treatment of antineoplastic-associated side effects, their pathogenesis merits further investigation. Such as the case of oral mucositis, whose treatment involves solely analgesic support and oral cavity hygiene. The occurrence of mucositis and its severity can lead to delay or discontinuation of the antineoplastic treatment. Despite its frequency, impact of symptoms and economical costs related to health treatment, effective therapeutic interventions to prevent or treat mucositis were still unavailable until very recently. However, due to advances in knowledge regarding the molecular mechanisms associated with the development of mucositis, newer opportunities for the effective treatment of this condition are becoming available. Therefore, it is believed that possible effective therapeutic interventions, focused on the modulation of inflammatory pathways, will be available in the coming years.

Key Words

Oral mucositis, chemotherapy, radiotherapy.

INTRODUÇÃO

Indiscutivelmente, o número de novos agentes antineoplásicos, assim como a diversificação de suas associações nos regimes terapêuticos têm aumentado sobremaneira,

principalmente nas últimas três décadas, o que tem contribuído para o aumento da sobrevida e da qualidade de vida de pacientes com inúmeros tipos de câncer. Todavia, de forma paralela, evidenciou-se o surgimento de efeitos colaterais limitantes como neutropenia,

¹ **Ronaldo Albuquerque Ribeiro** - Professor Associado de Oncologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Oncologista Clínico do Hospital do Câncer-ICC, PhD em Farmacologia, Pesquisador 1A do CNPq, Sócio da SBOC.

² **Renata Ferreira de Carvalho Leitão** - Professora Adjunta da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, PhD em Farmacologia.

³ **Rosane Oliveira de Sant'ana** - Chefe do serviço de Oncologia Clínica do Hospital do Câncer-ICC e MSc em Farmacologia.

⁴ **José Fernando Bastos de Moura** - Médico do Instituto do Câncer do Ceará, Consultor do Hospital Universitário Walter Cantídio - Universidade Federal do Ceará e MSc em Cirurgia.

⁵ **Vilma de Lima** - Professora Adjunta em Farmacologia da Faculdade de Medicina da Univ. Federal do Ceará e PhD em Farmacologia-UFC.

⁶ **Raul Pinheiro Medeiros** - Acadêmico de Medicina pela Univ. Fed. do Ceará

⁷ **Raphael Dias Marques Neto** - Acadêmico de Medicina pela Univ. Federal do Ceará; e-mail: rdmneto@oi.com.br

⁸ **Roberto César Pereira Lima Júnior** - PhD em Farmacologia, pesquisador e Pós-doutorando no Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer- LAFICA pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará; email: farm_rc@yahoo.com.br

⁹ **Marina Lima Vale** - professora Adjunta de Farmacologia da Faculdade de Medicina Universidade Federal do Ceará, PhD em Farmacologia

¹⁰ **Marcellus Henrique Loiola Ponte de Souza** - Professor Adjunto de Farmacologia Clínica e Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, PhD em Medicina – Clínica Médica, Pesquisador 2 do CNPq

¹¹ **Gerly Anne de Castro Brito** - Professora Associada II da Fac. de Medicina da Univ. Fed.do Ceará, PhD em Farmacologia, Pesquisadora 1B do CNPq
CORRESPONDÊNCIA: Univ. Federal do Ceará, Fac. de Medicina, Dep. de Fisiologia e Farmacologia, Centro de Biomedicina, Rua Cel. Nunes de Melo, 1315, Rodolfo Teófilo, CEP: 60430-270. Fortaleza – Ceará - E-mail para correspondência: ribeior@ufc.br; farm_rc@yahoo.com.br

infecções, mucosite oral e intestinal, náuseas, vômitos, neuropatias periféricas, pneumonites intersticiais, cardiomiopatias, entre outros.

