

## Mucosite oral: patobiologia, prevenção e tratamento

Oral Mucositis: pathobiology, prevention and treatment

Ana Carolina Lyra de Albuquerque<sup>1</sup>  
 Maria Sueli Marques Soares<sup>2</sup>  
 Daniel Furtado Silva<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A mucosite representa a alteração bucal mais comum nos pacientes que se submetem à radioterapia de cabeça e pescoço e representa um importante fator de risco para infecções de ordem sistêmica. O mapeamento dos genes de expressão desta afecção foi feito, podendo-se identificar cinco fases da mucosite, as quais especificam características peculiares patobiológicas a cada uma delas.

**Objetivo:** Várias substâncias têm sido testadas para aliviar a sintomatologia e reduzir os quadros desta inflamação com resultados diversos, havendo necessidade de investigação mais profunda para institucionalização de protocolos apropriados.

**Método:** Foi realizada uma busca ativa pelas principais referências especializadas na área. Os autores descrevem a patobiologia da mucosite e as principais medidas terapêuticas e preventivas adotadas pela comunidade científica.

**Considerações finais:** As intervenções antimicrobianas podem reduzir a biomassa bucal, auxiliando no controle da mucosite.

**Palavras-chave:** Mucosite; Patobiologia; Tratamento.

<sup>1</sup>Universidade Federal de Campina Grande, Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas, UACB, Patos-PB, Brasil

<sup>2</sup>Pós-Graduação da Universidade Federal da Paraíba, Unidade Acadêmica de Saúde, João Pessoa-PB, Brasil

<sup>3</sup>Pós-graduação em Implantodontia do Centro Odontológico de Estudos e Pesquisas, COESP, João Pessoa-PB, Brasil

### Correspondência

Ana Carolina Lyra de Albuquerque  
 Rua Santa Cavalcante 169, Praia do Poço,  
 Cabedelo-PB. 58310-000, Brasil.  
 lina.lyra@gmail.com

### ABSTRACT

**Introduction:** Mucositis represents the more common buccal alteration in the patients who submit x-ray of head and neck and represents an important risk factor for infections of systemic order. The mapping of the genes of expression of the affection was fact, being able itself to identify five phases of the mucositis, which specify pathobiology characteristics to each one of them.

**Objective:** Some substances have been tested to sintomatology and to reduce the inflammation with diverse results, having necessity of deeper inquiry for institutionalization of appropriate protocols.

Recebido em 03/agosto/2009  
 Aprovado em 22/novembro/2010

**Method:** Active search for the main references specialized in the area was carried through. The authors describe the pathobiology of the mucositis and main measured therapeutical and the preventive ones adopted by the scientific community.

**Conclusion:** The antimicrobials interventions can reduce the buccal biomass, assisting in the control of the mucositis.

**Key words:** Mucositis; Pathobiology; Treatment.

## INTRODUÇÃO

A mucosite é uma complicação da terapia antineoplásica. Em pacientes que recebem radioterapia de cabeça e pescoço, a mucosite oral têm seu efeito potencializado, podendo significar a interrupção do tratamento, resultando impacto no controle do tumor local e sobrevida do paciente<sup>1</sup>.

Todos os pacientes, sob este tratamento, desenvolvem algum grau de mucosite oral, sendo, a severidade da mesma, influenciada por fatores do paciente e fatores do tratamento. Estima-se que aproximadamente 60% dos pacientes que recebem apenas radioterapia e que 90% dos que recebem a combinação radioterapia e quimioterapia, desenvolverão mucosite oral severa<sup>2</sup>.

Como consequência da mucosite, pode haver sintomatologia dolorosa tão intensa que opióides podem ser requeridos, e o risco de infecção com *Streptococcus viridans* é grande, e está associado com o aumento da morbidade e mortalidade<sup>3,4</sup>.

Quando saudável, a proteção contra infecção inclui a mucosa intacta, renovação celular, proteção salivar, a presença de fatores específicos do hospedeiro, além da supressão da flora patogênica pela flora indígena, e, quando da radioterapia, muitos desses mecanismos ficam comprometidos<sup>5</sup>.

