



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
ÁREA DE MEDICINA DENTÁRIA, ESTOMATOLOGIA E CIRURGIA MAXILO-FACIAL
MESTRADO INTEGRADO DE MEDICINA DENTÁRIA

“Mucosite oral induzida por radioterapia – Etiologia, Prevenção e Tratamento”

Andreia Cristina Rodrigues Patrão

2010



Trabalho final do 5º ano com vista a atribuição do Grau de Mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina Dentária apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

Orientador: Professor Doutor Sérgio Matos

Co-Orientador: Dr.^a Maria Manuela Carrilho

Índice

| | |
|---|----|
| Agradecimentos | 4 |
| 1. Introdução | 5 |
| 2. Materiais e Métodos | 7 |
| 3. Resultados | |
| 3.1 Resultados da Revisão das Características Clínicas da Mucosite Oral | 7 |
| 3.1.1 Aspectos Biológicos da Radioterapia | 7 |
| 3.1.2 Complicações Orais da Radioterapia | 8 |
| 3.1.3 Incidência e Prevalência da Mucosite Oral | 8 |
| 3.1.4 Mucosite Oral – Definição | 9 |
| 3.1.5 Classificação da Mucosite Oral | 10 |
| 3.1.6 Etiologia da Mucosite Oral | 11 |
| 3.1.7 Variáveis que afectam a Mucosite Oral | 11 |
| 3.1.8 Fisiopatologia da Mucosite Oral | 13 |
| 3.1.9 Sintomatologia da Mucosite Oral | 16 |
| 3.2 Revisão tipo sistemática da prevenção e tratamento da Mucosite Oral | 17 |
| 3.2.1 Antissépticos Tópicos / Agentes Antimicrobianos | 18 |
| 3.2.2 Agentes Antiinflamatórios | 20 |
| 3.2.3 Factores de Crescimento | 20 |
| 3.2.4 Métodos de Aplicação Local Não Farmacológicos – Laser de Baixa Potência | 21 |
| 3.2.5 Agentes de Revestimento Orais | 23 |
| 3.2.6 Eliminação de radicais livres | 23 |
| 3.2.7 Aminoácidos | 24 |
| 3.2.8 Outros | 25 |
| 3.2.9 Controlo da dor | 26 |
| 4. Discussão | 27 |
| 5. Conclusões | 30 |
| 6. Resumo | 31 |
| 7. Abstract | 32 |
| 8. Bibliografia | 33 |
| 9. Anexos | 36 |

Agradecimentos

Ao **Professor Doutor Sérgio Matos** pela competência com que orientou esta minha tese e o tempo que generosamente me dedicou transmitindo-me os melhores e mais úteis ensinamentos, com paciência, lucidez e confiança. Pelo acesso que me facilitou a uma pesquisa mais alargada e enriquecedora e pela sua crítica construtiva, bem-haja, estou-lhe muito grata.

À **Dr.ª Manuela Carrilho**, que desde cedo me ensinou esta paixão pela medicina oral, motivando os meus primeiros passos nesta área. Incansável, sempre prestável, um sincero obrigado pela disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

Agradeço a todos os meus amigos pela força e paciência demonstrado, não só no tempo decorrido na elaboração da tese, mas em todos os caminhos que percorremos juntos. Um especial obrigado à Cacau, Susana, Mariana, Rolando, Joana e Ana. Ao Diogo pela paciência e amor.

Ao meu "mestre" e grande amigo Bernardo, obrigada pelos sinceros ensinamentos da vida.

Ao Filipe, que desde cedo foi pilar dos momentos de desespero, e que comigo partilhou etapas de sucesso ao longo da minha vida, um sincero obrigado.

Aos meus mosqueteiros, Filipa e Diogo, primeiros amigos de Coimbra, é com eles que quero continuar a partilhar os melhores momentos da minha vida.

Ao Gonçalo, que me proporcionou "a estabilidade".

A Ti Mãe, que sempre nas horas menos boas estiveste presente para me aconchegar e me incentivaste a nunca desistir, e que nas horas boas me aplaudiste.

A Ti Pai, se a isto se chama sucesso, deve-se a ti. Obrigado por me ensinares os valores do trabalho, da luta do dia-a-dia, da necessidade de dignidade e humildade para atingir o sucesso.

Ao meu irmão, amigo de sangue. Este trabalho é partilhado contigo, és parte integrante do meu sucesso.

À minha família, obrigada pelas palavras de carinho sempre proferidas, e por estarem presentes nos momentos mais marcantes da minha vida.

A todas as pessoas que indirectamente me ajudaram a concretizar a presente tese.

À D. Lurdes, obrigada pela paciência e compreensão que sempre nos demonstrou.

1.INTRODUÇÃO

Eilers&Million (2007), defendem que a saúde oral é um componente importante do estado geral de bem-estar do indivíduo. A cavidade oral desempenha um papel fundamental no discurso (comunicação), na alimentação e na expressão não verbal de sentimentos (sorrir, beijar). Alterações na cavidade oral, podem interferir com estas actividades e, para além disso a mucosa oral desempenha um papel importante na defesa primária. Para a manutenção de uma boa saúde oral é necessária uma higiene oral rotineira.

O diagnóstico de uma neoplasia e os efeitos secundários do seu tratamento, normalmente, provocam no paciente um ajuste nas prioridades e alterações de rotina, levando a uma diminuição dos cuidados preventivos. Os pacientes estão fragilizados e não estão motivados para os cuidados na cavidade oral. No entanto, esta negligência pode contribuir para o potencial de problemas da cavidade oral durante o tratamento do carcinoma, bem como mais tarde na vida.

As doenças neoplásicas malignas representam uma das principais causas de morbilidade e mortalidade. A frequência destas doenças parece não estar em declínio (Rosa *et al.* (2005)).

Há três métodos comumente utilizados para o tratamento de tumores malignos: a cirurgia, a Radioterapia (RT) e a Quimioterapia (QT) (Volpato *et al.* (2007); Kuhn *et al.* (2008)). O tratamento cirúrgico das lesões tumorais, tem como principais objectivos: a ressecção do tumor e outros tecidos envolvidos. Este é o tratamento de escolha para as neoplasias da cabeça e do pescoço, associada ou não à RT (Jham *et al.* (2006); Khun *et al.* (2007)). A RT e a QT, são não-tecido específicas, que actuam pela inibição da rápida divisão

do crescimento das células., interferindo com os mecanismos da divisão celular (Volpato *et al.* (2007); Khun *et al.* (2008)).

A RT, embora efectiva no tratamento e controlo dos carcinomas espinhocelulares da cabeça e pescoço (Bonan *et al.* (2005); Khun *et al.* (2008)), é sempre acompanhada de complicações durante o decorrer ou até mesmo após o tratamento, principalmente em relação à mucosa oral e glândulas salivares, as quais se manifestam como mucosite e xerostomia, principalmente quando associada com QT (Bonan *et al.* (2005); Lopes *et al.* (2006), Jham *et al.* (2006)).

A mucosite é o efeito colateral agudo mais importante e frequente da RT e/ou QT, da cavidade oral (Scully *et al.* (2006); Caccelli *et al.* (2009); Scardina *et al.* (2010)); e sendo um problema clínico de difícil controlo, pode comprometer a deglutição, ingestão de alimentos, a higiene oral, e a capacidade de comunicação do paciente, diminuindo assim a qualidade de vida do paciente irradiado (Bonan *et al.* (2005); Lopes *et al.* (2006)), obrigando muitas vezes à interrupção da RT, com evidente prejuízo do tratamento (Bonan *et al.* (2005); Sutherland *et al.* (2001); Lopes *et al.* (2006); Caccelli *et al.* (2009); Trucci *et al.* (2009)). Vários estudos de populações de pacientes submetidos a RT e QT, concluíram que na opinião do paciente, a mucosite é o efeito colateral mais debilitante e problemático do tratamento (Sonis (2004); Bonan *et al.* (2005)).

Tendo em conta que a taxa de incidência de carcinoma da cabeça e pescoço provavelmente se vão manter as mesmas da última década, é de extrema importância que os profissionais da área da saúde estejam familiarizados com as complicações que podem advir do tratamento antineoplásico (Jham *et al.* (2006)).

Caccelli *et al.* (2009) reporta que, é de fundamental importância a prevenção e controlo dos efeitos adversos orais radioinduzidos, uma vez que eles podem limitar o tratamento, levar à necessidade de interrupção temporária ou definitiva do mesmo e, dessa forma comprometer o controlo local do tumor e as taxas de sobrevida.

Volpato *et al.* (2007); Caccelli *et al.* (2009), defendem que a RT e a QT não diferenciam as células cancerígenas, que se dividem rapidamente, e as células normais, que se dividem a taxas mais elevadas; como as células da cavidade oral e da medula óssea, resultando em efeitos colaterais presentes na cavidade oral, manifestando assim os danos em dias ou semanas após a radiação.

Scardina *et al.* (2010) afirma que, quando a dose é administrada muito rapidamente, a capacidade regenerativa das células não é suficiente para compensar a perda celular causada pela radiação, produzindo assim efeitos colaterais adversos, com a subversão da camada epitelial, e a consequente perda de função protectora contra enzimas e bactérias.

Tendo em vista que as complicações bucais decorrentes da RT e QT resultam em alta morbidade e uma diminuição da qualidade de vida, este trabalho tem como objectivo efectuar

uma revisão narrativa sobre a etiopatogenia e características clínicas da mucosite induzida pela RT, bem como uma revisão do tipo sistemática sobre a sua prevenção e tratamento.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão da literatura a dois níveis: primeiro, foi realizada uma revisão da narrativa sobre as características da Mucosite Oral (incidência, fisiopatologia, etiologia) e, segundo, uma revisão do tipo sistemática para avaliação clínica de medidas preventivas e terapêuticas relativamente ao desenvolvimento da mucosite oral induzida por RT.

Para as revisões da literatura foram incluídos vários tipos de estudos como revisões clássicas, revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, estudos clínicos com os vários tipos de metodologia e *Guidelines*.

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: Medline, Pubmed, Scielo e EBSCO, no período de 1995 a 2010. Foram usadas as seguintes palavras-chave: *oral mucositis, oral mucositis radiotherapy induces, prevention, mucosite oral, radioterapia*.

3.1 RESULTADOS DA REVISÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA MUCOSITE ORAL

Foram recuperados 98 artigos para se proceder à revisão acerca das características da mucosite oral, procedendo-se à sua leitura exploratória, e dos artigos mencionados foram seleccionados 22, referentes ao período de 1995 a 2010, nos idiomas de português e inglês. Os restantes artigos foram excluídos por não citarem características clínicas da mucosite oral, ou por serem exclusivos da Quimioterapia.

3.1.1 Aspectos Biológicos da Radioterapia

Segundo Jham *et al.* (2006) e Aziz *et al.* (2007), a RT é uma modalidade de tratamento para tumores malignos, na qual o agente terapêutico é a radiação ionizante, ou seja, aquela que promove ionização no meio onde incide, tornando-o electricamente instável. As radiações ionizantes dividem-se em corpusculares e electromagnéticas. As radiações corpusculares são representadas pelos electrões, prótons e neutrões; as radiações electromagnéticas são designadas de fotões (raios X e raios gama); os fotões são aqueles mais comumente utilizados na RT.

Scardina *et al.* (2010) refere que a radiação ionizante provoca danos biológicos através da sua interacção com o DNA das células. Estas alterações genéticas são claramente

prejudiciais para as células saudáveis, mas no entanto, são muito úteis contra as células tumorais, uma vez que bloqueiam a sua actividade de replicação celular.

Pico *et al.* (1998) e Bonan *et al.* (2005) defendem que o programa *standard* de RT fraccionada diária é de 200 cGy (2 Gy). A severidade da mucosite depende da dose de radiação, assim, quando um paciente é submetido a programas de RT com fracções diárias de 200 cGy, a mucosite desenvolvida, é em menor grau de severidade;

3.1.2 Complicações Oraís da Radioterapia

Bonan *et al.* (2005); Jham *et al.* (2006); Kuhn *et al.* (2008); Caccelli *et al.* (2009) referem que os principais efeitos colaterais resultantes da RT são: a xerostomia, trismus, cáries por radiação, candidiase, osteorradionecrose, hiperpigmentação da mucosa, necrose dos tecidos moles, ageusia, e mucosite.