A despeito do prejuízo à eficácia terapêutica e, conseqüentemente, ao benefício pretendido em termos de sobrevivência e qualidade de vida, observa-se um verdadeiro descompasso entre o investimento na descoberta de um novo fármaco com seu potencial terapêutico e o, não menos importante, estudo dos seus efeitos adversos isolados ou em associação à radioterapia. Dessa forma, poucas foram as descobertas que geraram impacto no manuseio desses efeitos adversos, na maioria das vezes, por desconhecimento de sua patogênese. Como exceção, pode-se citar a chegada ao mercado, na década de 1990, de uma nova classe de fármacos anti-eméticos inibidores do receptor 5-HT₃ da serotonina, o mais importante mediador envolvido na gênese das náuseas e vômitos associados à quimioterapia.¹

O melhor suporte hemoterápico e a disponibilidade de fatores de crescimento de granulócitos e de eritropoetina recombinante também tornaram a mielotoxicidade relacionada à quimioterapia bem mais contornável.

Entretanto, apesar dos modestos avanços na compreensão e no tratamento de alguns efeitos adversos dos fármacos antineoplásicos, a maioria de suas patogêneses ainda carece de esclarecimentos definitivos, como é o caso da mucosite oral (MO), cujo tratamento ainda hoje se resume, predominantemente, a analgésicos e medidas de higiene da cavidade oral.

MUCOSITE ORAL: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

Mucosite oral (MO) é o termo clínico usado para descrever as alterações provocadas pela quimioterapia e radioterapia antineoplásicas sobre a mucosa oral. Esta síndrome, a depender da gravidade, caracteriza-se por eritema e ulceração, podendo resultar em dor e disfagia, comprometendo a nutrição e a higiene oral.^{2, 3, 4}

De forma geral, cerca de 15 a 40% dos pacientes em quimioterapia apresentam algum grau de mucosite.^{5,6} Esta incidência pode chegar próximo a 100% naqueles pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.⁶

A ocorrência de mucosite e seu grau de intensidade podem retardar ou impedir a continuação do tratamento antineoplásico. Pacientes que apresentaram mucosite tendem a receber doses reduzidas de quimioterapia nos ciclos subseqüentes ao episódio de mucosite.⁶ Além disso, em pacientes neutropênicos, a presença de mucosite representa um aumento de quatro vezes no risco de sepse.⁵ Portanto, esse efeito adverso tem o potencial de interferir diretamente na eficácia do tratamento.

Cerca de 5-15% dos pacientes podem ser acometidos por mucosite mais grave (graus 3 e 4 - Tabela 1). Destes, 35% sofrerão um atraso nos ciclos subseqüentes de quimioterapia, 60% irão requerer redução nas doses aplicadas e 30%, a descontinuação do regime de tratamento. Em geral, 60% apresentam febre e requerem hospitalização.⁷

Tabela 1
Escore associado à mucosite oral

Escore para Lesão	Mucosite Oral	Mucosite Oral por Radiação	
	OMS	NCI-CTC	RTOG
Grau 0 (Nenhum)	Sem achados objetivos	Sem achados objetivos	Sem achados objetivos
Grau 1 (Leve)	Descamação associada ou não com eritema e dor	Eritema da Mucosa	Irritação, possível quadro de dor leve que não requer analgesia
Grau 2 (Moderado)	Ulcerações com ou sem eritema. Capacidade de ingestão de sólidos	Com manchas, reações pseudomembranosas (manchas de maiores dimensões > 1,5cm, não contíguas)	Mucosite com manchas que podem produzir um exsudato inflamatório; dor moderada que requer analgesia
Grau 3 (Grave)	Ulcerações com ou sem eritema extenso. Capacidade de ingestão de líquidos somente	Reação Pseudomembranosa (manchas contíguas às de maiores dimensões > 1,5cm, não contíguas)	Mucosite confluenta fibrinosa; dor grave que requer narcóticos
Grau 4 (Risco à Vida)	Ulceração, alimentação não é possível. Líquidos apenas na forma de suspensão para medicação. NPT requerida	Úlceras ou sangramentos ocasionais, não causados por traumas menores ou abrasões	Úlceras hemorrágicas ou necróticas
Grau 5 (Morte)	-	Morte devido à Toxicidade	-

Fonte: Graus para mucosite definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) e National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI-CTC).

A incidência e a gravidade da mucosite, assim como a sua localização, vão variar em função do tipo de quimioterapia, se mono ou poliquimioterapia, do regime empregado e, conseqüentemente, da localização do tumor. De acordo com recente revisão de Keefe *et al* (2007) e evidenciado na Tabela 2, observa-se uma maior incidência de mucosite oral em relação à intestinal nos pacientes em tratamento com regimes quimioterápicos para câncer de mama e linfoma, uma baixa incidência de mucosite oral e intestinal em pacientes submetidos ao tratamento de câncer de pulmão, e uma alta incidência de mucosite intestinal em relação à oral nos regimes para tratamento de câncer de cólon.