Várias substâncias têm sido testadas para aliviar a sintomatologia e reduzir os quadros de mucosite, havendo necessidade de investigação mais profunda para institucionalização de protocolos apropriados.

## MÉTODO

Foi realizada uma busca ativa pelas principais referências especializadas na área. Os autores descrevem a patobiologia da mucosite e as principais medidas terapêuticas e preventivas adotadas pela comunidade científica. Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema, utilizando artigos publicados de 1978 a 2010 em periódicos indexados nas bases de dados Scielo, PubMed, Medline.

### Patobiologia da mucosite

Historicamente, a mucosite era vista como o resultado exclusivo de danos ao epitélio, onde, as células proliferantes da mucosa e tumorais seriam alvo dos antineoplásicos, conseqüentemente o epitélio basal era injuriado e observaríamos sua morte. A normal reposição da mucosa estratificada era severamente comprometida, não sendo as células repostas à mucosa, que se tornava atrofiada e seria, então, suscetível à traumas funcionais, e a mucosa era danificada até o desenvolvimento de úlceras e, com a quebra da barreira mucosa, bactérias penetrariam nos tecidos<sup>6</sup>.

O dogma da mucosite como apenas um processo epitelial foi extinto. O mapeamento dos genes de expressão da mucosite foi feito, podendo-se identificar cinco fases patológicas da mucosite: Iniciação (imediatamente após a exposição à radioterapia ou quimioterapia. A quimioterapia e a radioterapia produzem oxigênio reativo, um radical livre, que causa danos ao tecido e inicia a

casca de eventos biológicos, causando dano ao DNA das células basais do epitélio, gerando morte celular); Regulação e Geração de mensagem (há a transcrição de fatores como NF-KB, o qual é ativado, e transcreve fatores que regulam genes que controlam a síntese de proteínas biologicamente ativas, as citocinas, as quais são encontradas aumentadas no sistema circulatório dos pacientes. Sua ativação ocorre no epitélio, paredes dos vasos e tecido conjuntivo mucoso. Estas citocinas, especificamente, tem como alvo o epitélio, endotélio e tecido conjuntivo, produzindo injúrias. Nesta fase, outros tipos de moléculas podem ser produzidas como enzimas que causam a apoptose, tendo como conseqüência uma mucosa delgada, eritematosa e dolorida); Amplificação e Sinalização (não somente os mediadores da fase dois afetam a mucosa, mas muitos deles simultaneamente, feedback, resultando nesta terceira fase a amplificação do processo, como por exemplo o TNF- $\alpha$ , o qual é um excelente ativador de NF-KB, que gera mais mudanças pró-inflamatórias); Ulceração (as fases anteriores culminam na ulceração, ponto clínico crítico da mucosite, com exposição de terminações nervosas, colonização da superfície por microrganismos, os quais desprendem produtos, toxinas, estimulando células inflamatórias, gerando quantidade adicional de citocina); Cicatrização (eventualmente a cura ocorre, onde moléculas se soltam da matriz extracelular do epitélio contínuo da úlcera, gerando divisão, migração e diferenciação celular em uma mucosa saudável)<sup>6,7,8,9</sup>.

Os pacientes são encorajados a manter um alto grau de higiene oral e usar enxaguatórios. A mucosite, clinicamente, envolve quatro fases: uma inflamatória, uma epitelial, uma ulcerativa/bacteriana e outra de cicatrização. Neste modelo os microrganismos são envolvidos na iniciação da mucosite oral, intensificando a inflamação e exarcebando a ulceração. Logo, as intervenções antimicrobianas podem reduzir a biomassa bucal ajudando a controlar a cascata de eventos que culminam na ulceração<sup>10</sup>.

Já em 1978, observava-se que 23% dos pacientes com mucosite, apresentavam bacteremias da cavidade oral devido à mucosite<sup>11</sup>.

Muitas pesquisas relacionam a persistência e evolução da mucosite com a presença de microrganismos específicos: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivaris*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus viridans*, *Porphyromonas sp.*, *Lactobacillus sp.*<sup>12,13,14,15</sup>.

