REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DOS EFEITOS DELETÉRIOS DO TRATAMENTO ONCO-HEMATOLÓGICO NA INDUÇÃO DA MUCOSITE ORAL

Palavras-Chave: Mucosite oral, câncer, hematológico

Autoras e coautoras:
Beatriz Soncini de Oliveira [UNICAMP]
Prof./ª Dr./ª Mary Ann Foglio (orientadora) [UNICAMP]
Núbia de Cássia Almeida (coorientadora) [UNICAMP]
Aline Jamel (coorientadora) [UNICAMP]

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento descontrolado das células e o seu desenvolvimento está associado a múltiplos fatores endógenos e ambientais. A predisposição genética constitui um fator endógeno, já os fatores ambientais estão associados a hábitos como alcoolismo, tabagismo, sedentarismo, e outras condições como exposição a bactérias, vírus e substâncias carcinogênicas (GARÓFOLO; AVESANI; CAMARGO; BARROS *et al.*, 2004).

Entre os diferentes tipos de câncer, as neoplasias malignas hematológicas apresentam elevada incidência e são definidas por alterações localizadas em tecidos formadores das células sanguíneas e imunológicas. As doenças hematológicas, correspondem as leucemias, linfomas e mielomas (BÚRIGO; FAGUNDES; TRINDADE; VASCONCELOS, 2007). Em relação ao tratamento das neoplasias hematológicas, sabe-se que a quimioterapia e a radioterapia em altas doses seguidas de transplante de células-tronco hematopoiéticas constitui um tratamento considerado eficaz para cânceres hematológicos (SPIELBERGER; STIFF; BENSINGER; GENTILE *et al.*, 2004).

Um dos principais efeitos adversos do tratamento das neoplasias malignas é a mucosite, que pode ser definida como lesões inflamatórias ou ulcerativas presentes no trato gastrointestinal e/ou na cavidade oral. (PETERSON; BENSADOUN; ROILA, 2011). A mucosite oral pode ser classificada de acordo com aspectos anatômicos, funcionais e sintomáticos em cinco graus diferentes: 0, I, II, III e IV que aborda desde quadros clínicos iniciais até os mais complexos. (ARAÚJO; LUZ; SILVA; ANDRADE *et al.*, 2015). O quadro clínico da mucosite oral inclui sintomas e sinais iniciais como eritema, edema, sensação de ardência, e maior sensibilidade a alimentos ácidos ou que estão em temperatura elevada. (SANTOS; MESSAGGI; MANTESSO; MAGALHÃES, 2009).

As lesões da mucosite oral podem ser múltiplas e extensas, dificultando o consumo de alimentos e água pelo paciente, que acarretam quadros clínicos de desnutrição e desidratação. Além do desconforto gerado, as lesões contribuem com o aumento do risco de infecção local e sistêmica, comprometem a

função oral e podem diminuir a adesão ao tratamento oncológico (SANTOS; MESSAGGI; MANTESSO; MAGALHÃES, 2009). O tratamento da mucosite oral tem como objetivo diminuir as consequências associadas à patologia, além de contribuir com o conforto do paciente ao longo da quimioterapia ou radioterapia, o que resulta em boa adesão ao tratamento e aumento da expectativa de vida do paciente. Para melhor compreensão da relação entre mucosite oral e tratamento antineoplásico é fundamental conhecer o processo de desenvolvimento da doença (ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2007).

Em relação a patogênese, estudos mais recentes, observaram que os processos de desenvolvimento da mucosite oral envolvem diversas etapas como a geração das espécies reativas de oxigênio (ROS), ativação de fatores de transcrição como o NF-κB, ativação do processo inflamatório pela via da enzima ciclooxigenase (COX), que por sua vez, acarreta na liberação de enzimas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF-α) e interleucinas (IL-6, IL-1β) (LALLA; SAUNDERS; PETERSON, 2014).