MUCOSITE ORAL: SINTOMATOLOGIA E FATORES DE RISCO

Pacientes com mucosite oral podem apresentar dor na boca, eritema, úlceras profundas com formação de pseudomembranas, além de dificuldade de falar e de deglutir (Figura 1). São considerados fatores de risco para mucosite oral a má higiene oral, a baixa idade (elevadas taxas de proliferação celular e imaturidade da resposta imunológica e maior prevalência de doenças hematológicas malignas) ou idade avançada (acima de 65 anos), o hábito de respirar pela boca, mau estado nutricional, exposição ao álcool e tabaco (irritação crônica da mucosa), próteses dentais mal ajustadas (movimentação irrita a mucosa e rompe a integridade), alimentos quentes, ácidos ou condimentados (agem como irritantes, inflamando e traumatizando a mucosa) e emprego de drogas que promovem xerostomia (anticolinérgicos, antiantidepressivos e opióides),⁸ presença de infecções decorrentes da doença ou de tratamentos mielossuppressores. Atualmente, sugere-se que fatores genéticos possam ser preditivos da susceptibilidade à toxicidade de antineoplásicos.

Por serem os agentes citotóxicos mais efetivos em tecidos com alta taxa proliferativa, o epitélio da mucosa oral, pela sua elevada taxa de renovação celular, torna-se

particularmente susceptível aos efeitos danosos dos antineoplásicos.

PATOGÊNESE DA MUCOSITE

Um fato científico marcante e fundamental para o desenvolvimento das pesquisas acerca dos mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da mucosite oral foi a descrição de um modelo experimental em hamsters (Figura 1), que evidenciava características biológicas e de cinética temporal que em muito se assemelhavam às apresentadas em pacientes.⁹ Entretanto, a complexidade biológica dos mecanismos envolvidos na agressão à barreira mucosa só recentemente tem sido melhor estu-



Figura 1. Mucosite oral grau 4 em pacientes, evidenciando intenso processo inflamatório, com ulcerações difusas e a formação de pseudomembranas (A) e (B). Em (C) e (D) tem-se reprodução fidedigna dos eventos inflamatórios da mucosite oral experimental induzida por quimioterapia nos graus mais elevados (3 e 4, respectivamente). Em (E) e (F) observam-se os 7º e 13º dias da mucosite oral desenvolvida no hamster pós-radioterapia.

Tabela 2

Risco de mucosite oral (MO) e Diarréia graus 3 e 4 por regime de QT e tipo de tumor (Adaptado de Keefe *et al.*, 2007)

Tipo de Câncer	Regime de QT	Número		Risco MO (Graus 3-4)		Risco Diarréia (Graus 3-4)	
		Estudos	Pacientes	%	95% IC	%	95% IC
Linfoma	CHOP-DI-14	4	231	7,8	5,28-11,32	2,36	1,32-4,65
	CHOEP-14	2	346	10,4	7,23-13,44	0,29	0,29-1,01
Mama	AC (Semanal)	1	22	13,6	2,27-27,27	2,27	2,27-9,09
	AT	1	36	8,33	1,39-19,44	1,39	1,39-5,56
Pulmão	Gemcitabina+ Paclitaxel	2	109	1,84	1,02-5,33	3,69	2,05-6,97
	Platina + Paclitaxel + Outro	7	451	1,47	1,20-3,07	2,80	2,17-4,54
Colorretal	FOLFIRI	2	79	4,43	1,90-9,49	10,13	4,43-16,46
	IROX	3	337	1,48	0,59-2,97	24,33	19,59-29,08

dados. Segundo Sonis e colaboradores (2004),³ a mucosite induzida por quimio e/ou radioterapia é resultado de uma seqüência de eventos biológicos interligados que podem ser divididos em cinco fases: iniciação, resposta primária ao dano, amplificação do sinal, ulceração e, finalmente, cicatrização. A Figura 2 resume os mecanismos e mediadores envolvidos na patogênese da mucosite oral. A manifestação de todos os estágios não ocorre obrigatoriamente em todos os casos. Portanto, em uma mucosite branda com poucos danos à mucosa, a rápida recuperação e proliferação epitelial evita a ocorrência da fase ulcerativa, que é a mais sintomática.^{10, 2}