Aziz *et al.* (2007); Scardina *et al.* (2010); Caccelli *et al.* (2009); Castro-Gomes *et al.* (2009) referem que os efeitos colaterais da RT podem ser agudos ou crónicos. Os efeitos colaterais agudos, são essencialmente produzidos pelo dano às células normais com um rápido *turn-over*, como as células epiteliais da mucosa, pele e medula óssea. Caccelli *et al.* (2009) informa que as lesões que ocorrem até três meses depois da conclusão da radiação, são denominadas – efeitos agudos.

As reacções adversas agudas ocorrem durante o tratamento e são normalmente reversíveis, enquanto que as complicações tardias são comumente irreversíveis, podendo resultar em incapacidade e consequente diminuição da qualidade de vida (Jham *et al.* (2006)).

Caccelli *et al.* (2009) informa ainda que os efeitos tardios manifestam-se gradativamente, ao longo de muitos meses ou anos após a conclusão do tratamento.

3.1.3 Incidência e Prevalência da Mucosite

Köstler *et al.* (2001); Sutherland *et al.* (2001); Bonan *et al.* (2005), Scully *et al.* (2006); Trucci *et al.* (2009) defendem que a mucosite oral induzida por RT manifesta-se em praticamente todos os pacientes submetidos à radiação tumoricida na região cervico-facial.

De acordo com Epstein e Klasser (2006), a incidência da mucosite oral é acima dos 90% nos pacientes submetidos a RT da região da cabeça e pescoço, com uma dose acumulada acima dos 5000 cGy (Castro-Gomes *et al.* (2009)).

Bonan *et al.* (2005); Stokman *et al.* (2006) citam Trotti *et al.* (2003), que num estudo meta-analítico, relata, após análise de diversos estudos de mucosite oral, que 97% de 2875 pacientes desenvolveram mucosite devido a RT convencional; Volpato *et al.* (2007) informa ainda que 34% a 43% destes pacientes, desenvolvem um grau severo de mucosite. A associação entre RT e QT, resultou em mucosite oral em 89% de 1505 pacientes irradiados,

comparados apenas com 22% de 318 pacientes que desenvolveram mucosite oral pela realização de QT exclusiva.

Assim, de acordo com Scully *et al.* (2006), a prevalência, severidade e duração da mucosite oral aumenta, quando usadas a RT e QT simultaneamente.

Caccelli *et al.* (2009), na realização de um estudo retrospectivo, com 110 pacientes, portadores de carcinoma espinho celular da boca e orofaringe, submetidos a tratamento radioquimioterápico obteve os seguintes resultados, de acordo com a classificação da OMS (1979) - 83,6% dos pacientes apresentaram mucosite, dos quais 40,9% apresentavam grau I, 35,5% apresentavam grau II, 7,2% apresentaram grau III, e 16,4% não apresentaram essa complicação. Concluiu ainda, em concordância com a literatura, que em relação à faixa etária, o estudo apresentou maior incidência entre 51-60 anos (33,6%). Relativamente ao estadio da doença, concluiu que há maior incidência em pacientes em estadio avançado da doença (T4). Trucci *et al.* (2009) cita Sonis (2004), afirmando que a mucosite oral tem maior probabilidade de ocorrer em pacientes jovens, como crianças com menos de 12 anos de idade, devido ao elevado *turn-over* epitelial das mucosas. O mesmo autor, afirma ainda que os idosos são também mais susceptíveis de desenvolver mucosite oral, que é explicado pela sua baixa capacidade de reparação dos tecidos.

Bonan *et al.* (2005), na sua revisão relata que cerca de metade dos pacientes que recebem RT fraccionada desenvolvem mucosite de grau III e IV em comparação com 34% dos pacientes que recebem tratamento radioterápico convencional e associação com agentes quimioterápicos;

No entanto, Sutherland *et al.* (2001), na sua revisão meta-analítica informa que aproximadamente 60% dos pacientes submetidos a RT *standard*, e 90% dos pacientes que recebem outras modalidades de tratamento (RT associada a QT, RT fraccionada), desenvolvem mucosite oral de grau severo.

Aproximadamente 15% dos pacientes a receberem RT *standard*, requerem hospitalização para controlo da dor e suporte nutricional, devido à mucosite oral (Sutherland *et al.* (2001)).

Volpato *et al.* (2007); Caccelli *et al.* (2009); Trucci *et al.* (2009) acrescentam que este efeito da RT, afecta a qualidade de vida dos pacientes, o uso da nutrição parenteral aumenta, e a interrupção do tratamento é frequente, comprometendo o controlo da terapêutica do tumor. A mucosite oral é responsável por 9% a 19% da interrupção da QT e RT.

3.1.4 Mucosite Oral - Definição

Segundo Köstler *et al.* (2001), o termo mucosite oral (MO) surgiu em finais dos anos 80, para descrever a inflamação da mucosa oral induzida pela RT e QT, que representa uma entidade independente, distinta das lesões orais com base etiológica patogénica, definida como estomatite.

Sonis (2004) e Eilers&Million (2007), no entanto, reportam que os termos “mucosite” e “estomatite” têm sido tradicionalmente utilizados indiferentemente para discutir mudanças observadas na cavidade oral; e tem havido uma necessidade de esclarecer esta terminologia. Assim, mucosite refere-se ao processo inflamatório que envolve as membranas mucosas da cavidade oral e do tracto gastrointestinal; estomatite refere-se a doenças inflamatórias da cavidade oral, incluindo não só a mucosa, mas também os dentes, região periapical e periodonto.

Stokman *et al.* (2006); Volpato *et al.* (2007); Scardina *et al.* (2010), definem MO como uma inflamação e ulceração da mucosa da cavidade oral, com a formação de uma pseudomembrana. Stokman *et al.* (2006); Rosenthal e Trotti (2009) acrescentam no entanto, que esta lesão desenvolve-se em pacientes com doença neoplásica, ou induzida pela irradiação da cabeça e pescoço, destes mesmos doentes, ou devido a QT.

Jham *et al.* (2006) define a mucosite como uma irritação da mucosa.

O uso consistente destes termos, entre profissionais de saúde, vai melhorar a comunicação acerca dos resultados, bem como recomendações para as intervenções que visam a prevenção e tratamento da mucosite.

3.1.5 Classificação da Mucosite Oral

Os investigadores que dedicam os seus estudos à MO, têm encontrado um grande obstáculo, devido à falta de uma técnica definitiva para avaliar adequadamente esta patologia. Nos últimos 20 anos, vários foram os instrumentos descritos na literatura para documentar e quantificar alterações nos tecidos da cavidade oral e da sua função, durante e após, o tratamento antineoplásico (Pico *et al.* (1998)).

Bonan *et al.* (2005) reporta que a mensuração da intensidade da MO pode ser feita através de índices descritos pela Organização Mundial de Saúde (OMS); pelo método de Hickey; método de Van Der Schuren; método de Spijkervet; classificação RTOG/EORTC (*Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer*) e pela classificação proposta por Stokman *et al.* para a avaliação do número de células bem diferenciadas viáveis esfoliadas da mucosa oral irradiada. Scardina *et al.* (2010) no seu artigo de revisão incluiu outras escalas de classificação: National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Grading Stomatitis; Radiation Therapy Oncology Oral Mucositis Grading System; Oral Assessment Guide (OAG); Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS).

No entanto, as publicações mais recentes (Pico *et al.* (1998); Bonan *et al.* (2005); Jham *et al.* (2006); Scully *et al.* (2006); Volpato *et al.* (2007); Caccelli *et al.* (2009); Trucci *et al.* (2009); Scardina *et al.* (2010)) acerca de MO, utilizaram principalmente a classificação proposta pela OMS 1979, que faz a gradação da mucosite em 4 níveis:

Classificação proposta pela OMS 1979

| | |
|---------------|--|
| Grau 0 | Normal |
| Grau 1 | Eritema; não ulcerado; com/sem dor |
| Grau 2 | Ulceração e eritema; paciente consegue ingerir dieta sólida |
| Grau 3 | Ulceração e eritema; paciente não consegue ingerir dieta sólida |
| Grau 4 | Ulceração ou formação pseudomembranosa; impossibilidade de alimentação via oral, dieta líquida |

3.1.6 Etiologia da Mucosite Oral

Os pacientes com neoplasia da cabeça e pescoço, submetidos a RT, apresentam complicações orais que são potenciadas por várias variáveis relacionadas com a terapêutica utilizada, idade, diagnóstico e estado oral do paciente, antes e durante a terapia (Rosa *et al.* (2005)).

Segundo Castro-Gomes *et al.* (2009), a etiologia da MO está associada a uma depleção da camada basal da mucosa, devido à rapidez com que estas células se dividem. O mecanismo fisiológico e a sintomatologia da MO radioinduzida apresentam factores directos e indirectos, que estão envolvidos com o aparecimento desta. As superfícies epiteliais da mucosa oral e da epiderme apresentam uma alta taxa de renovação celular, em que a perda frequente de células epiteliais superficiais, devido a traumas mecânicos, é compensada pela contínua proliferação das células da camada basal. O desequilíbrio entre a proliferação e a perda celular, leva a uma redução das células epiteliais, e conseqüente perda de espessura, manifestando-se como MO.

3.1.7 Variáveis que afectam a mucosite oral

Eilers&Million (2007), afirmam que os factores de risco são identificados como tendo potencial de influenciar a MO. Normalmente, são divididos em duas categorias: os relacionados com o paciente, e os relacionados com a terapia antineoplásica. É importante, esclarecer que

poderá haver discrepâncias nos achados relacionados com os factores de risco, pois podem ser afectados pela inconsistência nas escalas usadas na classificação da MO induzida por RT.

Segundo os autores Pico *et al.* (1998); Stokman *et al.* (2006); Eilers&Million (2007); Volpato *et al.* (2007); Trucci *et al.* (2009); Rosenthal e Trotti (2009); Caccelli *et al.* (2009), para o desenvolvimento da MO, bem como a sua severidade e duração estão dependentes factores do paciente e do tratamento.

As variáveis relacionadas com o **paciente** são:

- a idade (crianças e idosos mais susceptíveis), o sexo, o diagnóstico (estádio da doença), o nível de higiene oral, focos de infecção presentes, lesões anteriores da mucosa, neutropenia, o estado de saúde geral e estado nutricional, predisposição genética, consumo de álcool e tabaco, e ainda episódios anteriores de MO.

As crianças e idosos são mais susceptíveis de desenvolver MO de maior severidade devido à elevada taxa de *turn-over* celular, e os idosos devido à baixa capacidade de reparação tecidual (Duncan&Grant (2003); Eilers&Million (2007); Castro-Gomes *et al.* (2009); Trucci *et al.* (2009)). Castro-Gomes *et al.* (2009), acrescenta ainda que a MO desenvolve-se três vezes mais nas crianças em comparação com os adultos.

Eilers&Million (2007) afirmam que até à data, os estudos demonstram uma maior tendência no desenvolvimento e maior intensidade da mucosite no sexo feminino;

A manutenção de uma boa higiene oral, apresenta uma menor probabilidade de desenvolver problemas associados à MO (Eilers&Million (2007)).

O índice de massa corporal, mostrou ser um factor de risco, uma vez que pessoas mal nutridas apresentam maior probabilidade de ter uma cicatrização mais lenta (Eilers&Million (2007)).

Por alterações na microcirculação o paciente fumador submetido a RT, tem maior probabilidade de atraso na cicatrização (Eilers&Million (2007)).

Köstler *et al.* (2001); Duncan&Grant (2003); Eilers&Million (2007); Caccelli *et al.* (2009); Trucci *et al.* (2009) referem que, a presença prévia de xerostomia pode agravar a MO devido à perda de lubrificação dos tecidos, desidratação da mucosa e à infecção; a diminuição da capacidade tampão da saliva, o aumento da sua viscosidade e acidez, e a diminuição dos níveis de IgA, favorecem o crescimento da flora oral cariogénica e infecciosa, levando a um aumento na severidade da MO, e a outras complicações associadas ao tratamento com RT.

