

Mucosite oral induzida por radiação: uso de fatores de crescimento e de laser

Radiation-induced oral mucositis: the use of growth factors and laser

Francisco Lopes da SILVA JÚNIOR¹
Manuel Antonio GORDÓN-NÚÑEZ²
Hébel Cavalcanti GALVÃO¹
Edja Maria Melo de Brito COSTA³

RESUMO

Dosagens de radiação em torno de 50 a 70 Gy são consideradas de risco para o desenvolvimento de mucosite oral. Foi realizado um levantamento da literatura relacionada com a mucosite oral induzida por radiação em humanos na base de dados MEDLINE, tendo como critério inicial a seleção de artigos completos publicados em inglês de 1995 a 2005. Foram identificados 40 trabalhos relevantes, dos quais apenas 17 apresentavam evidências científicas sobre o uso local de fatores de crescimento e do laser de baixa potência como modalidades terapêuticas para a mucosite oral. A maioria dos autores considerava o sistema de gradação em escores preconizado pela Organização Mundial da Saúde como o mais adequado para a classificação do grau de evolução desta complicação oral. Observou-se, a partir da análise realizada, que o uso local de fatores de crescimento e do laser de baixa potência pode reduzir a severidade da mucosite oral induzida por radiação, favorecendo a proliferação celular e, conseqüentemente, a indução do reparo da mucosa e contribuindo para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. **Termos de indexação:** Estomatite. Radiação. Radioterapia. Terapia a laser de baixa intensidade.

ABSTRACT

Radiation doses of 50 to 70 Gy may cause oral mucositis. The MEDLINE database was searched for full articles published in English from 1995 to 2005 on radiation-induced oral mucositis in humans. Forty relevant articles were found and of these, only 17 presented scientific evidence of the use of growth factors and low-power laser administered locally as treatment options for oral mucositis. Most authors considered the World Health Organization's grading system the most appropriate for classifying the grade of this oral complication. Review of these articles revealed that growth factors and low-power laser used locally can reduce the severity of radiation-induced oral mucositis, stimulating cell proliferation and consequently, promote healing. This helps to better the quality of life of these patients.

Indexing terms: Stomatitis. Radiotherapy. Radiation. Laser therapy low-level.

INTRODUÇÃO

A mucosite oral é definida como uma inflamação da mucosa, caracterizada pela presença de eritema e/ou ulceração¹ e considerada a complicação oral mais frequente em pacientes sob quimioterapia e/ou radioterapia². A radioterapia consiste na aplicação de radiações ionizantes com a finalidade de exterminar as células neoplásicas e reduzir ou promover o desaparecimento da neoplasia através da morte celular mitótica e intermitótica, ou seja, na rápida quebra das moléculas dos componentes citoplasmáticos e na lenta e progressiva quebra do material genético celular³.

Dosagens de radiação em torno de 50 a 70 Gy são consideradas de risco para o desenvolvimento de mucosite oral. Geralmente as lesões bucais induzidas por radiação representam

o resultado do efeito direto da radiação sobre suas estruturas, observado clínica e laboratorialmente por alterações em vasos sanguíneos, glândulas salivares, epitélios, músculos, dentes e ossos⁴⁻⁵. A ocorrência e a gravidade das lesões dependem do tipo de radiação ionizante, da dosagem destas e do volume tecidual irradiado. Além disso, exerce papel importante a alta proliferação celular e/ou a presença de trauma local⁶.

Os efeitos diretos ou indiretos da radioterapia sobre as células basais do epitélio oral prejudicam sua replicação, levando à atrofia epitelial, ao comprometimento da vascularização e à presença de infiltrado inflamatório, tornando a mucosa mais susceptível a sofrer danos e menos apta ao reparo^{5,7-8}.

A mucosite oral é um processo com fisiopatogenia complexa que se desenvolve em cinco fases interdependentes quais sejam em consequência de uma série de ações

¹ Universidade Potiguar, Escola da Saúde, Curso de Odontologia. Natal, RN, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Odontologia. Caixa Postal 1524, Campus Universitário, 59056-000, Lagoa Nova, Natal, RS, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: MA GORDÓN-NÚÑEZ. E-mail: <gordonnunez28@yahoo.com>.

³ Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Odontologia. Campina Grande, PB, Brasil.

mediadas por citocinas, pelos efeitos diretos dos agentes antineoplásicos no epitélio, a microbiota oral e o *status* imunológico do paciente⁸⁻⁹. Além de ser uma das complicações mais frequentes em pacientes submetidos à radioterapia, a mucosite oral é considerada uma das principais causas de dor oral nesses pacientes, a qual pode atingir níveis significativos, comprometer a nutrição e a qualidade de vida, promovendo infecções e, por vezes, levando a modificação ou interrupção dos protocolos de tratamento antineoplásico^{2,10}.

Em razão da falta de um sistema adequado para medir e quantificar as mudanças ocorridas na mucosa oral ter sido o maior obstáculo na avaliação da severidade da mucosite oral, faz-se necessário adotar critérios padronizados, não só com fins clínicos, mas também para a pesquisa do grau de toxicidade dos distintos regimes terapêuticos que levam à instalação desta complicação estomatológica.

Na literatura é constatada uma ampla gama de modalidades terapêuticas que objetivam prevenir, minimizar e/ou curar a mucosite oral, que vão desde simples enxaguatórios até a utilização de modalidades mais elaboradas como os fatores de crescimento e laser de baixa potência^{3,11-14}. Neste estudo os autores propõem-se a apresentar uma revisão em que foram buscadas evidências científicas para avaliar os principais sistemas de classificação do grau de evolução da mucosite oral como também o uso local de fatores de crescimento e de laser de baixa potência como modalidades terapêuticas para prevenir e tratar esta complicação estomatológica.

MÉTODOS

Foi realizado um levantamento da literatura relacionada à mucosite oral induzida por radiação em humanos na base de dados MEDLINE, tendo como critério inicial a seleção de artigos completos publicados entre 1995 e 2005. Foram avaliadas todas as publicações potencialmente relevantes (artigos na íntegra) e selecionados apenas os artigos que atenderam aos seguintes critérios de inclusão: trabalhos realizados em humanos, publicados na língua inglesa, abordando informações atualizadas sobre a patogenia da mucosite oral, metodologias de avaliação e classificação do grau de evolução, uso de fatores de crescimento na forma de colutórios orais e do laser de baixa potência como modalidades de tratamento para mucosite oral induzida por radiação.

As seguintes palavras-chave e sua combinação foram utilizadas para realizar a pesquisa dos artigos na base de dados do MEDLINE: *mucositis, oral, laser, low-level laser, radiotherapy, humans, oral mucosa, radiation, oral lesions*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento antineoplásico, incluindo-se a radioterapia, tem a capacidade de induzir danos às células do epitélio da mucosa oral e às estruturas glandulares salivares, comprometendo as suas funções e, conseqüentemente, promovendo alterações quantitativas e qualitativas, o que pode resultar em uma mucosa frágil e um fluxo salivar reduzido¹⁵. Estas alterações manifestam-se, geralmente, como mucosite oral, a principal complicação estomatológica mais comum em pacientes com câncer^{1,2,6}.

No período de análise bibliográfica desta pesquisa (1995-2005), utilizando as palavras-chave *mucositis, oral, laser, low-level laser, radiotherapy, humans, oral mucosa, radiation, oral lesions*, foram identificados 40 trabalhos relevantes, dos quais, apenas 17 apresentavam evidências científicas sobre o uso local de fatores de crescimento e do laser de baixa potência como modalidades terapêuticas para a mucosite oral induzida por radiação.

Entre os estudos analisados observou-se que a maioria dos autores concorda que a mucosite oral constitui uma das principais complicações estomatológicas em pacientes sob radioterapia, concordando também com a descrição clínica desta, como lesões geralmente caracterizadas pela presença de ulceração, que iniciam como áreas eritematosas, as quais evoluem para a formação de edema e ulceração^{6,16}. O epitélio não reage da mesma forma em todos os locais da mucosa oral frente às agressões da radiação, sendo assim, a mucosite oral é mais frequente e severa em áreas não ceratinizadas da mucosa oral, porém também com ocorrência em regiões ceratinizadas como a gengiva inserida, língua e palato duro⁵.

Não existe consenso em relação ao primeiro sinal de ocorrência da mucosite oral, ora descreve-se iniciando como uma área branca da mucosa oral, a qual pode ser o resultado da hiperqueratinização, seguido pela presença de eritema⁶. Por outro lado, também se relata que o eritema representaria o primeiro sinal do processo¹⁷. Essas alterações iniciais podem ocorrer no final da primeira semana de um protocolo de radioterapia convencional de sete semanas com doses diárias de 2 Gy, cinco vezes por semana⁵.