Com o intuito de esclarecer os processos de desenvolvimento da mucosite oral, em 2007, Dr. Stephen T. Sonis elaborou um modelo de cinco estágios. A primeira etapa é chamada de “Iniciação” e refere-se as características observadas logo após a quimioterapia ou radioterapia, que acarreta a morte de células epiteliais basais e células da submucosa. Além disso, nessa etapa acontece a formação das espécies reativas de oxigênio (ROS), responsáveis pela destruição das junções que interligam os tecidos, recrutamento de macrófagos, a ativação de vias biológicas envolvendo o gene de supressão tumoral (p53) e fatores de transcrição como o NF-κB (SONIS, 2007).

A segunda etapa, denominada de “Resposta aos Danos Primários” estabelece as consequências das ROS e fatores de transcrições liberados, destaca-se a ação do NF-κB como regulador da expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-6 e IL-1β, que são mediadores da lesão e capazes de gerar danos no epitélio basal. No terceiro estágio ocorre a “Amplificação do Sinal”, no qual as proteínas produzidas na etapa anterior atuam como estimuladoras das lesões, de forma a ampliar o processo de dano tecidual (SONIS, 2007).

O estágio de ulcerativo é caracterizado por lesões profundas. As úlceras são revestidas por uma pseudomembrana formada por células mortas e fibrina, que formam um ambiente propício para colonização bacteriana. Em pacientes imunocomprometidos pode ocorrer extravasamento das bactérias da pseudomembrana para circulação sanguínea, resultando em quadros clínicos de sepse. O último estágio é conhecido como processo de cicatrização, que acontece naturalmente em alguns casos, sendo mediado por ação da enzima ciclooxigenase-2 que atua na reconstrução da camada submucosa (SONIS, 2007).

Dessa maneira, devido a importância e gravidade dessa patologia, o presente estudo tem como objetivo permitir identificar qual o principal tratamento onco-hematológico possui maior incidência de mucosite oral, avaliar quais são os principais tratamentos realizados para tratar a doença e, por fim contribuir com dados teóricos para o projeto de doutorado que se trata de um estudo clínico com objetivo de avaliar o potencial terapêutico do gel fitoterápico de *Arrabidaea chica* Verlot para tratamento da mucosite oral.

METODOLOGIA

O trabalho realizado constituiu uma revisão bibliográfica da literatura sem meta-análise, avaliando qual o principal tratamento onco-hematológico que tem maior incidência de mucosite oral, através da metodologia PICO (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007) (população, intervenção, comparação e desfecho) para estabelecer a pergunta de pesquisa, sendo:

- População: pacientes onco-hematológicos;
- Intervenção: tratamento;
- Comparação: ausência de intervenção;
- Desfecho: espera-se observar a maior incidência de mucosite oral.

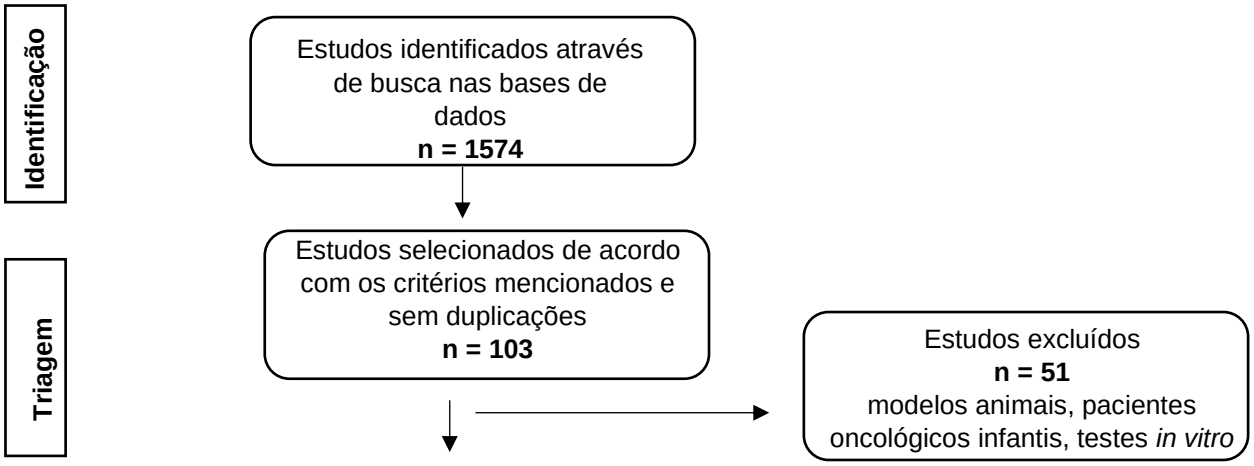
O levantamento bibliográfico foi consultado nas seguintes bases de dados: *PUBMED* (*MEDLINE*), *SCOPUS, SciELO* e *Embase*. Além disso, foram empregados os seguintes descritores nas buscas das publicações: '*hematological* cancer' AND '*oral mucositis'*.

