

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA MUCOSITE ORAL

Manuella Emily Cavalcante Alves Albuquerque¹, Vinicius da Silva Barros¹, Fernanda Braga Peixoto², Izabel Cristina Gomes de Mendonça², Marcílio Otávio Brandão Peixoto²

¹ Graduação em Odontologia do Centro Universitário CESMAC

² Mestre e Professora do Centro Universitário CESMAC

Endereço correspondência

Manuella Emily Cavalcante Alves Albuquerque
Rua José de Alencar, 320, Farol
57051-565, Maceió, Alagoas
manuellacalbuquerque@gmail.com

Recebido em 20 de novembro (2017) | Aceito em 10 de dezembro (2017)

RESUMO

A Mucosite Oral (MO) é uma das principais reações adversas decorrentes da radioterapia e/ou quimioterapia durante o tratamento de pacientes com câncer. De acordo com o sistema de graduação da Organização Mundial de Saúde (OMS), a MO pode ser classificada em cinco graus diversos: grau 0 - indica ausência da doença; grau I - presença de úlcera indolor, eritema ou sensibilidade leve; grau II - presença de eritema doloroso, edema ou úlceras que não interferem na habilidade do paciente em alimentar-se; grau III - existência de úlceras que interferem na capacidade do paciente em ingerir alimentos sólidos; e grau IV - sintomas tão severos que o paciente requer suporte enteral ou parenteral. Diante dessa gravidade, o presente trabalho objetivou apresentar, através de uma revisão de literatura, opções terapêuticas, desde as convencionais até os produtos naturais, disponíveis atualmente para a prevenção e o tratamento da MO. Com esse fim, foram realizadas buscas nas bases eletrônicas SciElo, PubMed, MedLine e Lilacs. Dessa forma, verificou-se que os tratamentos convencionais com anestésicos tópicos, opióides sistêmicos, reforço à higiene bucal, aplicação de terapias com laser e/ou com crioterapia, além do uso de produtos de origem natural como a Própolis, o Aloe Vera e a Camomila são eficientes para minimizar essas lesões, devendo o Cirurgião-dentista ter o conhecimento necessário e estar preparado para diagnosticar e tratar os efeitos adversos e colaterais resultantes do tratamento antineoplásico.

Palavras-chave: Odontologia; Mucosite; Radioterapia; Quimioterapia

ABSTRACT

The Oral Mucositis (OM) is one of the main adverse reactions from radiotherapy and / or chemotherapy during

the treatment of cancer patients. According to the World Health Organization (WHO) graduation system, the OM can be classified into five different degrees: grade 0 - indicates absence of disease; grade I - presence of painless ulcer, erythema or mild sensitivity; grade II - presence of painful erythema, edema or ulcers that do not interfere with the patient's ability to eat; grade III - existence of ulcers that interfere with the patient's ability to ingest solid foods; and grade IV - symptoms so severe that the patient requires enteral or parenteral support. In view of this severity, this work aimed to present, through a review of the literature, therapeutic options, from conventional to natural products, currently available for the prevention and treatment of MO. To this end, we searched the electronic databases SciElo, PubMed, MedLine and Lilacs. Thus, it was concluded that conventional treatments with topical anesthetics, systemic opioids, strengthening of oral hygiene, application of laser therapy and / or cryotherapy, and the use of products of natural origin such as Propolis, Aloe Vera and Chamomile are effective in minimizing these lesions, and the dentist should have the necessary knowledge and be prepared to diagnose and treat the adverse and side effects resulting from the antineoplastic treatment.

Keywords: Dentistry; Mucositis; Radiotherapy; Chemotherapy.

1. INTRODUÇÃO

A Mucosite Oral (MO) é uma das principais reações adversas decorrentes da radioterapia e/ou quimioterapia durante o tratamento de pacientes com câncer. Trata-se de uma manifestação inflamatória aguda proveniente da agressão física e/ou química do tratamento antineoplásico às células dos tecidos epiteliais e subepiteliais da mucosa oral, dividindo-se nas fases de iniciação, sinalização, amplificação, ulceração com in-

flamação e cicatrização [1,2,3,4,5].

Estima-se a ocorrência de 40% de MO em pacientes submetidos à quimioterapia. Essa estimativa aumenta para mais de 90% quando são avaliados menores de 12 anos de idade, sujeitos à essa modalidade de tratamento [3]. Para aqueles que realizam radioterapia na região de cabeça e pescoço a expectativa para que ocorra esse tipo de reação inflamatória é superior à 80% dos casos [4,6,7].