Verificou-se que o escore mais recomendado dentre os vários sistemas de gradação para medir a severidade da mucosite oral é o preconizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), porém a maioria dos autores salienta a necessidade de unificar critérios de avaliação para facilitar a padronização de parâmetros na utilização de um determinado escore para mucosite oral. Observou-se que muitos sistemas de gradação utilizam parâmetros clínicos e informações fornecidas pelo paciente, o que os torna pouco aplicáveis, pois dependem de informações subjetivas. A adoção de um sistema de gradação universalmente aceito representaria uma ferramenta adequada para prevenir e

tratar as lesões de mucosite oral e facilitaria a execução e comparação dos resultados obtidos nas diferentes pesquisas.

A OMS definiu a gradação da mucosite oral de acordo com a severidade da mesma, estabelecendo um escore baseado em dados clínicos, constituído por cinco graus (0 a 4), onde o grau zero é utilizado para designar a mucosa com aspecto normal, o grau 1 é atribuído à presença de eritema e ardor, o grau 2 representa a ocorrência de eritema, úlceras pouco extensas e capacidade do paciente para ingerir alimentos sólidos, o grau 3 caracteriza a presença de úlceras pouco extensas e capacidade de ingerir apenas alimentos líquidos, finalmente o grau 4 categoriza a presença de úlceras extensas e impossibilidade de deglutição.

Foi observado que os trabalhos de Sonis et al.⁸ e Sonis⁹ apontam que a mucosite oral é um processo fisiopatogenicamente complexo, envolvendo várias fases, as quais podem ocorrer simultaneamente e recorrer ciclicamente no paciente. Segundo essa concepção tem-se uma idéia mais racional da patobiologia fundamental do processo de mucosite oral e dos componentes alvos desse processo patológico⁹.

Logo depois de aplicada à radioterapia ocorreria a fase inflamatória / vascular caracterizada pela liberação de citocinas tais como o TNF- α , IL-1 e por vezes IL-6 nos tecidos conjuntivo e epitelial, as quais provocariam os danos teciduais iniciais da mucosite oral, tais como o aumento da vascularização promovido pela A IL-1. Nesta fase também ocorre um aumento da celularidade na submucosa. A seguinte fase é a epitelial, que ocorre por volta dos 4 a 5 dias após o início da terapia, a radiação altera o processo de divisão das células basais, prejudicando a renovação epitelial e, conseqüentemente, levando a atrofia e ulceração, as quais podem ser agravadas pela presença de trauma e por uma maior produção local de citocinas.

A fase ulcerativa / bacteriana é a mais complexa e sintomática, ocorre por volta da primeira semana de iniciada a terapia, e geralmente associada a uma marcante neutropenia, podendo haver erosões na mucosa, as quais geralmente apresentam-se recobertas por uma pseudomembrana fibrinosa. Nesta fase podem, também, ocorrer infecções secundárias das lesões por uma microbiota mista, que através de suas endotoxinas, estimulam uma maior liberação de citocinas pelas células mononucleares no tecido conjuntivo. Isto, somado à produção de óxido nítrico, podem tornar o quadro de mucosite mais severo. Finalmente, ocorre a fase de reparo, que consiste na renovação da proliferação e diferenciação celular, regularização da contagem das células brancas do sangue periférico e restabelecimento da microbiota oral normal.

Na instalação e evolução da mucosite oral tem-se a participação direta e indireta dos agentes terapêuticos antineoplásicos sobre as células da camada basal do epitélio, bem como a participação de diferentes mediadores inflamatórios e produtos bacterianos. Daí o fato que as modalidades terapêuticas sejam idealizadas levando em consideração a fisiopatogenia desta complicação estomatológica, uma vez que, o tratamento para mucosite oral induzida por radiação não necessariamente seria semelhante ao da induzida por quimioterapia, devido a que muitas modalidades terapêuticas preconizadas para prevenir ou minimizar a gravidade das lesões induzidas por drogas antineoplásicas não têm mostrado eficácia para tratar a mucosite oral associada à radiação¹⁸.