Produção de citocinas, como TNF, IL-6 e IL-1 são ativadas, uma vez que os lipopolissacarídeos microbianos são transportados através das células epiteliais para interagir com macrófagos. Inflamação local e os efeitos das citocinas induzem mudanças na permeabilidade vascular, recrutando novas células inflamatórias e acumulação de produtos tóxicos. Logo, a minimização deste processo, com a erradicação dos principais microrganismos geradores deste, diminuiria o grau da mucosite, ou até mesmo a preveniria<sup>16</sup>.

### Prevenção e tratamento da Mucosite

Diversos estudos vêm sendo realizados com a finalidade de verificar qual o método mais eficaz na prevenção e tratamento da mucosite. A maioria dos mesmos pesquisam métodos antimicrobianos, como antibióticos, antimicóticos e fitoterápicos, além da laserterapia.

Os bochechos com Gluconato de Clorexidina 0,12%, até pouco tempo, eram a forma preventiva e terapêutica mais utilizados, a Clorexidina atuaria na desorganização geral da membrana celular e inibição específica de enzimas da membrana. Ela inibiria a incorporação de glicose pelos *Streptococcus mutans* e seu metabolismo para ácido láctico, e reduziria a atividade proteolítica do *Porphyromonas gingivalis*. Embora seja um excelente antimicrobiano, devido a seus efeitos colaterais, não é recomendado seu uso prolongado. Daí a necessidade de serem desenvolvidas substâncias tão efetivas quanto, mas sem os seus efeitos colaterais. Dentre os efeitos adversos pode-se citar a coloração dos dentes, descamação reversível da mucosa, alterações do paladar e aumento dos depósitos calcificados supragengivais<sup>17-19</sup>.

Atualmente tem se dado evidência à utilização de solução salina à 0,9%, a qual não é irritante da mucosa e tem a característica de não modificar o pH da saliva, além de ter um ótimo custo benefício<sup>20</sup>.

Na literatura, observa-se pesquisas sobre a utilização da solução PTA (Polimixina, Tobramicina e Anfotericina), que, tem demonstrado uma significativa redução no período de duração da mucosite, com diminuição da disfagia e perda de peso pelo paciente, mas também podemos encontrar alguns estudos que não a diferenciam do grupo placebo<sup>19,21</sup>.

O Peróxido de hidrogênio, ainda é utilizado, em algumas instituições, como protocolo, porém causa irritação e modifica a flora normal da cavidade oral<sup>22</sup>.

A suspensão de Sucralfato, têm demonstrado ótimos resultados, pois ele reduz a severidade e duração da mucosite, segundo alguns estudos<sup>23,24</sup>.

Combinações de antibióticos com antifúngicos como a Ofloxacina, Miconazol, Tetracaina, Guaiazulene com a Triacetina ou a Tetraciclina, Nistatina, Hidrocortisona com a Difenidramina também vem sendo estudados observando-se seletiva eliminação de fungos e bacilos gram-negativos, com diminuição da presença de endotoxinas<sup>25,26</sup>.

O laser de baixa potência vem sendo avaliado e tem mostrado efetividade pela capacidade de promover a reepitelização, devido a suas propriedades anti-inflamatórias<sup>27,28</sup>.

Fitoterápicos tem sido investigados, como é o caso do gel de *Aloe vera*, a qual não obteve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo e o colutório do óleo essencial de *Leptospermum scoparium* e o da *Kunzea ericoides*, com efeito satisfatório<sup>29,30</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mucosite oral é uma consequência do tratamento radioterápico que está associada a uma sintomatologia específica, mostrando um aumento da morbidade e mortalidade de pacientes.

Atualmente, ela é vista como um fenômeno não somente do resultado exclusivo de danos ao epitélio, mas como uma afecção muito mais complexa, relacionada a genes de expressão.

No que se refere à prevenção e tratamento os principais agentes estudados e que são utilizados como protocolo são o Gluconato de clorexidina 0,12%, combinação de antifúngicos e antibióticos, Sucralfato, fitoterápicos e Laser de baixa potência.