A fase de iniciação ocorre logo após a exposição à radiação ou quimioterapia. A lesão celular direta das células epiteliais basais ocorre simultaneamente com a geração de estresse oxidativo e liberação de espécies reativas de oxigênio.¹¹ Verifica-se, adicionalmente, dano ao DNA que leva à morte celular do epitélio basal e de células da submucosa.

Através da ativação de várias vias de sinalização, deflagra-se um processo biológico que resulta na lesão da mucosa. A resposta primária ao dano, observada nas células e tecidos da submucosa, é caracterizada pelo aumento na expressão de genes de resposta precoce, c-jun, c-fos e Erg I, e pela ativação de fatores de transcrição, como o fator nuclear- κ B (NF- κ B).⁴ O NF- κ B regula a expressão de aproximadamente 200 genes, muitos dos quais possuem papel na patogênese da mucosite.¹² Por exemplo, o NF- κ B regula importantes citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α , IL-1 β e IL-6, que são de grande relevância para o desenvolvimento da lesão e cujo aumento se correlaciona com a toxicidade da radio/quimioterapia.¹² A participação do TNF- κ B na patogênese da mucosite oral foi corroborada por trabalho do nosso laboratório que mostrou que a pentoxifilina e a talidomida, ambas envolvidas na inibição da síntese de TNF- α , reduzem significativamente a lesão da mucosa oral induzida por 5-FU em hamsters.¹⁵ De forma inédita, também demonstramos recentemente que o óxido nítrico (NO), liberado sequencialmente após ativação de TNF- α , é um mediador com ações deletérias na mucosa.¹⁴ Através desse estudo, demonstramos que a modulação negativa da óxido nítrico sintase induzida, enzima responsável pela ativação do óxido nítrico em condições inflamatórias, atenua significativamente as lesões teciduais, por reduzir o infiltrado de células inflamatórias, o edema, a hemorragia e as formações ulcerosas e de abscessos.

Em paralelo à ativação do NF- κ B, enzimas como a esfingomielinase e a ceramida sintetase, que catalizam a síntese de ceramida, são ativadas diretamente pela quimio e/ou radioterapia, ou indiretamente, pelas espécies reativas de oxigênio e TNF- α . A via da ceramida induz apoptose tanto em células submucosas, como

epiteliais.¹⁵ Adicionalmente, a destruição da fibronectina também ocorre nessa fase da mucosite, resultando na ativação de macrófagos e subsequente lesão tecidual, mediada pelas metaloproteinases e produção adicional de TNF- α .

A fase de amplificação de sinal é decorrente dos eventos observados nas duas primeiras. A liberação de mediadores inflamatórios, em resposta à quimio ou radio-