Epstein *et al.* (2000), efectuou um estudo que visa demonstrar a correlação entre o factor de crescimento epitelial (EFG) e a severidade da MO durante a RT orofaríngea. O EFG está presente nos fluidos biológicos, incluindo a saliva e assume um papel importante na manutenção da barreira epitelial e na reparação da mucosa danificada; concluíram que níveis baixos de EFG salivar estão directamente associados à intensidade da MO, resultando em deficiente reparação da mucosa irradiada.

Bonan *et al.* (2005) cita Hlavaty *et al.* (1996), num estudo que tinham como objectivo estabelecer a correlação entre a concentração salivar de PAF – Factor Activação Plaquetar e o desenvolvimento da MO induzida por RT, concluindo que níveis elevados de PAF na saliva de paciente a receber RT da cabeça e pescoço, estão associados a episódios mais severos de MO, devido à indução de inflamação existente na MO.

Relacionadas com o **tratamento** são: tipo e combinação de modalidades de tratamento; o número de doses recomendadas; a intensidade, duração e frequência de terapêutica; a região irradiada, o volume de tecidos irradiados, o tipo de radiação ionizante, a dose fraccionada ou dose cumulativa da RT, dose diária e dose total.

3.1.8 Fisiopatologia da Mucosite Oral

Visão Histórica e actual

Segundo Sonis (2004), a etiologia biológica da MO pode ser de forma arbitrária dividida em três fases, sabendo que o espectro histórico total se estende apenas a pouco mais de meio século. Numa primeira fase, a mucosite foi considerada como uma consequência de uma infecção viral ou bacteriana local, largamente associado ao vírus herpes simplex e outros patogéneos. No entanto a terapêutica com potentes agentes antibacterianos, antivirais e antifúngicos, contrariaram que patogéneos poderiam ser a causa etiológica da MO. Sonis (2004); Stokman *et al.* (2006) relatam que, numa fase inicial, a MO foi considerada apenas, como uma consequência de efeitos citotóxicos inespecíficos da QT ou RT nas células-tronco basais epiteliais na mucosa oral. Como resultado, devido à diminuição de renovação do epitélio, e após exposição ao trauma funcional e ao ambiente local, a mucosa perdia a sua continuidade e desenvolviam-se úlceras; as infecções secundárias das lesões, foi considerada como uma perpetuação da MO. No entanto, a tese ‘epitelial’ tinha uma visão limitada da mucosa, pois ignorou o tecido conjuntivo de suporte, o endotélio, o infiltrado de células e matriz extracelular.

As evidências refutaram o conceito de que a função e actividade do epitélio ocorrem independentemente dos tecidos de suporte do epitélio, até porque a relação entre todos os elementos celulares da mucosa é dinâmico e interactivo. É agora claro, que as alterações que ocorrem no epitélio, é em função de alterações que ocorrem na submucosa e no epitélio. Vários estudos, têm relatado que a mucosite é mais do que apenas uma consequência directa sobre epitélio. Volpato *et al.* (2007) relata, que a MO parece ser a consequência de uma série de eventos biológicos que se iniciam na submucosa e progridem para o epitélio.

A MO, é um processo biológico complexo, que envolve o dano directo às células epiteliais em divisão da mucosa oral, com consequente depleção da camada basal; este processo é modulado pelo sistema imunitário, o processo inflamatório e pela superinfecção pela flora bacteriana oral, que poderá ocorrer (Sutherland *et al.* (2001)).

Assim, segundo vários autores (Pico *et al.* (1998); Köstler *et al.* (2001); Bonan *et al.* (2005); Jham *et al.* (2006); Volpato *et al.* (2007); Scardina *et al.* (2010) a fisiopatologia da MO é descrita como tendo 4 fases interdependentes:

- I - Fase vascular / inflamatória;
- II - Fase epitelial;
- III - Fase ulcerativa / bacteriológica;
- IV - Fase de reparação.

I - Fase vascular / inflamatória

Pico *et al.* (1998); Köstler *et al.* (2001); Bonan *et al.* (2005); Scardina *et al.* (2010) relatam que logo após o início da RT, as células epiteliais, endoteliais e o tecido conjuntivo da mucosa oral libertam radicais livres, proteínas modificadas e citocinas pró -inflamatórias - como o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina -1B (IL-1B), prostaglandinas, Bonan *et al.* (2005) defende que talvez a interleucina 6 (IL-6) também possa ser libertada, iniciando a fase vascular. Estes mediadores inflamatórios causam mais danos, directa ou indirectamente pelo aumento da permeabilidade vascular, aumentando assim a absorção e acumulação da droga citotóxica na mucosa oral. Köstler *et al.* (2001) defende que, em contraste, há libertação de citocinas antiinflamatórias, como interleucina 11 (IL-11), que pode neutralizar a resposta inflamatória precoce.

II - Fase epitelial

Pico *et al.* (1998); Köstler *et al.* (2001); Bonan *et al.* (2005); Scardina *et al.* (2010) relatam que nesta fase a divisão celular no epitélio da mucosa oral é retardado, diminuindo a renovação, o que resulta num colapso epitelial. Cerca de 4 a 5 dias após o tratamento, verifica-se o aparecimento de eritema, devido ao aumento da vascularização. O grau de dano tecidular nesta fase está directamente relacionado com a taxa de proliferação do epitélio oral, daí Köstler *et al.* (2001) concluir que, se verifica maior incidência e mais rápida recuperação da MO em pacientes mais jovens, em comparação com pacientes idosos, o que pode ser explicado devido à maior taxa de mitoses das suas células basais.

Pico *et al.* (1998); Bonan *et al.* (2005) observam que, em consequência da diminuição da proliferação celular ocorre atrofia persistente do epitélio e exposição do tecido conjuntivo, que passa a ser recoberto por uma camada fibrinopurulenta, rica em neutrófilos.

Nesta fase, microtraumas e actividades do quotidiano, como falar, mastigar ou deglutir, levam à ulceração.

Köstler *et al.* (2001), Bonan *et al.* (2005) informam que, dados experimentais, têm demonstrado que o curso da MO pode ser modificado por factores como - o factor de crescimento epidérmico, o factor de crescimento de queratinócitos, e o factor de crescimento transformador β 3, que afectam o *turn-over* celular, a resposta inflamatória do epitélio oral e as células imunológicas.

III - Fase Ulcerativa / Bacteriológica

Esta é provavelmente a fase mais sintomática para o paciente, e biologicamente mais complexa, sendo a fase em que a mucosite assume um maior impacto no bem-estar do paciente, uma vez que este tem uma maior susceptibilidade à infecção (Pico et al. (1998)).

Pico *et al.* (1998); Köstler *et al.* (2001); Bonan *et al.* (2005), Scardina *et al.* (2010) assumem esta fase como “pseudomembranosa”, que ocorre devido ao colapso epitelial e surge 1 semana após o início do tratamento antineoplásico; no entanto Bonan *et al.* (2005); Köstler *et al.* (2001) defendem que quando a dose radioterápica diária é de 200 cGy, as manifestações clínicas de depleção epitelial aparecem mais precocemente, do que quando o paciente recebe 180 cGy. A perda de epitélio e a exsudação fibrinosa, conduz à formação de pseudomembranas e úlceras. Nesta fase ocorre a colonização de bactérias *Gram + e fungos* na superfície da mucosa danificada, que pode ser exacerbada por uma neutropenia concomitante.

Köstler *et al.* (2001), acrescenta que os metabolitos provenientes de bactérias, como as endotoxinas, aumenta a explosão respiratória das células mononucleares, que vai resultar num aumento na liberação de mediadores inflamatórios, como a IL-1, o óxido nítrico e o TNF- α . Polimorfismos genéticos na expressão de factores modificadores da resposta inflamatória, podem em parte explicar as diferenças individuais, na severidade da mucosite nesta fase.

IV - Fase de Reparação

Pico *et al.* (1998); Bonan *et al.* (2005); Volpato *et al.* (2007) afirmam que, após a fase ulcerativa / bacteriológica, devido provavelmente a eventos de proliferação e diferenciação, o epitélio é restaurado. Esta fase ocorre entre o dia 12 – 16 após o início do tratamento antineoplásico; dependendo da taxa de proliferação epitelial, da recuperação hematopoiética, do restabelecimento da flora local e da ausência de factores que interfiram com processo de reparação, como a infecção e irritação mecânica.

As úlceras de grande tamanho e profundas, requerem normalmente mais tempo para concluir a cicatrização (Volpato *et al.* (2007)); o autor acrescenta ainda que, úlceras profundas, por vezes, podem progredir para os tecidos moles ou para necrose óssea. Embora os ensaios clínicos sistemáticos destas alterações patológicas não tenham sido realizados em seres humanos, as úlceras profundas que exigem prolongado tempo de cicatrização, são provavelmente classificados como efeitos tardios na mucosa.

Scully *et al.* (2006); Stokman *et al.* (2006); Sonis (2004); Castro Gomes *et al.* (2009); Rampini *et al.* (2009) apresentam um modelo biológico de 5 fases: **Iniciação** (1), **Dano Primário** (2), **Sinalização de Amplificação** (3), **Ulceração** (4) e **Cicatrização** (5).

1 – Iniciação

O estágio inicial de agressão aos tecidos ocorre rapidamente com a administração da RT e/ou QT, levando a destruição ao nível do DNA ou não. A lesão no DNA pode ocorrer directamente como resultado da agressão às células da camada basal do epitélio e da

submucosa ou indirectamente através das espécies reactivas de oxigénio (ROS) que são produzidas simultaneamente. Embora a mucosa pareça estar normal neste estágio, a cascata de eventos iniciada na submucosa resultará na destruição da mucosa.

2- Dano Primário

O DNA lesionado irá activar algumas vias de transduções que activam a transcrição de factores como p53 e factor nuclear kapa-beta (NF-κB) que conseqüentemente estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-α, IL-1β e IL-6. A presença dessas proteínas agride precocemente o tecido conjuntivo, o endotélio e reduz a oxigenação epitelial, culminando com a morte das células basais do epitélio e com a injúria tecidual.

3- Sinal de Amplificação

Como consequência da activação inicial dos factores de transcrição, uma grande quantidade de proteínas biologicamente activadas atinge a submucosa. Nesse grupo de proteínas, são encontradas as citocinas pró-inflamatórias que não só agridem o tecido, mas proporcionam um feedback positivo para amplificar os danos iniciais causados pelas QT e RT.

4-Ulceração

Aproximadamente dez dias após o início da RT a acumulação de doses a partir de 30Gy, levam à desintegração e a ulceração do epitélio. A colonização das úlceras por bactérias, que habitam a cavidade oral, estimulam a produção de outras citocinas pró-inflamatórias. A úlcera pode conter fibrina e exsudato com bactérias (pseudomembrana).

5-Cicatrização

A cicatrização espontânea ocorre em aproximadamente três semanas após o término da RT ou da QT. A migração do epitélio para margem da lesão ocorrerá em consequência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, os quais determinarão a proliferação, migração e diferenciação celular.

3.1.9 Sintomatologia associada à Mucosite Oral

O diagnóstico da MO é baseado na aparência clínica e na conhecida terapêutica radioterápica. A mucosite induzida por radiação, afecta a mucosa móvel e pode também afectar o palato duro, embora raramente. As infecções e as reacções enxerto versus hospedeiro, são os diagnósticos diferenciais mais comuns (Scully *et al.* (2006)).

Em geral, os pacientes submetidos a RT convencional com protocolo de dose sequencial (aproximadamente 2 Gy/dia), a primeira reacção da mucosa à radiação manifesta-se como um eritema, 1 a 2 semanas após o início da RT, apresentando de seguida placas de descamação esbranquiçadas, que quando há contacto, são dolorosas (Kostler *et al.* (2001); Duncan&Grant

(2003); Bonan *et al.* (2005); Jham *et al.* (2006); Scully *et al.* (2006); Volpato *et al.* (2007); Scardina *et al.* (2010)). A dor pode provocar dificuldade na alimentação, na hidratação e na fala. Há ainda um aumento na sensibilidade aos alimentos quentes e picantes (Kostler *et al.* (2001); Scully *et al.* (2006)). A persistência na dificuldade em alimentar-se, pode conduzir à perda de peso, anorexia caxéquia e desidratação. Os pacientes atribuem à MO, estados de depressão e distúrbios do sono (Albuquerque&Camargo (2007)).