Na maioria dos casos de MO verifica-se sangramento espontâneo, dor, ardência e significativo desconforto, os quais podem aumentar durante a alimentação ou higiene oral. Casos com sintomatologia extrema podem levar à interrupção do tratamento oncológico, interferindo, assim, no controle clínico, sobrevida e qualidade de vida do portador de condição neoplásica [3,7].

Diversos tipos de tratamento têm sido estudados em relação à prevenção e ao tratamento da MO visando, principalmente, o abrandamento da sintomatologia dolorosa. Nesse sentido, sugere-se desde o uso de anestésicos tópicos até o uso de opióides sistêmicos, passando pelo reforço à higiene bucal, pela aplicação de terapias com laser e/ou com crioterapia, além do uso de produtos de origem natural, uma fonte promissora de substâncias, inclusive em decorrência da possibilidade de ação antimicrobiana [4,8]. Desses produtos naturais destacam-se a Própolis, o Aloe Vera e a Camomila [4,8,9,10,11].

Este trabalho objetivou apresentar uma revisão de literatura com opções terapêuticas, desde as convencionais até os produtos naturais, úteis para a prevenção e tratamento da MO disponíveis atualmente.

2. Revisão de Literatura

O surgimento, a intensidade e a duração dos episódios de MO estão diretamente relacionados ao nível de higiene oral, idade, estado clínico geral, exposição ao álcool e tabaco, uso de próteses dentárias mal adaptadas, consumo de alimentos ácidos ou condimentados, estadiamento clínico da neoplasia e presença de comorbidades [2,3,5].

De acordo com o sistema de graduação da Organização Mundial de Saúde (OMS), a MO pode ser classificada em cinco graus diversos: grau 0 - indica ausência

da doença; grau I - presença de úlcera indolor, eritema ou discreta sensibilidade; grau II - presença de eritema doloroso, edema ou úlceras que não interferem na deglutição do paciente; grau III - existência de úlceras que interferem na capacidade do paciente em ingerir alimentos sólidos; e grau IV - sintomas tão severos que o paciente requer suporte enteral ou parenteral [5,6,12].

Segundo Sonis et al. (2004), a MO é descrita como um processo biológico complexo, que pode ser dividido em cinco fases sequenciais caracterizadas como iniciação, sinalização, amplificação, ulceração com inflamação e cicatrização. Na fase de iniciação, sinais e sintomas comuns à MO ainda são despercebidos. O fator desencadeador (químico e/ou radioterapia) inicia o processo a partir da lesão direta sobre o material genético celular. A agressão é maior em células com alta taxa de multiplicação, por isso, células da camada basal do epitélio tendem a ser mais afetadas [6,8,9,13].

As fases de sinalização e amplificação são consequentes. A lesão ao metabolismo celular iniciado predispõe o surgimento de subprodutos metabólicos tóxicos (enzimas proteolíticas e espécies reativas do oxigênio) capazes de estimular apoptose celular e a produção exacerbada de citocinas inflamatórias, aumentando ainda mais a injúria celular [6,8,9,13].

A fase de ulceração com inflamação é caracterizada pela perda da integridade da mucosa, resultando toda a sintomatologia da MO. Nesta fase há risco para ocorrência de infecções oportunistas em virtude do acesso de bactérias, fungos ou vírus a tecidos mais profundos [6,9,13] o que aumenta, conseqüentemente, as chances de infecções sistêmicas pronunciadas e até choque séptico, representando a forma mais pronunciada da patologia [3,4,8]. Por fim, na cicatrização observa-se proliferação, diferenciação e migração das células epiteliais, ocasionando a restabelecimento da integridade da mucosa [8,14].

Em pacientes submetidos à quimioterapia, a MO dura geralmente uma semana, com resolução em até 21 dias após a administração do ciclo terapêutico. As lesões orais ocorrem principalmente nas mucosas não queratinizadas do ventre de língua, do assoalho de boca, do palato mole e na mucosa jugal [4,6,12].

Na MO induzida pela radioterapia a inflamação permanece por, no mínimo, duas semanas após o término do tratamento radioterápico, e pode atingir tanto a mucosa queratinizada quanto a não queratinizada [6,8].

Independente da severidade da MO, a higienização oral antes, durante e depois do tratamento químico ou radioterápico é imprescindível para sua prevenção, por reduzir a influência da microbiota bacteriana, a sintomatologia dolorosa e os sangramentos relacionados à terapia antineoplásica [2,7,14].