Com este trabalho, pôde-se observar que, as intervenções antimicrobianas podem reduzir a biomassa bucal ajudando a controlar a cascata de eventos que dão origem à mucosite. Existem várias medidas propostas em estudos para prevenir e tratar esta afecção, com protocolos obtidos através de estudos randomizados, havendo a necessidade

de uma reflexão crítica, para que se verifique e avalie a confiabilidade metodológica e científica dos mesmos para que possamos escolher a melhor terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. McGettigan S, Stricker C T, Managing mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. *Community Oncology*. 2006; 3(10):652-656.
2. Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al. Placebo controlled randomized trial of infusion fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2648–2653.
3. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 273–76.
4. Plevova P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999; 35: 453–70.
5. van Saene HK, Martin MV. Do microorganisms play a role in irradiation mucositis? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 861–63.
6. Sonis ST. *Seminars in Oncology Nursing*, 2004; 20(1):11-15.
7. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998;34:39-43.
8. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol* 2000;36:373-381.
9. Sonis ST, Scherer J, Phelan S, et al. The gene expression sequence of radiated mucosa in an animal mucositis model. *Cell Prolif* 2002;35(suppl 1):93-102.
10. Donnelly JP et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis *Infectious Diseases*. 2003; 3 :405-412
11. Schimpff SC, Gaya H, Klastersky J, Tattersall MH, Zinner SH. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. The EORTC international antimicrobial therapy project group. *J Infect Dis* 1978; 137: 14–29.

12. Lucas VS, Beighton D, Roberts GJ, Challacombe SJ. Changes in the oral streptococcal flora of children undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *J Infect* 1997;35:135-41.
13. O'Sullivan EA, Duggal MS, Bailey CC, Curzon MEJ, Hart P. Changes in the oral microflora during cytotoxic chemotherapy in children being treated for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:161-8.
14. Sixou J-L, De Medeiros-Batista O, Gandemer V, Bonnaure- Mallet M. The effect of chemotherapy on the supragingival plaque of pediatric cancer patients. *Oral Oncol* 1998;34:476-83.
15. Yamanaka A, Saeki Y, Seki T, Kato T, Okuda K. Adsorption of oral bacteria to porous type calcium carbonate. *Bull Tokyo Dent Coll* 2000;41:123-6.
16. Svanborg C, Godaly G, Hedlund M. Cytokine responses during mucosal infections: role in disease pathogenesis and host defence. *Curr Opin Microbiol* 1999; 2: 99-105.
17. Zucco D L, Rossi B, Lopes C M C F, França P H C, Edward Werner SCHUBERT, E W. Effect of chlorhexidine gel or toothpaste in the salivary count of *mutans streptococci* in children of Saí district (São Francisco do Sul, SC, Brazil) *Rev Sul-Bras Odontol.* 2010 Mar; 7(1):27-34
18. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 39-47.
19. Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, et al. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 343-52.
20. Porock D, Nikoletti S, Cameron F. The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. *Cancer Nurs.* 2004;27(1):71-78.
21. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebocontrolled double-blind trial. *Br J Cancer* 1996; 74: 312-17.
22. Stone R, Fliedner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Eur J Oncol Nurs.* 2005;9:524-32.
23. Kostler 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.
24. Carter DL, Hebert ME, Smink K, et al. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. *Head Neck* 1999;21:760- 766.
25. Oguchi M, Shikama N, Sasaki S, et al. Mucosadhesive water-soluble polymer film for treatment of acute radiation-induced oral mucositis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 1033-37.
26. Rothwell BR, Spektor WS. Palliation of radiation-related mucositis. *Spec Care Dentist* 1990; 10: 21-25.
27. Lopes C O, Mas J R I, Zângaro, R A. Low level laser therapy in the prevention of radiotherapy-induced xerostomia and oral mucositis. *Radiol. Brás.* 2006;39(2):131-136.
28. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck.* 2004:77-84
29. Q.-T. LE et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004; 60(1): 171-177.
30. Maddocks-Jennings W, Wilkinson J M, Cavanagh H M, Shillington D. Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: A randomized, placebo controlled feasibility study . *Europ Journ Onc Nurs.* 2009; 13 (2): 87-93.