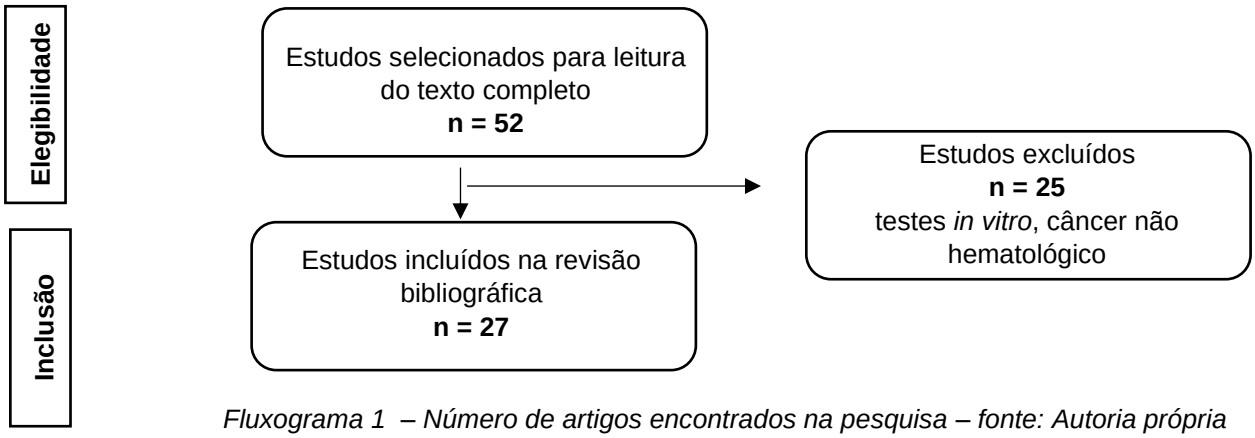
Para seleção dos estudos foram considerados os seguintes critérios: 1) período de publicação entre janeiro de 2007 e julho de 2021, 2) tratamento onco-hematológico, 3) ensaio clínico em humanos, 4) as palavras-chave devem conter no título do trabalho ou resumo, 5) texto completo nos idiomas português, inglês ou espanhol, e 6) pacientes adultos. Estudos que não se encaixavam nesses critérios e artigos duplicados foram excluídos. Diante do exposto, este estudo objetivou responder à pergunta descrita a seguir: - Qual tratamento onco-hematológico tem maior incidência de mucosite oral?

Base de dados	Palavras-chave	Número de artigos encontrados
PUBMED	'oral mucositis' and 'hematological cancer'	52
Scopus	'oral mucositis' and 'hematological cancer'	19
ScieELO	'oral mucositis' and 'hematological cancer'	23
Embase	'oral mucositis' and 'hematological cancer'	9

Tabela 1 – Número de artigos encontrados na pesquisa – fonte: Autoria própria

Dessa forma, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos estudos para uma primeira seleção e, posteriormente, o texto completo. Os estudos que passarem todas as etapas da triagem foram incluídos na revisão bibliográfica. Com o objetivo de exemplificar a metodologia do projeto, foram elaborados um fluxograma e uma tabela como mostrados ao lado.





Fluxograma 1 – Número de artigos encontrados na pesquisa – fonte: Autoria própria

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a leitura dos artigos, é possível compreender que o tratamento mais comum para cânceres hematológicos é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), responsável por aumentar significativamente a sobrevida dos pacientes (FERREIRA; GAMBA; SACONATO; GUTIÉRREZ, 2011). No entanto, pacientes com doenças hematológicas, em razão da supressão da medula óssea, tendem a apresentar elevada incidência de mucosite oral, cerca de 75%, devido à imunossupressão induzida pelas drogas utilizadas na quimioterapia de alta dose, que é realizada na fase de condicionamento, anteriormente ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (RODRÍGUEZ-CABALLERO; TORRES-LAGARES; ROBLES-GARCÍA; PACHÓN-IBÁÑEZ *et al.*, 2012; VOLPATO; SILVA; OLIVEIRA; SAKAI *et al.*, 2007).

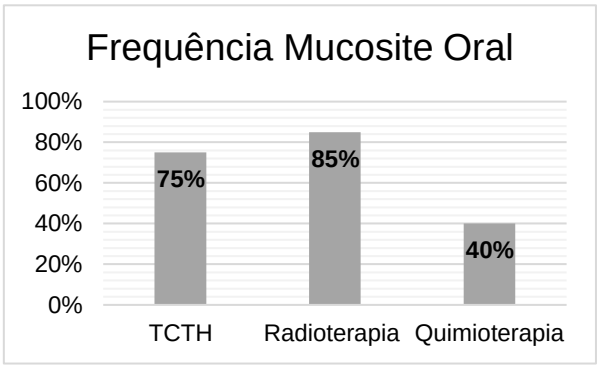


Gráfico 1 – Frequência do aparecimento de mucosite oral de acordo com o tratamento – fonte: Autoria própria

A mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia tem incidência de 85 a 100% e ocorre principalmente devido a alguns fatores como: a dose de radiação recebida, a droga utilizada para tratamento quimioterápico, plano de administração desse medicamento, tipo de radiação ionizante, diagnóstico, nível de condição bucal e condições gerais do paciente. A quimioterapia é administrada de forma sistêmica e as lesões aparecem de forma aguda, já a radioterapia afeta uma parte específica do corpo onde o tumor está localizado, e por isso as lesões surgem de maneira gradual. (RODRÍGUEZ-CABALLERO; TORRES-LAGARES; ROBLES-GARCÍA; PACHÓN-IBÁÑEZ *et al.*, 2012).

O tratamento da mucosite oral constitui-se em higiene oral adequada, evitar alimentos ácidos e quentes, uso de antibióticos, enxaguantes bucais, anestésicos tópicos e analgésicos opioides. As diretrizes para o manejo da mucosite oral atualizadas pela Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer/Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO), recomenda o uso de palifermina, que é capaz de reduzir a incidência e duração de mucosite oral após quimioterapia, radioterapia e TCTH (SPIELBERGER; STIFF; BENSINGER; GENTILE *et al.*, 2004). Além disso, recomenda-se o uso de medicamentos fitoterápicos composto por extrato de plantas com propriedades

antimicrobianas, analgésicas e antioxidantes como o Traumeel. (FERREIRA; GAMBA; SACONATO; GUTIÉRREZ, 2011)

CONCLUSÕES

De acordo com as informações pesquisadas, sabe-se que o transplante de células-tronco hematopoiéticas é o principal tratamento de escolha para cânceres hematológicos. Na fase de condicionamento anterior ao TCTH, o paciente é submetido a quimioterapia de alta dose que leva a quadros mais graves de mucosite oral, em cerca de 75% dos casos, como já descrito. Dessa forma, o TCTH constitui o principal tratamento onco-hematológico responsável por causar mucosite oral. Logo, o acompanhamento e tratamento da mucosite oral tornam-se essenciais para uma boa recuperação e melhoria da qualidade de vida.