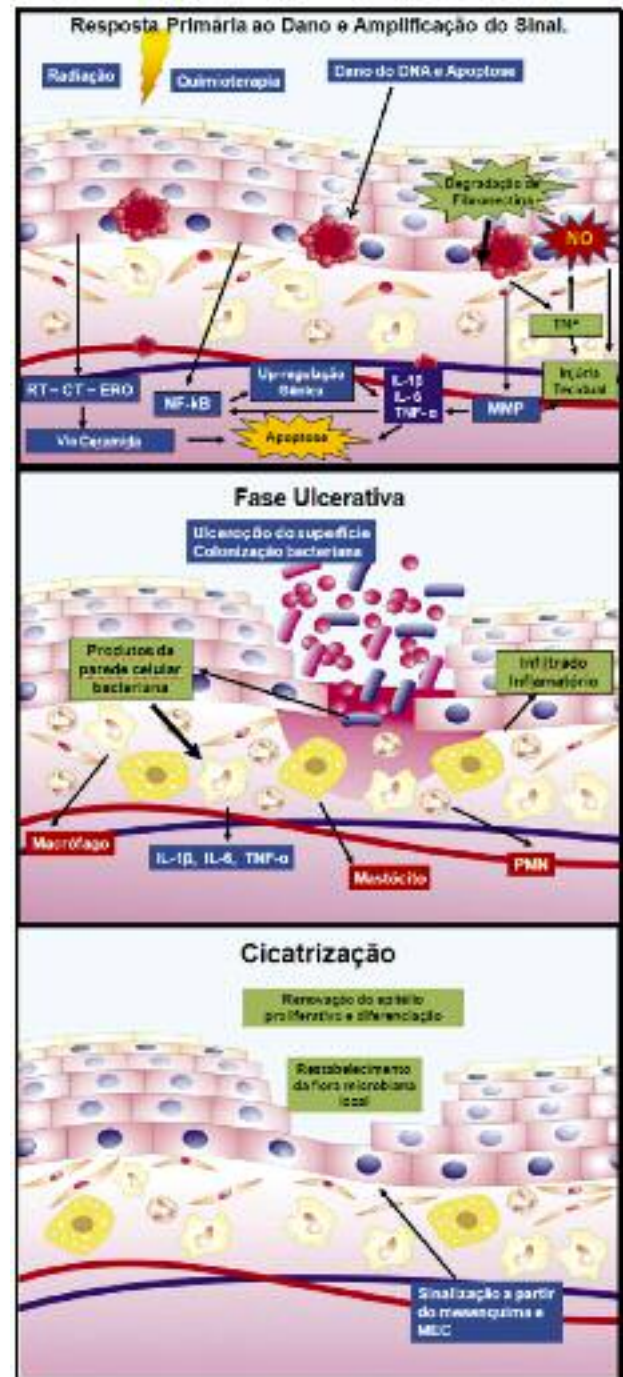


Figura 2. Fases de desenvolvimento da mucosite (A: fase de iniciação, resposta primária ao dano e amplificação do sinal; B: Fase ulcerativa; C: fase de cicatrização). Adaptado de Sonis (2004) (11), Keefe *et al* (2007) (7) e Leitão *et al* (2007) (14). COX-2 – Ciclooxigenase 2; ERO – Espécies Reativas de Oxigênio; IL-1 β – Interleucina-1 β ; IL-6 – Interleucina-6; PMN – Polimorfonucleares; MEC – Meio Extracelular; MMP – Metaloproteinase; NF- κ B – Fator Nuclear kappa B; NO – Óxido Nítrico; TNF- α – Fator de Necrose Tumoral α .

terapia, resulta, por conseguinte, em uma série de retroalimentações positivas, amplificando e prolongando a agressão ao tecido, através de seus efeitos sobre os fatores de transcrição e as vias da ceramida e caspases, resultando em apoptose e liberação de mais mediadores inflamatórios como as citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6.

A fase seguinte, denominada ulcerativa é a mais sintomática clinicamente e usualmente ocorre durante o período de grave neutropenia do paciente. As ulcerações geralmente são profundas, amplas e acompanhadas de dor. A lesão e morte das células basais epiteliais resultam em mudanças atróficas que culminam na real deterioração e quebra da integridade da barreira mucosa. Nessa fase é comum a ocorrência de infecção secundária, visto que a úlcera serve de foco para a colonização de microorganismos. Os produtos da parede celular de bactérias penetram na submucosa estimulando a liberação de mais citocinas pró-inflamatórias, o que resulta em inflamação, dor, possíveis infecções secundárias ou influxo sistêmico de microorganismos e toxinas que, associado à neutropenia induzida pelas drogas antineoplásicas, aumenta o risco de bacteremia e septicemia.^{16, 3} Um aspecto de destaque na mucosite induzida por antineoplásicos consiste no fenômeno da translocação bacteriana através de um epitélio funcional e estruturalmente danificado, evento que parece desempenhar papel relevante na toxicidade intestinal da quimioterapia e da radioterapia.^{17, 18, 19}