As placas esbranquiçadas, podem ser facilmente confundidas com candidíase pseudomembranosa, podendo esta ocorrer concomitantemente (Bonan *et al.* (2005); Scully *et al.* (2006); Scardina *et al.* (2010)).

Segundo Bonan *et al.* (2005), a mucosa faríngea parece ser mais sensível à radiação, sendo o local onde a dor durante a alimentação se inicia, levando o paciente à necessidade de fazer uma alimentação à base de alimentos leves.

O quadro sintomatológico resultante da MO induzida por RT, varia desde um simples ardor bucal, a dor intensa e hemorragia espontânea (Bonan *et al.* (2005)).

Albuquerque&Camargo (2007) e Castro-Gomes *et al.* (2009) afirmam que para além do eritema, ulceração e dor, a MO está também associada ao edema, hemorragia, ausência ou perda parcial do paladar, xerostomia, infecção local ou sistémica, fadiga, cáries, distúrbios abdominais, que a curto e longo prazo afectam a qualidade de vida.

A mucosite é mais acentuada quando a QT é utilizada em associação à RT no tratamento antineoplásico, manifestando sintomatologia mais acentuada (Jham *et al.* (2006)).

Scully *et al.* (2006) informa que, a MO crónica após RT pode ocorrer, mas raramente se verificou.

3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA DA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL

Foram recuperados 60 artigos para se proceder à revisão tipo sistemática acerca da prevenção e tratamento da MO. Procedeu-se à sua leitura exploratória e dos artigos mencionados foram seleccionados 27, referentes ao período de 1995 a 2010, nos idiomas de português e inglês. Os restantes artigos foram excluídos por não citarem prevenção e/ou tratamento da MO, ou por serem exclusivos da Quimioterapia.

Não existe consenso a respeito do tratamento ou prevenção da MO (Castro-Gomes *et al.* (2009)).

No entanto, na conferência do "National Cancer Institute" –(NIH) em 1989, chegaram a um consenso, que antes de iniciar a terapia de RT da cabeça e pescoço, ou QT, os pacientes devem ser avaliados segundo os factores de risco que podem influenciar as complicações orais,

devem também ser submetidos a uma minuciosa avaliação oral e dentária, incluindo um exame radiográfico (Stokman *et al.* (2006)).

O guia do *Mucositis Study Section of the Multinational Society of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) para cuidados da MO recomenda a educação do paciente, programas de higiene e cuidados orais como componentes-chave para prevenir e reduzir a severidade da MO (Albuquerque&Camargo (2007)).

Ragghianti *et al.* (2002) e Ingraci *et al.* (2004) sugerem que a higiene oral deve ser iniciada uma semana antes do tratamento de RT, com instruções acerca da higiene oral e da dieta, dando especial interesse ao uso do fio dentário, uso de pastas fluoretadas após as refeições, as restaurações que possam ser traumáticas devem ser removidas, avaliação da adaptação das próteses e sua higienização (Kostler *et al.* (2001); Bonan *et al.* (2005); Albuquerque&Camargo (2007); Trucci *et al.* (2009)).

Quanto ao tratamento empregue na MO induzida por RT, este é essencialmente paliativo; envolvem terapêuticas profiláticas e tentativas de aliviar a sintomatologia dolorosa, proporcionar hidratação e alimentação adequada e prevenir e/ou eliminar infecções secundárias (Sutherland *et al.* (2001); Bonan *et al.* (2005); Castro Gomes *et al.* (2009); Trucci *et al.* (2009)).

Embora existam muitos estudos na literatura que abordem o assunto da prevenção e tratamento da MO induzida por RT, poucos são os aleatorizados, duplamente cegos e que usaram placebo como grupo de controlo.

3.2.1 Antissépticos Tópicos / Agentes Antimicrobianos

Estudos com o uso tópico de agentes antissépticos e antimicrobianos tentaram determinar se a MO pode ser evitada pela colonização de bactérias Gram + aeróbias, Gram – anaeróbias ou fungos.

3.2.1.1A clorhexidina, na concentração de pelo menos 0,12%, é conhecida pelas suas propriedades antimicrobianas, e foi avaliada em dez ensaios clínicos aleatorizados, com a finalidade de prevenir a MO, mas os resultados obtidos foram diferentes, e apenas sete cumpriam os critérios de inclusão na revisão de meta-análise efectuada por Stokman *et al.* (2006). Três dos estudos, definiram a “presença ou não de ulceração” como resultado, outro estudo definiu a “presença de mucosite”, e quatro estudos definiram os dois parâmetros, Stokman *et al.*, no entanto, concluiu que a clorhexidina não apresenta um efeito preventivo na MO em pacientes submetidos a RT e QT (Stokman *et al.* 2006).

Lebbate *et al.* (2003), efectuou um estudo clínico prospectivo, duplamente cego, controlado por placebo, com o objectivo de avaliar o efeito protector da **clorhexidina**

(0,12% CHX /2 x dia). Verificou a diminuição dos efeitos deletérios e da intensidade da MO induzida por RT, no entanto, não houve eliminação das lesões.

Eilers&Million (2007), Palmela&Salvado (2010) e Scardina *et al.* (2010) não aconselham o uso da **clorohexidina** como terapia profiláctica da MO induzida por RT.

Madan *et al.* (2008), num estudo clínico aleatorizado controlado por placebo, concluiu que a clorohexidina não mostrou ser tão eficaz na diminuição da incidência e severidade da MO induzida por RT, em comparação com a iodo-povidona.

Trucci *et al.* (2009) embora assuma que a **clorohexidina** devido à sua actividade antifúngica e antibacteriana, possa reduzir a população de microorganismos existentes na cavidade oral, não aconselha o seu uso como medida preventiva da MO induzida por RT, devido aos seus efeitos colaterais como a inflamação, desconforto oral, ageusia e pigmentação dentária.

3.2.1.2A iodo-povidona, é um agente antisséptico, com uma ampla eficácia anti-viral, anti-bacteriana, anti-fúngica com uma boa tolerância pelos tecidos; estas características levaram ao uso frequente da iodo-povidona, como um agente preventivo e terapêutico da MO induzida por RT e QT. Num estudo clínico aleatorizado efectuado por Rahn *et al.* (1997), com 40 pacientes submetidos a RT e QT, no qual foi usada a iodo-povidona, na forma de colutório oral, a MO induzida por RT, diminuiu significativamente (Kostler *et al.* (2001)). No entanto Kostler *et al.* (2001) e Stokman *et al.* (2006) não recomendam a iodo-povidona como um esquema padrão preventivo ou terapêutico.

Madan *et al.* (2008) efectuou um estudo clínico aleatorizado controlado, numa amostra de 80 pacientes submetidos a RT da cabeça e pescoço, no qual tinha como objectivo estudar a eficácia de três substâncias sem álcool sob a forma de bochecho (0,12% clorohexidina, 1% **iodo-povidona** e solução salina/bicarbonato de sódio) na prevenção e tratamento da MO. Concluiu que a iodo - povidona demonstrou reduzir a incidência e a gravidade da MO induzida por RT, quando comparada com o grupo que efectuou bochecho com 0,12 % clorohexidina, bicarbonato de sódio ou o grupo controlo; defende ainda que a iodo-povidona não provoca qualquer irritação ou dano na mucosa oral, mesmo quando os bochechos são efectuados por um período de tempo prolongado (8 a 10 semanas).

3.2.1.30 iseganan apresenta uma rápida actividade bactericida na saliva, sendo um agente com largo espectro contra microorganismos da flora oral endógena, incluindo bactérias Gram + e Gram - e fungos, podendo ser aplicado topicamente na mucosa oral, sem absorção sistémica detectável. Nos três estudos publicados (Giles *et al.* (2003), (2004); Trotti *et al.* (2004)), não houve um efeito significativo do iseganan na prevenção da MO induzida por RT e QT (Stokman *et al.* (2006)).

3.2.2 Agentes Antiinflamatórios

3.2.2.1 A benzidamina é uma droga não esteróide, com acção analgésica, anestésica e antiinflamatória. Esta, inibe a produção e os efeitos das citocinas inflamatórias, particularmente do TNF- α . Tem sido avaliada para a prevenção e redução da MO induzida por RT, mas tem obtido resultados diferentes. Num estudo aleatorizado, duplamente cego efectuado por Epstein *et al.* em (2001), esta substância diminuiu a incidência de úlceras e eritema (Stokman *et al.* (2006); Scardina *et al.* (2010)). No entanto, nenhum dos estudos preenchia os critérios de inclusão para a meta-análise de Stokman *et al.* (2006).

Clarkson *et al.* (2008) na revisão da Cochrane, defende que a **benzidamina** deve ser usada na prevenção da MO induzida por RT.

Eilers&Million (2007) acrescenta ainda que a **benzidamina** deve ser usada na prevenção da MO de pacientes submetidos a doses moderadas de RT.

Scully *et al.* (2006) defende que a **benzidamina** não é eficaz em pacientes que recebem doses de RT superiores a 220 cGy.

3.2.2.2 Os corticosteróides, no estudo efectuado por Leborgne *et al.* (1998), não mostraram redução na intensidade ou na duração da MO induzida por RT (Stokman *et al.* (2006)).

3.2.3 Factores de Crescimento

3.2.3.1 Os factores de crescimento hematopoiético, o factor estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e factor estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF), podem promover a acumulação de neutrófilos activados na mucosa, e induzir directamente a proliferação de células endoteliais e queratinócitos (Duncan&Grant (2003); Stokman *et al.* (2006)). Os efeitos protectores da mucosa do GM-CSF e do G-CSF foram testados em treze estudos aleatorizados, controlados por placebo, com administração sistémica ou aplicação local de antissépticos orais, em regimes de RT ou QT. Dez estudos, foram incluídos na meta-análise de Stokman *et al.* (2006); seis dos estudos usaram administração sistémica de GM-CSF/G-CSF (Chi *et al.* (1995); Katano *et al.* (1995); Nemunaitis *et al.* (1995); Crawford *et al.* (1999), Schneider *et al.* (1999); Makkonen *et al.* (2000)) e 4 estudos usaram GM-CSF/G-CSF sob a forma de bochechos orais (Cartee *et al.* (1995); Van Der Lelie *et al.* (2001) Valcarcel *et al.* (2002); Dazzi *et al.* (2003)). A meta-análise de Stokman *et al.* (2006), encontrou um efeito significativo no uso de GM-CSF e G-CSF na prevenção da MO no grupo onde foi usado, sob a forma de administração sistémica, estando de acordo com as conclusões de Duncan&Grant (2003). Nenhum efeito preventivo foi encontrado na administração tópica de GM-CSF/G-CSF (Duncan&Grant (2003); Stokman *et al.* (2006); Scardina *et al.* (2010)).

3.2.3.2 Num estudo clínico efectuado por Nicolatou-Galitis *et al.* (2001), mostrou a eficácia do bochecho com **GM-CSF**, em pacientes submetidos a RT, com dose total superior a 30 Gy. Selecionou 61 pacientes nestas condições, no entanto os bochechos não foram aplicados a 15 pacientes que não apresentavam úlceras, nem sintomatologia dolorosa (grau I de MO). Aos 46 pacientes que inicialmente apresentavam grau II ou III de MO, foi efectuado bochecho com GM-CSF. No final da RT, 20 dos 46 pacientes desenvolveram grau I, 16 pacientes desenvolveram grau II, 9 pacientes desenvolveram grau III e apenas 1 desenvolveu grau IV de MO.

3.2.3.30 Factor de crescimento epidérmico (EGF), é um importante constituinte da saliva, desempenhando um papel importante na manutenção da integridade epitelial e na facilidade de indução da cicatrização após trauma desta; níveis baixos de EFG salivar estão directamente associados à intensidade da MO, resultando em deficiente reparação da mucosa irradiada (Epstein *et al.* (2000)); Quando administrada por via exógena, esperava-se que produzisse efeitos benéficos sobre a MO, mas não foi provado. Duncan&Grant (2003) cita os estudos de Sonis *et al.* (1992) e de Girdler *et al.* (1995), que sugeriram que o tratamento por via tópica ou intravenosa, não tem efeito sobre a gravidade ou duração da MO induzida por RT.