O tratamento da MO é, principalmente, sintomático e dependerá do grau de severidade da lesão. A conduta recomendada pelo OMS é desde a utilização de analgésicos tópicos até o uso de opióides, com isso espera-se um maior controle dos sinais e sintomas da doença, contribuindo na melhoria da qualidade de vida do paciente e, conseqüentemente, na reparação da mucosa oral [5,7].

A anestesia tópica minimiza a dor temporariamente, em casos de MO de pouca gravidade (graus I e II), sendo assim, importante para a redução do desconforto causado por essa patologia, e com mínimas conseqüências sistêmicas. Os agentes mais utilizados são a lidocaína e a benzocaína [8].

Os analgésicos de uso interno são quase sempre administrados. A associação com opióides dependerá da escala de dor ou grau de MO em que o paciente se encontra. Como exemplo, têm-se o Cloridrato de Tramadol, do grupo dos opiáceos, que inibe a recaptção da serotonina e dopamina, sendo utilizado para casos de MO graus III e IV [8].

A utilização do laser de baixa intensidade tem demonstrado sucesso em muitos casos, devido às suas ações estimulantes da atividade celular, da liberação de fatores de crescimento por macrófagos, da proliferação de queratinócitos e angiogênese. Tais efeitos podem acelerar o processo de cicatrização de lesões devido, em parte, à redução na duração da inflamação de origem aguda, resultando em uma reparação tecidual mais acelerada [5,8,14,15,16]. De acordo com Bensadoun et al., o uso diário do laser de baixa intensidade He-Ne (632,8nm, 60mW, 2J/cm²), antes de cada sessão de radioterapia, durante sete semanas, é uma técnica simples e não-traumática para a prevenção e o tratamento da MO de várias origens, melhorando a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento oncológico.

A crioterapia é caracterizada pela aplicação de gelo na cavidade oral ou pela realização de bochechos com água gelada durante a administração de fármacos quimioterápicos, apresentando-se, principalmente, como um tratamento profilático da MO. A diminuição da temperatura da mucosa oral ocasiona vasoconstrição e por conseqüente, a atenuação da circulação do fármaco, im-

pedindo que o agente quimioterápico chegue aos tecidos bucais em quantidades elevadas, proporcionando menor toxicidade local e mínimo dano à mucosa. Além disso, os benefícios deste tipo de tratamento devem se a redução do metabolismo basal causada pelo frio empregue às células epiteliais da [18].

É indicada durante a administração de agentes quimioterápicos que possuem tempo de meia-vida curta tais como o melfalano, fludarabina e principalmente, o 5-fluoruracil (5-FLU), neste último, reduzindo a incidência de MO em até 50%. Estudos relatam que, iniciar a crioterapia cinco minutos antes da administração em bolus do 5-FLU, mantendo seu uso por até 30 minutos após o término da infusão do medicamento ameniza os danos causados pelo quimioterápico. Essa modalidade de tratamento também é útil na fase inflamatória da MO já instalada, antes do surgimento das ulcerações [18].

Quando o tratamento convencional não corresponde da maneira esperada, uma alternativa eficaz é a utilização da medicina natural, uma fonte promissora de substâncias, inclusive em decorrência da possibilidade de ação antimicrobiana [4,8]. Dessa medicina natural o uso da Própolis, do Aloe Vera e da Camomila são opções terapêuticas.

A Própolis é uma substância natural alternativa disponível no mercado farmacêutico. É uma resina complexa, não tóxica, coletada por abelhas de brotos de árvores, flores e exsudato de plantas, possuindo propriedades antibacterianas, antifúngicas, antivirais, anti-inflamatórias e cicatrizantes, entre outras [19].

As preparações à base de Própolis têm sido testadas na Odontologia. Akhavan-Karbassi et al. [20] desenvolveram e examinaram a ação de uma solução à base de Própolis na MO induzida por quimioterapia e constataram uma melhora significativa dos sintomas da doença no grupo de pacientes tratados com Própolis, dos quais 65% apresentaram remissão da doença ao final do 7º dia de tratamento. Nenhum evento adverso significativo foi relatado.

Em um estudo realizado por Ahn et al. (2007) pacientes com feridas pós-operatórias localizadas na mucosa oral foram separados em dois grupos, sendo um deles tratado com gel contendo 3% de Própolis Verde e o outro com gel sem Própolis. Ambos receberam instruções de higiene idênticas e apresentaram melhora, porém, no grupo da Própolis os resultados dos exames microbiológicos foram significativamente satisfatórios, demonstrando a eliminação de microorganismos

patógenos e oportunistas sem influência nociva sobre a microflora do ecossistema oral.