Sendo assim, é importante garantir que medidas de prevenção sejam elaboradas e novos tratamentos sejam pesquisados para que haja melhoria efetiva na qualidade de vida do paciente, aumento da adesão ao tratamento oncológico e diminuição de custos. Em relação as opções de tratamento, além das diretrizes para o manejo da mucosite oral descritas pela MASCC/ISOO, é possível citar o uso de palifermina que auxilia na melhoria dos sintomas, assim como o uso de medicamentos fitoterápicos composto por extratos de plantas com características antimicrobianas, analgésicas e antioxidantes, capazes de contribuir com a diminuição da gravidade da doença.

BIBLIOGRAFIA

ARAÚJO, S. N. M.; LUZ, M. H. B. A.; SILVA, G. R. F. D.; ANDRADE, E. M. L. R. *et al.* Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. **Revista latino-americana de enfermagem**, 23, p. 267-274, 2015.

BÚRIGO, T.; FAGUNDES, R. L. M.; TRINDADE, E. B. S. D. M.; VASCONCELOS, H. C. F. F. Efeito bifidogênico do frutooligossacarídeo na microbiota intestinal de pacientes com neoplasia hematológica. **Revista de Nutrição**, 20, p. 491-497, 2007.

FERREIRA, P.; GAMBA, M. A.; SACONATO, H.; GUTIÉRREZ, M. G. R. D. Tratamento da mucosite em pacientes submetidos a transplante de medula óssea: uma revisão sistemática. **Acta Paulista de Enfermagem**, 24, p. 563-570, 2011.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C. M.; CAMARGO, K. G.; BARROS, M. E. *et al.* Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, 17, p. 491-505, 2004.

LALLA, R. V.; SAUNDERS, D. P.; PETERSON, D. E. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. **Dental Clinics of North America**, 58, n. 2, p. 341-349, 2014/04/01/ 2014.

PETERSON, D. E.; BENSADOUN, R. J.; ROILA, F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, 22, p. vi78-vi84, 2011.

RABER-DURLACHER, J. E.; ELAD, S.; BARASCH, A. Oral mucositis. **Oral Oncology**, 46, n. 6, p. 452-456, 2010/06/01/ 2010.

RODRÍGUEZ-CABALLERO, A.; TORRES-LAGARES, D.; ROBLES-GARCÍA, M.; PACHÓN-IBÁÑEZ, J. *et al.* Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 41, n. 2, p. 225-238, 2012/02/01/ 2012.

SANTOS, P. S. D. S.; MESSAGGI, A. C.; MANTESSO, A.; MAGALHÃES, M. H. C. G. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO : Revista Gaúcha de Odontologia**, 57, n. 3, p. 339-344, 2009.

SONIS, S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. **J Support Oncol**, 5, n. 9 Suppl 4, p. 3-11, Oct 2007.

SPIELBERGER, R.; STIFF, P.; BENSINGER, W.; GENTILE, T. *et al.* Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. **N Engl J Med**, 351, n. 25, p. 2590-2598, Dec 16 2004.

VOLPATO, L. E. R.; SILVA, T. C.; OLIVEIRA, T. M.; SAKAI, V. T. *et al.* Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 73, n. 4, p. 562-568, 2007/07/01/ 2007.

SANTOS, P. S. D. S.; MESSAGGI, A. C.; MANTESSO, A.; MAGALHÃES, M. H. C. G. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO : Revista Gaúcha de Odontologia**, 57, n. 3, p. 339-344, 2009.

SANTOS, C. M. D. C.; PIMENTA, C. A. D. M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, 15, p. 508-511, 2007.