3.2.3.4 O factor de crescimento dos queratinócitos (KGF), é um factor de crescimento natural que existe no organismo, sendo a sua forma sintética conhecida como a **palifermina**; esta é o único agente aprovado pela FDA na prevenção e tratamento da MO induzida por RT. A palifermina, é um factor de crescimento que estimula o crescimento e desenvolvimento das células epiteliais que revestem o aparelho gastrointestinal (Castro Gomes *et al.* (2009); Palmela&Salvado (2010)).

As *guidelines* da MASCC/ISOO, recomendam o uso de palifermina nos pacientes submetidos a altas doses de QT e irradiados totais, com transplantes autólogos de *stem-cell* (Clarkson *et al.* (2008)).

3.2.4 Métodos de Aplicação Local Não Farmacológicos – Laser de Baixa Potência

3.2.4.1 Segundo Catão *et al.* (2003) os **lasers de baixa potência** são usados com propósitos terapêuticos, devido à baixa densidade de energia usada e comprimento de onda capazes de penetrar nos tecidos (Rosa *et al.* (2005)).

Pinheiro *et al.* (1998), indica o uso do laser de baixa potência para o alívio da dor (pelo facto de aumentar a concentração de beta-endorfina no líquido cefalorraquideo), na reparação dos tecidos (pois activa o estímulo da proliferação de fibroblastos, com produção de fibras elásticas e colagénicas e aumenta o número de células dos tecidos irradiados, acelerando o tempo de mitose) e no controlo da inflamação (devido à aceleração da microcirculação,

originando as alterações na pressão capilar hidrostática, com reabsorção do edema e eliminação de catabólitos intermediários) (Rosa *et al.* (2005)).

O uso do **laser de baixa potência hélio-neon** tem sido associado ao facto de promover cicatrização e redução da dor e inflamação. Em três estudos duplamente-cegos e controlados (Barasch *et al.* (1995); Cowen *et al.* (1997); Bensadoun *et al.* (1999)), a severidade e a duração da MO induzida por RT e QT, tratados com laser de baixa potência de hélio-néon foram reduzidos; no entanto a metodologia usada na apresentação dos dados não permitiu a realização da meta-análise (Stokman *et al.* (2006)).

Maiya *et al.* (2006), realizou um estudo com o objectivo de comprovar a eficácia do **laser de baixa potência hélio-neon** na prevenção da MO induzida por RT da cabeça e pescoço; os resultados mostraram que o laser é efectivo na redução da severidade da mucosite e na diminuição da dor, resultante da terapia antineoplásica (Scardina *et al.* (2010)).

Arora *et al.* (2008), efectuou um estudo prospectivo controlado, para comprovar também a eficácia do **laser de baixa potência hélio-neon** na prevenção e tratamento da MO induzida por RT; concluiu que a terapia com laser aplicada profilaticamente durante a RT pode reduzir a severidade da MO, a gravidade da dor e a limitação funcional.

Bensadoun *et al.* (2002), efectuou um estudo clínico aleatorizado, duplamente cego com uma amostra de 30 pacientes, com o objectivo de determinar o efeito preventivo do **laser de baixa potência** na MO induzida por RT; concluiu que esta metodologia diminuiu o pico de severidade e duração da MO bem como da sintomatologia dolorosa

Um estudo efectuado por Lopes *et al.* (2006), usando **lasers de baixa potência**; na sua amostra de 60 pacientes, dos quais 29 foram submetidos a RT sem laser e 31 foram tratados com RT e laser; concluiu que a incidência de MO, dor e xerostomia dos pacientes submetidos à RT e laser, obtiveram índices significativamente inferiores destes eventos em comparação ao grupo de RT sem laser (Lopes *et al.* (2006)).

Kuhn *et al.* (2008), num estudo usando **laser de baixa potência de infravermelhos**, aleatorizado, duplamente cego e controlado com placebo, concluiu que o laser atenuou os picos de severidade e diminuiu a duração da MO induzida por RT.

Kuhn *et al.* (2008); Scardina *et al.* (2010), afirmam que o mecanismo que explica estes resultados do laser de baixa potência, poderá estar associado ao efeito antiinflamatório e analgésico da radiação do laser, nos tecidos locais, que por sua vez aumentam a vascularização e a re-epitelização dos tecidos danificados; um outro mecanismo que tem sido proposto para o alívio da dor, é a modulação da percepção da dor, por modificação da condução nervosa, através da libertação de endorfinas e encefalinas.

Trucci *et al.* (2009), defende que o tratamento da MO induzida por RT promove a cicatrização da mucosa e diminuição da sintomatologia dolorosa, e não está associado a toxicidade nem a trauma para o paciente.

3.2.5 Agentes de Revestimento Oraís

3.2.5.10 sucralfato, é um medicamento antiulceroso, utilizado na úlcera duodenal e gástrica, estomatite oral e esofagite de refluxo (Kostler *et al.* (2001); Stokman *et al.* (2006); Albuquerque&Camargo (2007)). Esta substância actua como uma camada protectora, formando uma ligação iónica no local da úlcera. Vários estudos aleatorizados, usaram uma solução de sucralfato em vários protocolos de tratamento (Shenep *et al.* 1988; Pfeiffer *et al.* 1990; Epstein e Wong 1994; Makkonen *et al.* 1994; Franzen *et al.* (1995); Lievens *et al.* (1998), Carter *et al.* (1999); Cengiz *et al.* (1999); Etiz *et al.* (2000); Castagna *et al.* (2001); Chiara *et al.* (2001); Dodd *et al.* (2003); Nottage *et al.* (2003)), no entanto apenas dois estudos (Cengiz *et al.* 1999; Etiz *et al.* (2000)) relataram uma significativa redução da MO induzida por RT. No estudo meta-analítico de Stokman *et al.* (2006), não foi encontrado o efeito do sucralfato na prevenção da MO induzida por RT. Estas conclusões estão de acordo com as Duncan&Grant (2003) e de Albuquerque&Camargo (2007), relativamente ao uso do sucralfato no tratamento da MO induzida por RT, e afirmam que estudos têm demonstrado não haver diferença na severidade ou na duração da MO.

O guia do *Mucositis Study Section of the Multinational Society of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) não recomenda o sucralfato na prevenção da MO induzida por RT (Eilers&Million (2007)).

3.2.6 Protectores de radicais livres

3.2.6.1A amifostina, protege selectivamente as células normais da toxicidade relacionada com o tratamento de RT e QT; age como um agente protector (citoprotector), que quando desfosforilado pela fosfatase alcalina, torna-se num metabolito activo, o tiol. É preferencialmente absorvida pelas células normais, e não pelas células neoplásicas, devido à maior actividade da fosfatase alcalina, melhor vascularização, e pH mais elevado do tecido normal (Stokman *et al.* (2006); Sasse *et al.* (2006); Kouvaris *et al.* (2007)). O mecanismo citoprotector da amifostina é complexo, mas uma vez dentro da célula, protege a célula dos danos causados pelos radicais livres da QT e RT, devido à sua eliminação; esgota o oxigénio, induzindo a hipóxia celular, e protege e rapara o DNA (Kouvaris *et al.* (2007)).

Nove ensaios clínicos aleatorizados, usaram a amifostina por via intravenosa ou subcutânea, visando a prevenção da MO, em diferentes modalidades de tratamento, obtendo diferentes resultados (Buntzel *et al.* (1998); Bourhis *et al.* (2000); Brizel *et al.* (2000); Koukourakis *et al.* (2000), Hartmann *et al.* (2001); Antonadou *et al.* (2002); Thieblemont *et al.* (2002); Lorusso *et al.* (2003); Vacha *et al.* (2003)). Todos os estudos usaram a presença de graus III e IV de MO, e os pacientes foram submetidos a QT, RT ou ambos. A meta-análise efectuada por Stokman *et al.* (2006), encontrou um efeito significativo da amifostina na

prevenção da mucosite de graus III e IV em pacientes submetidos a QT ou RT, estando de acordo com os resultados obtidos na meta-análise de Sasse *et al.* (2006).

Bonan *et al.* (2005), afirma que apesar de a **amifostina** ter mostrado eficácia na prevenção da MO em alguns estudos com animais irradiados (Bourhis *et al.* (2002); Suntharalingam *et al.* (2004); Cassat *et al.* (2005)) defende que, ainda poucos estudos foram realizados em humanos, e não são duplamente cegos, acrescentando que o risco de toxicidade pelo uso da amifostina ainda é reportado.

Na revisão sistemática com meta-análise de Sasse *et al.* (2006), o qual reviu a eficácia da **amifostina** nos efeitos colaterais da RT da cabeça e pescoço, concluiu que a amifostina quando administrada previamente em doses elevadas (i.e.>300mg/m²), em pacientes submetidos a RT, diminui consistentemente o risco de desenvolver MO induzida por RT.

Kouvaris *et al.* (2007), afirma que embora bem tolerada, há efeitos secundários transitórios da **amifostina** descritos: hipotensão, náuseas, vômitos, espirros, gosto metálico durante a infusão, e reacções alérgicas ocasionais que podem ir desde erupção cutânea ao choque anafiláctico. A hipotensão está directamente associada ao modo de administração da amifostina, sendo mais severa quando a substância é administrada intra-venosa, lentamente.

3.2.7 Aminoácidos

3.2.7.1 Glutamina

A **L-glutamina** é o aminoácido em maior quantidade no plasma humano, e assume funções como o fornecimento de energia e a regulação da síntese de proteínas. Este aminoácido ajuda a recuperar a função normal dos tecidos, e é lesada pela QT/RT (Palmela&Salvado (2010)).

Gomes *et al.* (2007), efectuou um estudo clínico que propôs avaliar a eficácia preventiva e terapêutica da glutamina, numa amostra de 17 pacientes (grupo intervenção - 8 e grupo controlo - 9), concluindo que nenhum dos pacientes do grupo de intervenção desenvolveu grau severo de MO, e 66,7% dos pacientes do grupo controlo desenvolveu grau 3 de MO; concluiu que glutamina diminuiu significativamente a severidade e duração da MO induzida por RT (Castro-Gomes *et al.* (2009)).

Palmela&Salvado (2010), defendem que há recomendação expressa para não utilizar a L-glutamina por via sistémica.

A meta-análise de Stokman *et al.* (2006), não encontrou efeito no uso da glutamina na prevenção da MO induzida por RT.

3.2.8 Outros

Os próximos agentes que se seguem, apesar de nem todos serem alvo de estudos clínicos aleatorizados, duplamente cegos, controlados por placebo, mostraram resultados interessantes na prevenção e tratamento da MO induzida por RT, sendo necessários mais estudos para possuírem evidência científica dos seus resultados.

3.2.8.1 O uso de **antioxidantes** como o cloridrato de azelastina (Osaki *et al.* 1994), a vitamina E (Ferreira *et al.* (2003);), e o sulfato de zinco (Ertekin *et al.* (2004)) para a prevenção da MO na RT ou na QT, mostrou ser interessante, mas no entanto são necessários mais estudos (Kostler *et al.* (2001); Stokman *et al.* (2006)).

3.2.8.2 A aplicação tópica de **mel**, foi investigada num estudo aleatorizado, não cego, em pacientes submetidos a RT efectuado por Biswal *et al.* (2003); neste estudo, verificou-se uma redução significativa da MO de graus III e IV, em pacientes submetidos a RT (Stokman *et al.* (2006)); estes resultados estão de acordo com os obtidos no estudo efectuado por Rachad *et al.* (2009), afirmando que a menor incidência de graus III e IV de MO induzida por RT, é devido à propriedade do mel em acelerar a reparação do epitélio quando aplicado topicamente e às suas propriedades bacteriostáticas (Trucci *et al.* (2009)).