A fase de cicatrização é biologicamente dinâmica, com sinalização da matriz submucosa extracelular, estimulando a migração, diferenciação e proliferação do epitélio. Além disso, observam-se o retorno da flora microbiana normal e a recuperação do número de leucócitos.³ Nosso grupo demonstrou que a glutamina e seu derivado estável alanil-glutamina aceleram a recuperação da mucosa oral lesada pelo uso de 5-FU, por recuperar os níveis plasmáticos, antes depletados, da glutamina e por restabelecer os estoques teciduais de glutatona.²⁰ Contudo, de todas as fases da mucosite, a fase de cicatrização é a menos compreendida. Especula-se que a enzima COX-2, por estar presente em fibroblastos e no endotélio vascular, possua papel sobre a reconstrução da arquitetura da submucosa por favorecer a angiogênese, um evento observado durante a fase ulcerativa.²¹

MUCOSITE ORAL: MANUSEIO CLÍNICO

A despeito de sua frequência, impacto em termos de sintomatologia e dos custos econômicos relacionados à saúde, intervenções terapêuticas efetivas para prevenção ou tratamento da mucosite, até recentemente, não estavam disponíveis. Entretanto, com o maior entendimento acerca dos mecanismos moleculares associados

ao desenvolvimento da mucosite, novas oportunidades para intervenções têm surgido. Com o objetivo de fornecer subsídios reais baseados em evidências científicas, a *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* (MASCC) tem reunido de forma multidisciplinar diversos profissionais com o objetivo de elaborar guidelines que possam ser utilizados no manejo clínico da mucosite. Assim é que em 2004 foi publicada a primeira diretriz, a qual foi atualizada em 2007.^{6,7} No Quadro 1, encontram-se de forma resumida as principais sugestões desse guideline quanto à prevenção e tratamento da mucosite oral.

Entre as novas opções terapêuticas que surgiram baseadas na descoberta de novos mecanismos envolvidos na patogênese da mucosite oral, deve-se destacar o agente palifermina, ou fator de crescimento de queratinócito recombinante humano (KGF-1), e a recomendação para seu uso na prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas. O KGF endógeno é produzido pelas células endoteliais do tecido submucoso e funciona como um fator trófico para manutenção da integridade da camada epitelial por estimular o reparo de feridas durante a cicatrização. O KGF estimula as células basais a proliferarem e os queratinócitos a se diferenciarem e a migrarem, favorecendo a cicatrização.

Embora não presente na diretriz supracitada, uma outra alternativa recentemente proposta como tratamento da mucosite oral foi o gel bioaderente (Gelclair[®]). Segundo dados do fabricante, quando bochechados, os compostos presentes no produto (polivinilpirrolidona e o hialuronato sódico) formam um filme sobre a mucosa oral, promovendo uma proteção física das úlceras e outras lesões orais, propiciando alívio rápido e sustentado da dor e desconfortos associados a estas condições. Estudos clínicos randomizados e com número de pacientes adequados, em nossa opinião, são necessários para a comprovação de sua eficácia. De forma complementar, recentemente chegou ao mercado o medicamento OraMedic[®], o qual tem como base farmacológica a associação de Aloe vera (produto natural com ação cicatrizante, antiinflamatória e bactericida) e Maltodextrina (formador de um filme protetor).

Na base de dados *Cochrane Database of Systematic Reviews* de 2009²⁵ relativa a intervenções para prevenção de mucosite oral, entretanto, não encontramos informações sobre comparações do efeito desses géis com um placebo. Dados pré-clínicos do nosso grupo, por outro lado, mostram de forma inequívoca que o uso de um gel de Aloe vera 50 e 100% apresenta proteção significativa contra lesões de mucosa oral experimentalmente induzida por 5-Fluorouracil (Figura 3).

Quadro 1

Sumário de guidelines de práticas clínicas baseadas em evidências para o cuidado de pacientes com mucosite oral e intestinal (Adaptada de Mucositis Guidelines MASCC/ISOO, 2005).