Outro estudo avaliou o uso de gel de própolis mucoadesivo a 5% em 24 adultos com câncer que seriam submetidos à tratamento radioterápico. Os pacientes utilizaram o gel, três vezes ao dia, um dia antes do início da radioterapia e durante duas semanas após a conclusão do tratamento. Ao final da pesquisa, 20 pacientes não desenvolveram MO, dois desenvolveram a doença em grau I e outros dois em grau II. Este resultado indica que a Própolis pode reduzir os sintomas MO e prevenir a ocorrência dessas lesões [14,19].

O Aloe Vera possui inúmeras vitaminas e minerais, enzimas, aminoácidos, açúcares naturais e agentes que podem ter atividades anti-inflamatória e antimicrobiana. É indicado para o tratamento de queimaduras de primeiro e segundo grau, além possuir ação cicatrizante, estando disponível no mercado farmacêutico nas formas de gel hidrofílico e pomada, aplicadas de uma a três vezes por dia na área afetada [22,23].

Estudos demonstram seu emprego bem sucedido no manejo de lesões orais como MO induzida por radiação, síndrome da boca ardente, úlceras recorrentes, entre outras [24]. Segundo Ahmadi (2012), o Aloe Vera pode não só prevenir a MO, como também reduzir a candidíase oral devido às suas propriedades antifúngicas e imunomoduladoras. Outro estudo avaliou o uso do suco de Aloe Vera no tratamento da MO e trouxe em seus resultados dados demonstrando que a incidência da lesão em estágio severo (grau IV) foi menor em indivíduos que fizeram o uso de tal suco [23].

A camomila é uma das plantas medicinais mais utilizadas no mundo por suas propriedades antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória em afecções da cavidade oral, as quais possibilitam seu uso em estudos de prevenção e controle de sequelas em pacientes sob tratamento radioterápico na região de cabeça e pescoço [10,22].

Além disso, apresenta atividade antiespasmódica, ansiolítica e sedativa, sendo administrada, principalmente, sob a forma de infuso. Em casos de lesões orais, sugere-se a realização de bochechos ou gargarejos com 150 ml de chá de camomila de três a quatro vezes por dia, sendo o tempo de utilização e a evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor [22].

Nos casos de MO, seu uso de forma terapêutica produz alívio imediato dos sintomas, a passo que, seu

emprego de maneira preventiva, ou seja, antes da sessão de radioterapia, reduz os casos clinicamente significativos [10].

Resultados obtidos em um estudo realizado por Mazokopakis et al. demonstram que na MO induzida por altas doses do agente quimioterápico Metotrexato, a utilização diária de chá de camomila como enxaguatório bucal reverte a MO grau III após 13 dias, havendo completa cura após 4 semanas.

A importância da prevenção da MO e de seu agravamento é inquestionável. Assim, demonstra-se a importância da avaliação odontológica prévia ao tratamento do câncer na redução da severidade dessas lesões, com impacto considerável na qualidade de vida do paciente, aliviando os sintomas e evitando outras complicações [7,8].

3. Considerações Finais

A MO pode ser uma seqüela do tratamento radio/quimioterápico que está associada a uma extensa lista de sintomas crônicos e agudos, os quais mostram um impacto negativo na qualidade de vida do paciente. A literatura consultada evidenciou que diversos estudos estão sendo feitos com objetivo de prevenir ou minimizar o grau de comprometimento dos tecidos intrabucais. Tanto os tratamentos convencionais com anestésicos tópicos, opióides sistêmicos, reforço à higiene bucal, aplicação de terapias com laser e/ou com crioterapia, além do uso de produtos de origem natural como a Própolis, o Aloe Vera e a Camomila, são eficientes para minimizar a doença. Portanto, o Cirurgião-dentista tem um importante papel na prevenção e no tratamento da MO, além disso, deve ter conhecimento necessário acerca das complicações orais provenientes da terapia antineoplásica, sendo assim, capaz de prevenir, diagnosticar e tratar seus efeitos adversos e colaterais.

REFERÊNCIAS

- [1] Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele N, Raber-Durlacher J, Donnelly P, Rubenstein EB. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. American Cancer Society, 2004.

- [2] Filho MRM, Pires MBO, Júnior HM, Bonan PRF, Lima LMC. Prevalência de mucosite oral radioinduzida em um serviço de radioterapia no norte de minas gerais. *Rev odontol bras central* ; 201019(50):10-19.
- [3] Schirmer EM, Ferrari A, Trindade LCT. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. *Rev Dor. São Paulo*, 2012 abr-jun;13(2):141-6.
- [4] Menezes AC, Rosmaninho E, Raposo B, Alencar MJS. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *Rev. Bras. Odontol., rio de janeiro*, 2014;71(1):35-38.
- [5] Marçon SPC, Lima FRG, Souza DM. Emergência médica devido agravamento da mucosite oral durante quimioterapia: relato de caso. *Rev ciên saúde*, 2016;1(1):32-36.
- [6] Volpato LER, Silva TC, Oliveira TC, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2007;73(4):33-41.
- [7] Holmes TSV, Santos MGC, Nóbrega DRM, Pereira JV, Gomes DQC, Pereira MSV. Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. *Revista Cubana de Estomatología*, 2014;51(1):71-79.
- [8] Santos PSS, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO, Porto Alegre*, 2009;57(3):339-344.
- [9] Albuquerque ILS, Camargo TC. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53(2): 195-209.
- [10] Singh MV, Dias LO, Baldini NLF, Silveira D, Zago R. Desenvolvimento farmacotécnico e avaliação da estabilidade de gel com extrato aquoso de camomila para uso bucal. *Rev. Bras. Farm.*, 2008;89(2):77-79.
- [11] Sahebamee M, Mansourian A, Hajimirzamohammad M, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A, Manifar S, Ashnagar S, Doroudgar K. Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzydamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2015;13(4):309-15.
- [12] Bonan PRF, Lopes MA, Alves, FA, Almeida OP. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Rev. Brasileira de Cancerologia*, 2005.
- [13] Ribeiro M, Ferreira M. Compostos antioxidantes como alternativas na prevenção e no tratamento da mucosite oral induzida por agentes quimioterápicos. *PUCRS*, 2016.
- [14] Pereira IF, Noronha VRAS, Naves MD, Amaral TMP, Santos VR. Neoplasias malignas em região de cabeça e pescoço: perfil dos pacientes atendidos na UFMG. *Revista Cubana de Estomatología* 2016;53(4):35-42.
- [15] Kelner N, Castro JFL. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 53(1): 29-33.
- [16] Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2013.
- [17] Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M. et al. Low energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 1999.
- [18] Júnior OR, borba AM, Júnior JG. Prevenção E Tratamento Da Mucosite Bucal: o papel fundamental do Cirurgião-Dentista – Revisão. *Rev. Clín. Pesq. Odontol., Curitiba*, 2010.
- [19] Mendonça ICG. Propolis as an adjunct to prevention and treatment of radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis. *Health Research Master, Cesmace University Center, Maceió, Alagoas, Brazil*, 2016.
- [20] Akhavan-Karbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, Sadr Abad MJ. Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*.2016;17(7):3611-3614.
- [21] Ahn MR, Kumazawa S, Usui Y, Nakamura J, Matsuka M, Zhu F, et al. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China. *Food Chem*. 2007; 101(4): 1383–1392.
- [22] BRASIL, ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública nº 111, de 11 de dezembro de 2015. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29 da Anvisa, de 21 de julho de 2015, publicada no DOU de 23 de julho de 2015, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei nº 9.782, de 1999, o art. 35 do Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008. Fica estabelecido o prazo de 90 (noventa) dias para envio de comentários e sugestões ao texto da proposta de Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. Disponível em: http://www.abifina.org.br/arquivos/download/consulta_publica_111_2015.pdf.
- [23] Miranda SS, Queiroz LR, Freitas VS. Prevenção e Tratamento das Mucosites Oraais: Uma Revisão Sistemática. *Rev. Saúde Coletiva da UEFS*, 2016.
- [24] Nair GR, Naidu GS, Jain S, Nagi R, Makkad RS, Jha A. Clinical Effectiveness of Aloe Vera in the Management of Oral Mucosal Diseases- A Systematic Review. *J Clin Diagn Res*. 2016 Aug;10(8):ZE01-7.
- [25] Ahmadi A. Potential prevention: Aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Chin J Integr Med*. 2012 Aug;18(8):635-40.
- [26] Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Fousteris AA, Kotsiris DA, Lampadakis IM and Ganotakis ES. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L.) mouthwashes in methotrexate-induced oral mucositis. *Phytomedicine*, 2005; 12(4):25-27.