3.2.8.3 A **solução salina 0,9%**, não é irritante e não modifica o pH da saliva, além de ser económica é recomendada (Albuquerque&Camargo (2007)); no entanto num estudo clínico aleatorizado controlado efectuado por Madan *et al.* (2008), mostrou que a **solução salina com bicarbonato de sódio** não é tão eficaz na diminuição da incidência e severidade da MO induzida por RT, quando comparada com o grupo que efectuou bochechos com iodo-povidona, no entanto mostrou diminuir a severidade quando comparada com o grupo controlo. Feber *et al.* (1996), concluiu que a manutenção da MO induzida por RT com **solução salina**, apresenta melhores resultados em comparação com o peróxido de hidrogénio (Madan *et al.* (2008)).

3.2.8.4 O **Aloe Vera** contém inúmeras vitaminas e minerais, enzimas, aminoácidos, açúcares naturais, e agentes que podem ter uma acção antiinflamatória e antibiótica. Foi utilizado gel de aloé vera, para o tratamento tópico de lesões, queimaduras leves e irritações da pele. Num estudo clínico duplamente cego, aleatorizado, (Su *et al.* (2004)) verificou a eficácia do **aloe vera** tópico na prevenção da MO induzida por RT, concluindo que este, não apresentou qualquer benefício no seu uso (Stokman *et al.* (2006)).

3.2.8.5 As soluções para bochecho à base de **camomila**, é preparada a partir da flor da planta de camomila. Esta planta contém imensas substâncias diferentes, tendo sido sugerido que apresentava propriedades antiinflamatórias, anti-bacterianas e anti-fúngicas. Fidler *et al.*

em (1996), elaborou um estudo, visando a eficácia da camomila na prevenção da MO induzida por RT, e este concluiu não apresentar qualquer benefício. Estes bochechos não são recomendados pelo MASCC/ISOO, sendo necessários mais estudos (Stokman *et al.* (2006); Albuquerque&Camargo (2007); Scardina *et al.* (2010)).

3.2.8.6 O peróxido de hidrogénio, apesar de controvérsias, ainda é utilizado, no entanto causa irritação, dano no tecido de granulação, interrompe a flora normal da cavidade oral e pode causar náuseas devido ao paladar; é desaconselhado como forma terapêutica da MO induzida por RT ou QT (Albuquerque&Camargo (2007)).

Palmela&Salvado (2010), não recomendam o peróxido de hidrogénio para uso diário, e este deve ser usado no máximo duas vezes por dia; no entanto, atribuem-lhe vantagens devido à sua eficácia na limpeza das feridas, úlceras e remoção de secreções espessas.

3.2.9 Controlo da dor

Os anestésicos tópicos podem ser úteis no bloqueio da dor, mas por um curto período de tempo, provocando alterações no paladar, diminuindo a qualidade da alimentação e pode comprometer ainda mais o estado nutricional. A lidocaína tópica é um agente comumente utilizado, mas o seu efeito anestésico é de aproximadamente 15 a 30 minutos (Albuquerque&Camargo (2007)).

Quando o controlo da dor falha, muitas vezes o paciente é submetido a analgésicos opióides, que estão associados a efeitos secundários (Pedro e Salvado (2010)).

Berger *et al.* (1995), efectuou um estudo piloto com 11 pacientes, e examinou a capacidade da **capsaicina oral**, para proporcionar alívio temporário da dor na MO. A capsaicina é o ingrediente activo da pimenta, que pode ser capaz de controlar a dor da MO induzida pela RT ou QT, sem efeitos colaterais nos tratamentos concomitantes. Quando aplicada na pele ou em membranas mucosas, produz uma sensação de queimadura, que é chamada de "dessensibilização. No estudo concluíram uma significativa redução na sintomatologia dolorosa dos pacientes com MO, submetidos a RT ou QT.

Em anexo, está o protocolo para controlo da dor induzida por RT proposto pelo "Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos", efectuado por Palmela&Salvado (2010), Médicos do Hospital de Santa Maria, Lisboa.

4.DISSCUSSÃO

O diagnóstico de neoplasias da região da cabeça e pescoço não está em declínio, e a RT é um dos meios de tratamento mais utilizados, sendo a MO um efeito colateral agudo, com uma incidência / prevalência de 83,6% a 97%.

Há ainda muitas classificações para mensurar a intensidade da MO, o que se torna um grande obstáculo para a avaliação adequada desta; no entanto a classificação mais vulgarmente usada é a proposta pela OMS 1979.

Há consenso no que respeita à etiologia, estando a mucosite oral associada à depleção da camada basal da mucosa, devido ao *turn-over* destas células. A radioterapia afecta a renovação celular das células epiteliais da mucosa, levando a um desequilíbrio entre a proliferação e perda celular.

A sintomatologia mais comum é a dor, que provoca dificuldade na alimentação, hidratação e fala.

Esta revisão, revelou um total de 19 diferentes intervenções para a prevenção/tratamento da MO induzida por RT.

A **clorohexidina**, como agente antisséptico e antimicrobiano, não se mostrou eficaz na prevenção e tratamento da MO induzida por RT, nos estudos analisados nesta revisão. No estudo prospectivo efectuado por Lebbate *et al.* (2003), esta substância apresentou diminuição dos efeitos deletérios da RT, mas não eliminou as lesões; este estudo foi o único que concluiu resultados positivos no uso da clorohexidina, no entanto apresenta limitações quanto ao pequeno número de amostra (n=21). Madan *et al.* (2008), defende que a ausência de efeito preventivo deste agente, poderá ser explicado pelo facto de a molécula de clorohexidina, um catião bivalente, não se ligar directamente aos tecidos epiteliais, mas sim a moléculas de carga negativa como as mucinas ou as glicoproteínas salivares.

A **iodo-povidona** usada na forma de colutório oral, apresentou em estudos clínicos uma diminuição da incidência e severidade da MO induzida por RT (Rahn *et al.* (1997) *in* Kostler *et al.* (2001) e Madan *et al.* (2008)). Embora apresente resultados superiores aos da clorohexidina, como concluiu Madan *et al.* (2009), a amostragem não é significativa, pois apenas 20 pacientes faziam parte do grupo de bochecho com iodo-povidona. Assim, esta revisão está de acordo com os resultados obtidos na meta-análise de Stokman *et al.* (2006) e na revisão de Kostler *et al.* (2001), que não recomendam a iodo-povidona como um esquema padrão preventivo ou terapêutico da MO induzida por RT.

Quanto à **benzidamina**, uma droga não esteróide, Eilers&Million (2007) e Clarckson *et al.* (2008), defendem que esta substância deve ser usada na prevenção da MO induzida por RT, Scully *et al.* (2006), acrescenta ainda que esta substância só é eficaz em doses de RT

totais inferiores a 220 cGy; No entanto, poucos estudos clínicos aleatorizados, duplamente cegos foram efectuados, sendo necessários mais estudos deste género com esta substância.

O **GM-CSF** e **G-CSF**, apresentou um efeito preventivo significativo num uso sistémico, e nenhum efeito preventivo numa aplicação tópica. No entanto, na meta-análise de Stokman *et al.* (2006), apenas 2 estudos clínicos aleatorizados controlados, eram exclusivos sob tratamento radioterápico, diminuindo a amostra para 54, em que apenas um estudo apresentou redução da incidência e severidade da MO induzida por RT. Assim, não podemos concluir nesta revisão a eficácia do **GM-CSF** e **G-CSF**, na prevenção e tratamento da MO induzida por RT, sendo necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia.

No estudo clínico efectuado por Nicolatou- Galitis *et al.* (2001) com bochechos de **GM-CSF**, verificou-se uma diminuição na severidade da MO induzida por RT. No entanto, este estudo não foi controlado por placebo, sendo só efectuado numa pequena amostra (46 pacientes) que apresentavam grau II e III de MO. Os autores atribuem aos bochechos com GM-CSF a cicatrização das úlceras orais, pois não foi efectuado nenhum cuidado oral concomitante, no entanto este estudo clínico não é do tipo controlado, sendo necessário efectuar mais estudos para comprovar a eficácia dos bochechos com GM-CSF no tratamento da MO induzida por RT.

O **laser de baixa potência**, nos cinco estudos clínicos controlados estudados nesta revisão, mostrou ser eficaz na diminuição da incidência, severidade e dor da MO induzida por RT, podendo este método ser usado na prevenção e tratamento da MO. Uma limitação destes estudos, é a dimensão da amostra, em que a maior é de 60 pacientes no estudo de Lopes *et al.* (2006). Este método preventivo e terapêutico da MO induzida por RT, apresenta desvantagens como a necessidade de equipamento especial que está associado a um alto custo. No entanto, este método de prevenção e tratamento da MO induzida por RT sempre que disponível deve ser utilizado.

Perante os resultados obtidos nesta revisão, pela análise de revisões bibliográficas e de revisão sistemática com meta-análise o **sucrafalto**, um medicamento antiulceroso, não apresentou efeito preventivo e terapêutico na MO induzida por RT.

A **amifostina**, protectora celular dos radicais livres resultantes do tratamento radioterápico, mostrou nas meta-análises de estudos clínicos aleatorizados controlados, com amostras consideráveis (Sasse *et al.* (2006); Stokman *et al.* (2006)), um efeito significativo na prevenção de grau III e IV de MO induzida por RT. Embora alguns estudos refiram a toxicidade associada à administração da amifostina (Kouvaris *et al.* (2007)), assumem que é bem tolerada. Esta revisão conclui que a amifostina é eficaz na prevenção da MO induzida por RT, mas são necessários mais estudos antes da possível recomendação; o seu elevado custo faz com que seja inviável para uso rotineiro.

A **palifermina** parece ter algum efeito preventivo e terapêutico da MO induzida por RT, no entanto são necessários mais estudos, e o seu uso só é recomendado em doentes sujeitos a transplantes de medula autólogos com RT prévia.

Apesar de o **mel**, não ser até à data objecto de nenhum estudo clínico aleatorizado, duplamente cego, controlado, a fim de comprovar a sua eficácia na prevenção e tratamento da MO induzida por RT, alguns estudos (Biswal *et al.* (2003) *in* Stokman *et al.* (2006); Rachad *et al.* 2009) *in* Trucci *et al.* (2009)) sugerem que possa ser um potencial método de prevenção da MO induzida por RT; são no entanto necessários mais estudos que validem cientificamente a sua eficácia. O mesmo acontece com a **solução salina**, que embora seja recomendada por alguns autores (Albuquerque&Camargo (2007); Palmela&Salvado (2010)), o estudo clínico aleatorizado, duplamente cego, controlado (Madan *et al.* 2008) não encontra diminuição da incidência e severidade da MO induzida por RT, quando comparada com a clorhexidina ou a iodo-povidona, no entanto mostrou ter melhores resultados que o grupo controlo.

O **Aloe Vera**, conhecido pelas suas propriedades, no estudo clínico aleatorizado, duplamente cego (Su *et al.* (2004) *in* Stokman *et al.* (2006)), não mostrou qualquer benefício no seu uso.

Os bochechos à base de **camomila**, não apresentam qualquer benefício no seu uso, não sendo assim indicado na prevenção ou terapêutica da MO induzida por RT.

Para o alívio da sintomatologia dolorosa, ao longo desta revisão foram mencionadas medidas que poderão aliviar a dor resultante da MO induzida por RT, como a aplicação de **laser de baixa potência**.

Quanto ao estudo da **capsaicina oral**, (Berger *et al.* (2005), com a finalidade de alívio da sintomatologia dolorosa devido à MO, apresenta limitações: a amostra de pacientes é demasiado pequena (11 pacientes), não podendo ser conclusiva quanto ao alívio da dor, e outra limitação do uso desta substância, é o seu efeito sobre as lesões gastrointestinais, no caso de ser ingerida, assim, esta terapêutica analgésica não é aconselhada a pacientes portadores de úlceras no sistema gastrointestinal.

Palmela&Salvado (2010) para controlo da dor, estes preconizam:

- os **anestésicos tópicos** são recomendado precocemente no controlo da dor leve e moderada; devendo ser aplicados directamente sobre as lesões em concentrações suficientes durante o tempo necessário para permitir uma penetração adequada nos tecidos. O paciente deve evitar potenciais acidentes traumáticos no período da anestesia e não utilizar próteses;

- os **antiinflamatórios não esteróides** (AINE), são recomendados para o alívio da dor leve a moderada, no entanto a sua toxicidade limita bastante o seu uso;

- os **analgésicos opióides** são decisivos para o controlo da dor moderada a severa da MO, proporcionando longos períodos de analgesia, as doses requeridas variam muito de paciente para paciente, pelo que se deve iniciar com uma dose baixa e prevenir precocemente os efeitos colaterais.