MUCOSITE ORAL
Sugere-se uma avaliação multidisciplinar dos protocolos de cuidados orais, com orientação de pacientes e responsáveis para uso desses protocolos de maneira a se reduzir a gravidade da mucosite oral induzida por quimio e radioterapia. É sugerido o uso de escova dental, com cerdas macias, a qual deve ser trocada com regularidade. Os elementos de boa prática clínica devem incluir o uso de ferramentas validadas para se avaliar com regularidade a dor e a saúde oral. A inclusão de dentistas é vital durante o tratamento e acompanhamento dessas fases.
Recomenda-se também o controle da analgesia com morfina como tratamento de escolha para dor na mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas. A avaliação regular usando instrumentos validados para próprio relato é essencial.
RADIOTERAPIA: PREVENÇÃO
O uso de sulcrafato ou de pastilhas antimicrobianas não é recomendado para a prevenção de mucosite oral induzida por radioterapia.
Recomenda-se o uso de tratamento com radiação tridimensional para se reduzir as lesões de mucosa. Além disso, sugere-se benzidamina para prevenção contra mucosite induzida por moderadas doses de radioterapia de cabeça e pescoço.
O uso de clorexidina não é recomendado para prevenir mucosite oral por radioterapia em pacientes com tumores sólidos de cabeça e pescoço.
ADMINISTRAÇÃO DE DOSES-PADRÃO DE QUIMIOTERÁPICOS: PREVENÇÃO
Recomenda-se que pacientes em quimioterapia com 5-Fluorouracil (5-FU) submetam-se a sessões de 30 minutos de crioterapia oral para prevenir mucosite oral. Sessões de 20 a 30 minutos são sugeridas como uma tentativa de redução de mucosite em pacientes tratados com doses de edatrexato em bolus. Aciclovir e seus análogos não devem ser utilizados com regularidade para prevenir mucosite. ²²
ADMINISTRAÇÃO DE DOSES-PADRÃO DE QUIMIOTERÁPICOS: TRATAMENTO
O uso de clorexidine não é recomendado para reverter a mucosite oral já estabelecida.
QUIMIOTERAPIA EM ALTAS DOSES, COM OU SEM IRRADIAÇÃO TOTAL DO CORPO, ASSOCIADA AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS: PREVENÇÃO
Em pacientes com cânceres hematológicos e recebendo altas doses de quimioterápicos e irradiação total do corpo com transplante autólogo de células tronco, recomenda-se o uso de Fator de Crescimento de Queratinócito-1 (KGF-1, Palifermina) na dose de 60 µg/kg/dia por 3 dias anteriores ao tratamento e por 3 dias posteriores ao transplante para a prevenção de mucosite oral.
Crioterapia é sugerida para prevenir mucosite oral em pacientes recebendo altas doses de melfalan.
O uso de pentoxifilina e de enxágüe bucal com Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos-Monócitos (GM-CSF) não é recomendado para prevenir mucosite em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas.
O uso de terapia com laser de baixa intensidade requer recursos tecnológicos adequados e treinamento especializado. Devido às variações interoperadores, estudos clínicos são de difícil condução e os resultados obtidos são de difícil comparação. Contudo, o uso dessa prática é estimulado pelo grande acúmulo de evidências em favor como uma tentativa de reduzir a incidência de mucosite oral e a dor associada em pacientes recebendo altas doses de quimioterapia anteriores ao transplante de células tronco hematopoiéticas.
* Recentemente, um trabalho publicado pelo INCA-RJ (Instituto Nacional de Câncer - Rio de Janeiro) reforça o papel positivo do Laser de baixa intensidade em pacientes transplantados de medula óssea. No INCA a aplicação do Laser para proteção de pacientes contra o desenvolvimento de mucosite oral já é realidade (22).

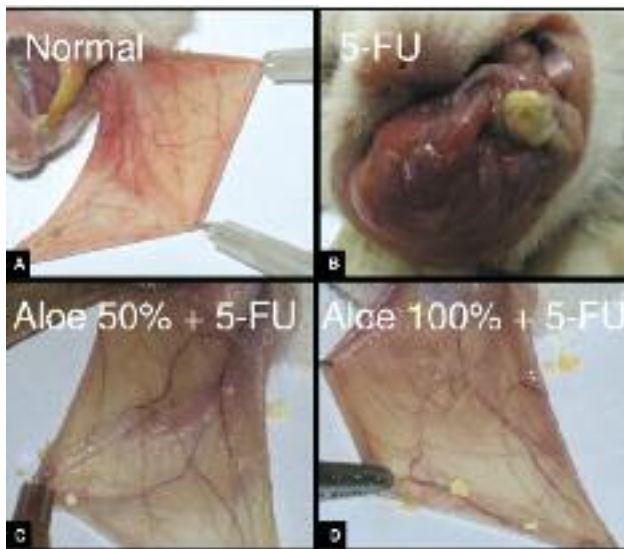


Figura 3. Aspecto macroscópico das mucosas jugais de animais normais (A), animais submetidos à mucosite oral experimental com 5-Fluorouracil (5-FU) e tratados com gel inerte (B), Aloe a 50% (C) e 100% (D). A mucosite oral foi induzida em hamsters através da injeção de 5-FU e de trauma mecânico com auxílio de uma agulha de ponta romba nas mucosas jugais. Os animais receberam gel inerte ou Aloe vera diariamente até o décimo dia experimental, quando foram sacrificados e fotografados.

CONCLUSÃO

Até o presente momento, a mucosite ainda é uma das mais importantes repercussões relacionadas à toxicidade da quimio e radioterapia antineoplásicas. A descoberta dos vários mediadores envolvidos na cascata inflamatória das mucosites oral e intestinal traz como perspectiva a possibilidade de se avaliar o papel de terapias alvo usadas em outros tipos de processos inflamatórios como, por exemplo, anticorpos monoclonais anti-TNF (infiximab) análogo do receptor solúvel de TNF (etanercept), antagonista do receptor de Interleucina-1 (Anakinra). Assim, acredita-se que uma possível intervenção terapêutica efetiva, baseada em modulação de vias inflamatórias específicas, estará disponível nos próximos anos.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, *et al.*: Phase II trials of the serotonin antagonist GR38032F for the control of vomiting caused by cisplatin. *J Natl Cancer Inst.*, 1989, 81(1): p.42-46.
- Sonis ST, Fey EG: Oral complications of cancer therapy. *Oncology*, 2002, 16: p. 680-686.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, *et al.*: Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer*, 2004, 100(S9): p. 1995-2025.
- Scully C, Sonis ST, Dlz PD: Oral mucositis. *Oral Dis.*, 2006, 12(3): p. 229-241.
- Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P: Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist*, 1998, 3(6): p. 446-451.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, *et al.*: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, 2004, 100(9): p. 2026-46.
- Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, *et al.*: Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. *Cancer*, 2007, 109: p. 820-31.
- Oliveira APS, Longato SE: Mucosite. *Chymion. Ano V*, 2007, 1 : p. 5-14.
- Sonis ST, Tracey C, Shklar G, *et al.*: An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.*, 1990, 69(4): p. 437-43.
- Sonis ST: Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.*, 1998, 34: p. 39-43.
- Sonis ST: The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(4): p. 277-284.
- Sonis ST: The biologic role for nuclear factor kappa B disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med.*, 2002, 13: p. 380-389.
- Lima V, Brito GA, Cunha FQ, *et al.*: Effects of the tumor necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *Eur J Oral Sci.*, 2005, 113(3): p. 210-217.
- Leitao RF, Ribeiro RA, Bellaguarda EA, *et al.*: Role of nitric oxide on pathogenesis of 5-fluorouracil induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2007, 59(5): p. 603-12.
- Maddens S, Charruyer A, Plo I, *et al.*: Kit signaling inhibits the sphingomyelinase pathway through PLC gamma 1: implication in stem cell factor radioprotective effect. *Blood*, 2002, 100: p. 1294-1301.
- Elting LS, Bodey GP, Keefe BH: Septicemia e shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14: p. 1201-1207.
- Fox AD, Kripke SA, De Paula J, *et al.*: Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on methotrexate-induced enterocolitis. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.*, 1988, 12(4): p. 325-331.
- Alverdy JC. Effects of glutamine-supplemented diets on immunology of the gut. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 1990, 14(4): Suppl 109S-113S.
- Souba WW, Klimberg VS, Hautamaki RD, *et al.*: Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation. *J. Surg. Res.*, 1990, 48(1): p. 1-5.
- Leitão RF, Ribeiro RA, Lira AM, *et al.*: Glutamine and alanyl-glutamine accelerate the recovery from 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamster. *Cancer Chemother Pharmacol.*, 2008, 61(2): p. 215-22.
- Sonis ST, O'Donnell KE, Popat R, *et al.*: The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. *Oral Oncology*, 2004, 40: p. 170-176.
- Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, *et al.*: Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*, 2007, 109(5): p. 2250-5.
- Worthington HV, Clarkson JE, Eden TOB: Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007, (4): CD000978.