Foi constatado que alguns estudos mostraram evidência científica do uso local de fatores de crescimento como modalidade terapêutica^{1,3,7,11,16,19}, sendo estes estudos a favor da utilização destas substâncias para reduzir a severidade da mucosite oral induzida por radiação, porém é salientado que o alto custo das mesmas pode tornar inviável seu uso clínico. Os fatores de crescimento constituem uma família de citocinas associadas ao desenvolvimento e maturação de células do sistema imunológico e à modulação de sua resposta funcional, bem como participam na manutenção da homeostase imunológica. Sugere-se que glicoproteínas como o fator de estimulador de colônias de macrófagos (GM-CSF) tem benefícios clínicos, reduzindo a duração da mucosite oral, estimulando as células dendríticas e prevenindo a ocorrência de infecções¹⁹.

Em relação ao laser de baixa potência, dos 17 artigos avaliados, apenas dois mostraram evidência científica da sua efetividade na redução da severidade da mucosite oral induzida por radiação. Porém, foi constatado que ainda não existem suficientes informações que apoiam o uso desta modalidade terapêutica, o que pode estar associado, segundo a literatura consultada, ao alto custo da mesma e à falta de métodos padronizados no uso deste recurso entre os avaliadores, o que tem tornado difícil sua aplicação em estudos clínicos e conseqüentemente na rotina terapêutica da mucosite oral induzida por radiação.

Constata-se ainda na literatura que a utilização, tanto dos fatores de crescimento quanto do laser de baixa potência, é sustentada pela capacidade destas modalidades terapêuticas de agir sobre as células do epitélio da mucosa oral promovendo sua proliferação e conseqüentemente reparo tecidual.

A radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço pode resultar em diversas complicações estomatológicas para o paciente, destacando-se dentre elas a mucosite oral, a qual pode exercer um significativo impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo, daí a importância de estabelecer medidas preventivas e curativas efetivas para reduzir ao mínimo os efeitos colaterais do tratamento antineoplásico à base de irradiações ionizantes.

CONCLUSÃO

Baseados na análise das informações da literatura consultada conclui-se que a mucosite oral é um processo fisiopatogenicamente complexo que envolve a concatenação de cinco fases, as quais podem ocorrer simultaneamente e recorrer ciclicamente. O entendimento destas fases pode auxiliar a preconização de medidas terapêuticas.

O escore preconizado pela OMS é o mais utilizado na literatura para classificar o grau de severidade da mucosite oral, porém se faz necessária a adoção de critérios padronizados na utilização de escores nos estudos. O uso local de fatores de crescimento e/ou do laser de baixa potência pode favorecer a proliferação celular epitelial,

promovendo o reparo da mucosa e desta forma reduzir a severidade da mucosite oral e melhorar a qualidade de vida de pacientes com câncer.

Vale salientar que estudos com metodologias padronizadas são necessários para analisar a aplicabilidade de escores de severidade da mucosite oral e da efetividade dos fatores de crescimento e do laser de baixa potência no tratamento da mucosite oral.

Colaboradores

FL SILVA JÚNIOR, MA GORDÓN-NÚÑEZ, HC GALVÃO e EMMB COSTA participaram efetivamente em todas as fases do planejamento e da execução da pesquisa, da redação e da revisão da versão final do artigo.

REFERÊNCIAS

- Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer*. 2000;89:2258-65.
- Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol*. 1999;35(5):453-70.
- Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(2):479-85.
- Nagler RM. The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the major salivary glands. *Oral Dis*. 2002;8(3):141-6.
- Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212.
- Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Oral Oncol Eur J Cancer*. 1996;32:276-92.
- Chiappelli F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005;2(4):489-94.
- Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol*. 2000;36(4):373-81.
- Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004;2(1):21-32.
- Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Oncology*. 2003;17(12):1767-79.
- Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2000;8(1):68-71.
- Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis: causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(9):853-4.
- Garden AS. Mucositis: current management and investigations. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):267-73.
- Genot MT, Klustersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol*. 2005;17:236-40.
- Chin EA. A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested management strategies. *ASD J Dent Child*. 1998;65(6):469-73.
- Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Brit J Canc*. 1998;77(10):1689-95.
- Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer*. 1999;85(10):2103-13.
- Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):213-25.
- Buchsel PC, Forgey A, Hamann SS, Grape FB I. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor: current practice and novel approaches. *Clin J Oncol Nurs*. 2002;6(4):198-205.

Recebido em: 20/9/2007

Aprovado em: 22/2/2008