Quanto às técnicas de controlo de dor **não-farmacológicas** podem ser exploradas a acupunctura, apoio psicológico e técnicas de relaxamento.

5. CONCLUSÕES

A incidência e severidade da MO aumentam quando a radioterapia é associada à QT.

As variáveis que afectam o desenvolvimento e a severidade da MO induzida por radioterapia são os relacionados com o paciente: a idade, o sexo, o diagnóstico, o nível de higiene oral, focos de infecção presentes, lesões anteriores da mucosa, neutropenia, o estado de saúde geral e estado nutricional, predisposição genética, consumo de álcool e tabaco, e ainda episódios anteriores de MO; e os relacionados com o tratamento são: tipo e combinação de modalidades de tratamento; o número de doses recomendadas; a intensidade, duração e frequência de terapêutica; a região irradiada, o volume de tecidos irradiados, o tipo de radiação ionizante, a dose fraccionada ou dose cumulativa da RT, dose diária e dose total. A identificação de pacientes com maior risco de desenvolverem esta patologia permite uma rápida implementação de medidas preventivas.

Nesta revisão, revelou um total de 19 diferentes intervenções para a prevenção / tratamento da mucosite oral induzida por RT. Nesta revisão, conclui-se que a clorhexidina, a iodo-povidona, o sucralfato, o factor de crescimento epidérmico, o peróxido de hidrogénio não são recomendados como agentes preventivos e terapêuticos da mucosite oral radioinduzida.

Os agentes que poderão ser recomendados são a benzidamina, o GM-CSF / G-CSF, a amifostina, a L-glutamina e a palifermina, no entanto mais estudos são necessários para estabelecer um protocolo para a prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia.

O laser de baixa potência foi de todos os agentes estudados nesta revisão, que provou ser mais preventivo e terapêutico na mucosite oral radioinduzida.

Há vários agentes disponíveis usados para a prevenção e tratamento da MO, com diferentes mecanismos de acção. Não há, no entanto, evidências conclusivas da sua eficácia para estabelecer protocolos a usar nos pacientes a receber RT da cabeça e pescoço. São necessários estudos clínicos adicionais, com o intuito de determinar a eficácia destes agentes para prevenir e tratar a MO.

Apesar do grande número de estudos publicados, não há ainda uma medida padrão a ser usada rotineiramente para o tratamento da dor aguda resultante da MO induzida por RT. É essencial avaliar agentes com mecanismos de acção diferente, que possam ser usados em conjunto a fim de melhorar a qualidade de vida para o paciente com neoplasia.

6. RESUMO

Introdução: A Mucosite Oral (MO) é um dos principais efeitos colaterais da radioterapia (RT) da cabeça e do pescoço, que pode assumir sintomatologia dolorosa intensa. A prevenção, o tratamento e o alívio da sintomatologia dolorosa da MO consequente à RT ainda não estão bem definidos.

Objectivos: O objectivo deste trabalho visou efectuar uma revisão bibliográfica dos principais estudos publicados que discutem a etiologia, fisiopatologia, incidência, características clínicas e histopatológicas, prevenção e tratamento propostos para a MO induzida por RT.

Materiais e Métodos: Realizou-se uma revisão da literatura a dois níveis: primeiro, foi realizada uma revisão narrativa sobre as características da Mucosite Oral (incidência, fisiopatologia, etiologia) e, segundo, uma revisão do tipo sistemática para avaliação clínica de medidas preventivas e terapêuticas relativamente ao desenvolvimento da mucosite oral induzida por radioterapia.

Foram utilizadas as seguintes bases de dados: Medline, Pubmed, Scielo e EBSCO no período de (1995) a 2010. Foram usadas as seguintes palavras-chave: *oral mucositis, oral mucositis radiotherapy induces, prevention, mucosite oral, radioterapia*.

Resultados: Para a revisão narrativa sobre as características clínicas da MO foram seleccionados 22 artigos, dos quais 2 são revisões sistemáticas com meta-análise, 13 revisões da literatura, 2 estudos clínicos aleatorizados controlados, 1 estudo retrospectivo, 2 estudos clínicos, 1 artigo de opinião e uma *Guideline*. Na revisão do tipo sistemática relativa à prevenção e tratamento da MO induzida por RT, foram seleccionados 26 artigos dos quais 3 são revisões sistemáticas com meta-análise, 12 são revisões da literatura, 5 são estudos clínicos aleatorizados duplamente cegos e controlados, 1 estudo prospectivo controlado, 3 estudos clínicos, 1 artigo de opinião e uma *Guideline*.

Discussão e conclusões: Há vários agentes disponíveis usados para a prevenção e tratamento da MO, no entanto, não há evidências conclusivas da sua eficácia para estabelecer protocolos a usar nos pacientes a receber RT da cabeça e pescoço.

Esta revisão, revelou um total de 19 diferentes intervenções para a prevenção/tratamento da mucosite oral induzida por RT. Conclui-se que a administração sistémica de GM-CSF / G-CSF, a amifostina e o laser de baixa potência mostraram um efeito preventivo no desenvolvimento ou diminuição da gravidade da MO.

O uso da clorhexidina, benzidamina, factor de crescimento epidérmico, sucralfato, peróxido de hidrogénio não é recomendado na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia.

7. ABSTRACT

Introduction: Oral mucositis (OM) is a clinically relevant complication during the treatment of cancer patients. It's frequently seen in patients receiving high doses of radiotherapy (RT) in the head and neck region. This cancer treatment may lead to intense pain symptoms. The prevention, treatment and pain relief resulting from RT, are not well established.

Objectives: The aim of this study was to conduct a literature review of published papers which discuss the etiology, pathophysiology, incidence, clinical and histopathological features, prevention and treatment proposed for the OM-induced RT.

Material and Methods: Two methodologies for review of the literature were used: first, a narrative review about OM clinical features (incidence, pathophysiology, etiology) and, second, a systematic review that evaluated preventive and therapeutic measures about OM-induced RT.

The following databases were used: Medline, Pubmed, SciElo, EBSCO for the period 1995 to 2010. Key-Words: *oral mucositis, oral mucositis radiotherapy induces, prevention, mucosite oral, radioterapia.*

Results: For the narrative review of the clinical features of OM 22 articles were selected: 2 systematic reviews and meta-analysis, 13 literature reviews, 2 randomized clinical studies, controlled, 1 retrospective study, 2 clinical studies, 1 opinion article and 1 guideline. For the systematic review about prevention and treatment of OM induced by RT, 26 articles were selected: 3 systematic reviews and meta-analysis, 12 literature reviews, 5 randomized, double-blind, controlled study, 1 prospective controlled clinical trials, 1 opinion article and 1 Guideline.

Discussion and conclusions: There are several available agents used for prevention and treatment of OM, however, there is no conclusive evidence of their effectiveness in establishing protocols to use in patients receiving RT of head and neck.

This review revealed a total of 19 different interventions for the prevention/treatment of oral mucositis induced RT. We can conclude that systemic administration of GM-CSF/G-CSF, amifostine and the low power laser showed a preventive effect on the development or decreased the severity of oral mucositis.

The use of chlorhexidine, benzydamine, epidermal growth factor, sucralfate, aloe vera and hydrogen peroxide is not recommended for prevention and treatment of OM-induced RT.

8. BIBLIOGRAFIA

Albuquerque IL, Camargo TC. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53(2): 195-209.

Aziz L; Ebenfelt A. Mucosal secretion changes during radiotherapy in the oral cavity. *Clin Oral Invest* 2007; 11:293-296.

Bensadoun RJ, Gais G. Radiation- and Chemotherapy-induced Mucositis in Oncology: Results of Multicenter Phase III Studies. *J Oral Laser Applications* 2002, 2: 115-120.

Berger A; Henderson M; Nadoohnan; Duff W; Cooper D; Saberski, L; Bartoshuk L. Provides Temporary Relief for Oral Mucositis Pain Secondary to Chemotherapy/Radiation Therapy. *Journal of Pain and Symptom Management* 1995;10(3): 243-248.

Bonan PR, Lopes MA, Alves FA, Almeida OP. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005; 51(3): 235-242.

Cacelli EM, Pereira ML, Rapoport A. Avaliação da mucosite e xerostomia como complicações do tratamento de radioterapia no câncer de boca e orofaringe. *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço* (2009); 38 (2): 80-83.

Castro Gomes D; Araújo A; Paiva M. Mucosite oral radioinduzida: etiologia, características clínico-histopatológicas, complicações e tratamento. *Odontologia. Odontologia Clín. Científ* 2009; 8 (3): 203-207.

Duncan M; Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 853-874.

Eilers J, Million R. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Seminars in oncology nursing* 2007; 23(3): 201-212.

Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis S. The Correlation between Epidermal Growth Factor Levels in Saliva and the Severity of Oral Mucositis during Oropharyngeal Radiation Therapy. *Cancer J* (2000); 89 (11): 2258-65.

Jham BC, Silva AR. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72(5):704-8.

Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *Cancer J Clin* 2001; 51: 290-315.

Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ. Amifostine: The First Selective-Target and Broad-Spectrum Radioprotector. *The Oncologist* 2007; 12:738–747.

Kuhn A, Heinzmann G, Silva CA, Stobbe JC, Knack MA, Basualdo A, *et al.*. Low-level Infrared Laser Therapy to Prevent Radiotherapy-induced Oral Mucositis: A Randomized Placebo-controlled Study. *J Oral Laser Applications* 2008;8: 219-224.

Labbate R, Lehn CL, Denardin OV. Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2003; 69 (3) : 349-54.

Lopes CO, Mas JR, Zângaro RA. Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência. *R Radiol Bras* (2006); 39 (2): 131–136.

Madan PD, Sequeira PS, Shenoy , Shetty J. The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: A randomized control trial. *J Cancer Res Ther* 2008; 4 (1): 3-8.

Nicolatou-Galitis O, Dardoufas K, Markoulatos P, Sotiropoulou – Lantou A, Kyprianou K, Kolitsi G, *et al.*. Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex vírus 1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony – stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 471-80.

Palmela P; Salvado F. Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos. Círculo Médico; Queluz. 2010.

Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *The Oncologist* (1998); 3:446-451.

Rampini MP; Ferreira EM; Ferreira CG; Antunes HS. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão da literatura. *Rev Brasileira de Cancerologia* 2009; 55(1):59-68.

Rosa FM, Hammerschmitt T, Souza HP. Utilização do laser de baixa potencia na prevenção e terapêutica da mucosite oral. *Stomatos* 2005; 11 (21) : 41-47.

Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19:29-34.

Sasse AD; Clarck L; Sasse M; Clarck O. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *J Radiation Oncology Biol. Phys* 2006; 64(3): 784-791.

Scardina GA, Pisano T, Messina P. Oral Mucositis Review of Literature. *New York State Dental J* 2010.

Scully C; Sonis S; Diz PD. Mucosal diseases series. *Oral Diseases* 2006; 12, 229-241.

Sonis ST, DMD, DMSc. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol* 2004; 2 (1):21–36.

Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, de Vries E.G.E. Preventive Intervention Possibilities in Radiotherapy and Chemotherapy-induced Oral Mucositis: Results of Meta-analyses. *J Dent Res* 2006; 85(8):690-700.

Sutherland SE; Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2001; 49(4): 917–930.

Trucci VM, Veeck EB, Morosolli AR. Current strategies for the management of oral chemotherapy-induced oral mucositis. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73(4):562-68.

Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007; 73(4):562-68.

9. ANEXOS

Tabela 1 - Estudos Clínicos Controlados Aleatorizados na Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral induzida por Radioterapia

| Agente | Estudo | Tipo de estudo | Amostra | Duração do estudo | Descrição | Parâmetros de avaliação - da | Conclusões |
|----------------------|------------------------------|---|---------|-------------------|--|--|--|
| Clorohexidina | | | | | | | |
| | Madan <i>et al.</i> (2009) | Aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo. | 80 | 6 semanas | Grupo 0,12% Chx - 20 Grupo 1% iodo povidona - 20 Grupo solução salina/ bicarbonato de sódio - 20 Grupo controlo - 20 Pacientes submetidos a RT (2 Gy/dia), efectuando bochechos com uma das soluções do estudo, 2 vezes por dia. | Classificação da mucosite usando a escala da OMS, semanalmente efectuada por um único observador. | Clorohexidina sem eficácia na diminuição da incidência e severidade da mucosite, quando comparada com o grupo 1% iodo-povidona. |
| | Labbate <i>et al.</i> (2003) | Clínico prospectivo, duplamente cego, controlado | 21 | 6 meses | Grupo placebo - 11 Grupo medicação - 10 Chx 0,12% vs. Placebo (água destilada) | Avaliação do efeito protector da CHX. Escala da OMS. Presença ou não de dor, perda de paladar, dificuldade de deglutição, e a necessidade de substituição alimentar. | Diminuição dos efeitos deletérios da RT e intensidade. Não eliminou as lesões. |
| | Stokman <i>et al.</i> (2006) | Revisão Sistemática com meta-análise; estudos clínicos aleatorizados controlados. | 110 | Omisso | Grupo controlo - 55 Grupo intervenção -55 Chx vs. placebo | Escala da OMS e NCI-CTC. Ausência ou presença de ulcerações e presença ou ausência grau 3 e 4 de MO. | Sem efeito preventivo da MO. |
| Iodo-Povidona | | | | | | | |
| | Madan <i>et al.</i> (2009) | Aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo | 80 | 6 semanas | Grupo 0,12% Chx - 20 Grupo 1% iodo povidona - 20 Grupo solução salina/ bicarbonato de sódio - 20 Grupo controlo - 20 Pacientes submetidos a RT (2 Gy/dia), efectuando bochechos com uma das soluções do estudo, 2 vezes por dia. | Classificação da mucosite usando a escala da OMS, semanalmente efectuada por um único observador. | Reduziu a incidência e a severidade da MO induzida por RT. |

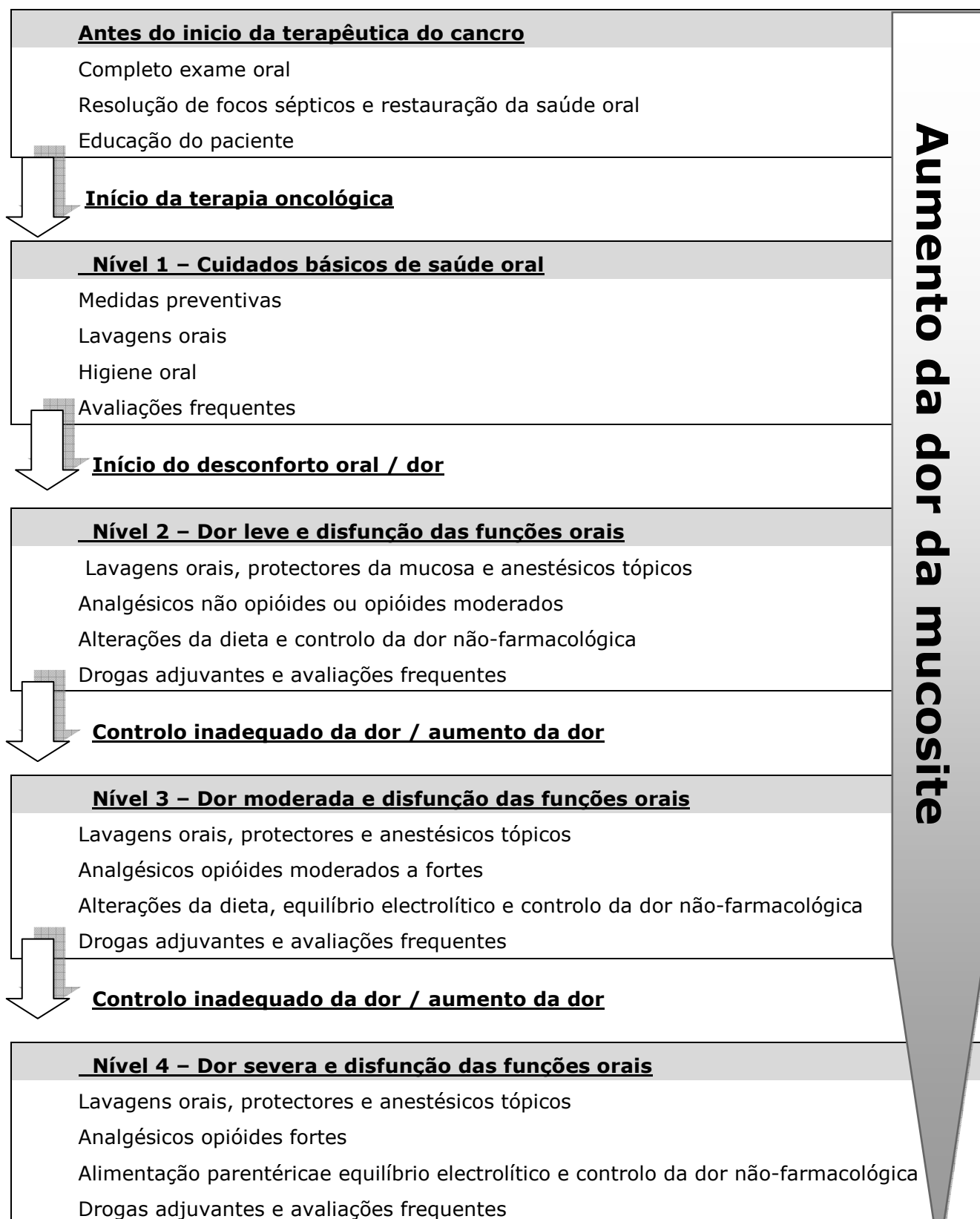
Mucosite Oral induzida por Radioterapia – Etiologia, Prevenção e Tratamento

| Sucralfato | | | | | | | |
|----------------------|---|---|------|--------|---|--|---|
| | Stokman <i>et al.</i> (2006) | Revisão Sistemática com meta-análise; estudos clínicos aleatorizados controlados. | 200 | Omisso | Grupo controlo – 96 Grupo intervenção -104 Sucralfato vs placebo | Escala da OMS e NCI-CTC. Ausência ou presença de ulcerações e presença ou ausência grau 3 e 4 de MO. | Sem efeito preventivo no desenvolvimento da MO ou de ulcerações. |
| Amifostina | | | | | | | |
| | Sasse <i>et al.</i> (2006) | Revisão Sistemática com meta-análise. Estudos clínicos aleatorizados controlados | 1451 | Omisso | Amifostina vs placebo | Omisso | Quando administrada previamente em doses elevadas (i.e. >300 mg/m2), diminui a incidência de MO. |
| | Stokman <i>et al.</i> (2006) | Revisão Sistemática com meta-análise; estudos clínicos aleatorizados controlados. | 450 | Omisso | Grupo controlo – 219 Grupo intervenção -450 Amifostina vs. Sem intervenção | Escala da OMS e NCI-CTC. Ausência ou presença de ulcerações e presença ou ausência grau 3 e 4 de MO. | Efeito preventivo significativo no grau 3 e 4 de MO. |
| GM-CSF/ G-CSF | | | | | | | |
| | Stokman <i>et al.</i> (2006) | Revisão Sistemática com meta-análise; estudos clínicos aleatorizados controlados. | 54 | Omisso | Grupo controlo – 26 Grupo intervenção – 28 GM-CSF/G-CSF vs. placebo | Escala da OMS e NCI-CTC. Ausência ou presença de ulcerações e presença ou ausência grau 3 e 4 de MO. | Efeito preventivo significativo no uso de GM-CSF/G-CSF sistémico. Sem efeito preventivo no uso de GM-CSF/G-CSF tópico. |
| GM-CSF | | | | | | | |
| | Nicolatou- Galitis <i>et al.</i> (2001) | Estudo clínico | 61 | Omisso | Pacientes que não apresentaram úlceras: 15; não foi efectuado bochecho com GM-CSF; Pacientes com grau 2 e 3 mucosite : 46; bochecho com GM-CSF. Bochecho de GM-CSF nos 46 pacientes submetidos a RT, que apresentaram grau 2 e 3 de MO. Nenhuma outra intervenção medicamentosa adicional foi aplicada. | Os pacientes seleccionados foram submetidos a RT com uma dose total superior a 30 Gy. | No fim da RT, 20 dos 46 pacientes apresentava grau I de mucosite, 16 apresentavam grau II, 9 – grau III e 1 – grau IV. |

Mucosite Oral induzida por Radioterapia – Etiologia, Prevenção e Tratamento

| Laser de Baixa Potência | | | | | | | |
|-------------------------|--------------------------------|---|-----|----------|--|--|---|
| | Bensadoun <i>et al.</i> (2002) | Estudo clínico aleatorizado, duplamente cego. | 30 | 4 anos | Grupo controle – 15 Grupo intervenção – 15 RT (2 Gy / dia) com laser 2 J/cm ² /dia (5dias/sem durante 7 semanas) vs. Grupo placebo. | Determinar o efeito preventivo do laser de baixa potência na MO induzida por RT. Escala OMS para os graus de mucosite, e uma escala de auto-avaliação do paciente relativamente à dor. | Diminuição do pico de severidade e duração da MO. Diminuição da sintomatologia dolorosa. |
| | Lopes <i>et al.</i> (2006) | Estudo clínico aleatorizado, controlado | 60 | 7 meses | RT (1,8 a 2,0 Gy /dia) sem laser vs. RT (1,8 a 2,0 Gy /dia) com laser (2 joules/cm ² / dia). | Escala NCI; Avaliação da gravidade e dor da MO. | Menor incidência da MO e dor. |
| | Arora <i>et al.</i> (2008) | Estudo prospectivo controlado | 24 | 1 ano | Grupo controle – 13 Grupo de intervenção – 11 RT (2 Gy/dia) sem laser vs. RT (2Gy/dia) com laser He-Ne (1.8 J/cm/ 5 min/ 8 dias. | Avaliação severidade da dor (auto avaliação usando escala numérica 0-10); a disfagia (escala FIS); e a severidade da MO usando a escala RTOG/EORTC. | A terapia com laser aplicada profilaticamente durante a RT pode reduzir a severidade da mucosite oral, a gravidade da dor e a limitação funcional. |
| | Kuhn <i>et al.</i> (2008) | Estudo clínico aleatorizado controlado com placebo. | 23 | 12 meses | Grupo controle – 12 Grupo de intervenção – 11 RT sem laser vs. RT com laser. | Avaliação da prevenção da MO induzida por RT usando laser de baixa potência. Escala OMS. | Diminuição da severidade da MO e dor, quando associada a cuidados orais de higiene. |
| | Rampini <i>et al.</i> (2009) | Revisão da literatura com estudos clínicos aleatorizados. | 104 | Omisso | RT sem laser vs. RT com laser | Avaliação da prevenção da MO induzida por RT usando laser de baixa potência. 2 estudos usaram a Escala OMS e um usou a escala RTOG. | Num estudo o grupo laser desenvolveram MO de grau 1, e grupo controle grau 3 e 4. Severidade da dor da MO significativamente menor. |

| Glutamina | | | | | | | |
|-----------|---|--|----|--------|---|---|---|
| | Gomes <i>et al.</i> (2007) <i>in</i> Castro Gomes et al. (2009) | Estudo clínico, aleatorizado controlado <i>in</i> revisão da literatura. | 17 | Omisso | Grupo controle: 9 (15 ml 0,9% soro fisiológico; 4 vezes /dia). Grupo intervenção: 8 (2 g de glutamina em 15 ml de solução salina; 4 vezes /dia). | Avaliar o efeito preventivo e terapêutica da MO induzida por RT da glutamina. | No Grupo de intervenção, nenhum dos pacientes desenvolveu grau severo de MO. No grupo controle a MO esteve presente em 88,9%, sendo que 66,7% eram de grau 3. A glutamina preveniu o aparecimento da MO e reduziu significativamente a sua severidade e duração. |



Aumento da dor da mucosite

Figura 1 - Abordagem por etapas para controlo da dor por MO induzida por RT
 Palmela&Salvado (2010), Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos.