

Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida

Factores relacionados con la aparición y la clasificación de la mucositis oral inducida por la radiación

Factors related to the occurrence and classification of radiation-induced oral mucositis

MSc. Tatiana Stuart Vieira Holmes,^I MSc. Manuela Gouvêa Campêlo dos Santos,^I MSc. Danúbia Roberta de Medeiros Nóbrega,^I Dra. Jozinete Vieira Pereira,^I Dra. Daliana Queiroga de Castro Gomes,^I Dra. Maria do Socorro Vieira Pereira^{II}

^I Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brasil.

^{II} Departamento de Biologia Molecular da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, Paraíba, Brasil.

RESUMO

Introdução: A mucosite Oral é considerada uma das complicações mais comuns da terapia antineoplásica de cabeça e pescoço. Caracteriza-se pelo eritema e edema da mucosa seguidos, geralmente, pela ulceração e descamação.

Objetivo: Avaliar os fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço.

Métodos: Foi realizado um estudo transversal, com amostra composta por 22 pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço, submetido a tratamento de radioterapia. Os pacientes foram avaliados durante 4 semanas para se observar o surgimento e gradação da mucosite durante o tratamento antineoplásico os fatores como idade, consumo de álcool e tabaco, comorbidades como diabetes, hipertensão, cardiopatias, assim como níveis de higiene oral.

Resultados: De acordo com os resultados do Coeficiente ρ de Spearman, U Mann-Whitney e Kruskal-Wallis a mucosite oral se desenvolveu em 95,45% dos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, com maior gradação entre os fumantes quando comparados com os não fumantes, com diferença estatisticamente significativa ($p = 0.034$).

Conclusão: Estes resultados sugerem que não há associação entre idade, consumo de álcool, comorbidades como diabetes, hipertensão, cardiopatias e nível de higiene oral com o surgimento e gradação da mucosite. Já os pacientes tabagistas apresentam graus mais elevados de mucosite oral radioinduzida no momento do surgimento.

Palavras-chave: Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Mucosite Oral; Radioterapia.

RESUMEN

Introducción: la mucositis oral es una de las complicaciones agudas más comunes que resulta de la terapia antineoplásica de cabeza y cuello. Se caracteriza por eritema y edema de la mucosa, seguidos comúnmente por ulceración y descamación.

Objetivo: evaluar los factores relacionados con la aparición y la clasificación de la mucositis oral en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.

Métodos: se realizó un estudio longitudinal incluyendo 22 pacientes con diagnóstico de cáncer en la cabeza y cuello sometidos a radioterapia. Los pacientes fueron evaluados por 4 semanas y se controló la aparición y la clasificación de la mucositis oral durante el tratamiento antineoplásico.

Resultados: de acuerdo con las pruebas del coeficiente ρ de Spearman, U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis, la mucositis oral estuvo presente en el 95,45 % de los pacientes que se sometieron a radioterapia de cabeza y cuello, pero el grado de mucositis oral fue mayor entre los fumadores, en comparación con aquellos que no eran fumadores, con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,034$).

Conclusión: los resultados sugieren que no hubo asociación entre la edad, el consumo de alcohol, comorbilidades y nivel de higiene oral con la aparición y la clasificación de la mucositis. Los fumadores tuvieron niveles más altos de mucositis oral radio-inducida en el momento de su aparición.

Palabras clave: cáncer de cabeza y cuello, mucositis oral, radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: oral mucositis is considered the most common acute complication resulting from head and neck antineoplastic therapy. It is characterized by erythema and mucosa edema, commonly followed by ulceration and peeling.

Objective: this study aimed to assess the factors related to the onset and grading of oral mucositis in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer.

Methods: a longitudinal study was conducted, comprising 22 patients with a diagnosis of head and neck malignancy undergoing radiotherapy. These patients were evaluated during 4 weeks and they were checked for the onset and grading of oral mucositis during antineoplastic treatment.

Results: according to coefficient ρ tests by Spearman, U Mann-Whitney and Kruskal-Wallis, oral mucositis developed in 95.45% of patients who underwent head and neck radiotherapy, with higher grading among smokers compared with those of non-smokers, with statistically significant difference ($p = 0.034$).

Conclusion: these results suggest that there was no association between age, alcohol consumption and patients' oral hygiene with the onset and grading of mucositis. Smokers were found to show higher grading of radiation-induced oral mucositis on its onset.

Keywords: head and neck cancer, oral mucositis, radiotherapy.

INTRODUÇÃO

As modalidades de tratamento para as neoplasias malignas mais comumente utilizadas incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia.¹ Diferente do tratamento cirúrgico, a radioterapia e a quimioterapia baseiam-se nas propriedades de destruir ou retardar a divisão das células com proliferação acelerada, tais como as células tumorais.²

As células normais do hospedeiro que possuem alto índice de atividade mitótica também são afetadas adversamente pela terapia antineoplásica, em especial a radioterapia, como é o caso da mucosa oral em função de sua alta taxa de renovação celular, proporcionando uma alteração na mucosa denominada de mucosite oral (MO).³

A MO representa uma inflamação da mucosa, extremamente dolorosa e debilitante, a qual é induzida por drogas citotóxicas e/ou irradiação na região de cabeça e pescoço, sendo definida como uma mudança da mucosa oral secundária à terapia antineoplásica.⁴ É considerado o efeito colateral agudo mais importante do tratamento antineoplásico, de maior frequência e o maior fator dose-limitante para a radioterapia na região de cabeça e pescoço.⁵

A etiopatogênese da mucosite ainda permanece bastante discutida. Fatores relacionados ao tratamento, como a fonte da radiação, dose acumulada, área e volume da mucosa irradiada, fracionamento; e ao paciente, como idade, gênero, estado clínico geral, condição de saúde oral, hábitos de consumo do tabaco e do álcool, e outros fatores predisponentes, tais como: xerostomia ou infecção, têm sido apontados, como fatores promotores e/ou modificadores do curso das MO radioinduzidas.^{2,6}

Considerando que muitas são as complicações orais da terapia antineoplásica, é fundamental identificar os fatores que possam contribuir para o surgimento e gradação da MO radioinduzida. Este estudo teve como objetivo avaliar os fatores relacionados ao surgimento e gradação da MO em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço, como idade, consumo de álcool e tabaco, comorbidades e níveis de higiene oral.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo longitudinal, com técnica da observação direta intensiva, por meio do exame clínico apropriado, realizado no período de maio de 2010 a maio de 2011, com pacientes atendidos nos hospitais de referência para o tratamento oncológico, Hospitais Dr. Napoleão Laureano e na Fundação Assistencial da Paraíba, localizados no estado da Paraíba. A pesquisa iniciou-se após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba sob registro CAAE 1016.0.133.000-10, estando em conformidade com as diretrizes nacionais e internacionais e regulamentadas pela Declaração de Helsinki.

A amostra foi constituída por 22 pacientes, que iniciaram o tratamento radioterápico. Foram incluídos na pesquisa, pacientes de ambos os gêneros, maiores de 18 anos de idade, submetidos pela primeira vez à radioterapia externa para o tratamento de neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço, com indicação exclusiva ou concomitante à quimioterapia ou cirurgia e que o campo de radiação, abrangesse pelo menos, metade das áreas da mucosa de revestimento da cavidade oral.

Os pacientes foram avaliados por 4 semanas e verificados quanto ao surgimento e gradação da MO durante o tratamento antineoplásico. Este tratamento variou na dose de radiação e número de sessões, de acordo com a necessidade do paciente, entretanto em todos eles, as aplicações radioterápicas foram realizadas durante cinco dias consecutivos, semanalmente. A MO foi graduada de acordo com critério de toxicidade aguda da *World Health Organization* (WHO).⁷

Foi verificado se o surgimento e gradação da MO teve correlação com as variáveis idade dos pacientes, tabagismo, etilismo, comorbidades, tais

como, diabetes, hipertensão arterial e cardiopatia bem como, o níveis de higiene oral. Para a medição da higiene oral, foi adotado o critério de Lockhart e Clark (1994),⁸ que avalia a condição dentária e higiene oral em pacientes com neoplasia maligna na região de cabeça e pescoço. As demais variáveis foram avaliadas durante o exame clínico através da anamnese. Optou-se por uma análise descritiva de frequências e testes de Coeficiente ρ de Spearman, teste U de Mann-Whitney e teste Kruskal-Wallis, a fim de correlacionar as variáveis anteriormente citadas, utilizando-se o programa SPSS 15.0.

RESULTADOS

Do total da amostra, a maioria dos pacientes possuía idade média de 65,9 anos, mediana (M=70,0; desvio padrão (DP) =15,2, variando de 18 a 86 anos. Em relação à gradação da MO, não foram observadas correlações significativas entre a idade dos participantes e a gradação, seja esta no seu surgimento ($\rho=-0,166$; $p=0,462$), ou na semana 1 ($\rho=-0,129$; $p=0,568$), 2 ($\rho=-0,099$; $p=0,662$), ou 3 ($\rho=-0,136$; $p=0,545$), Fig. 1.

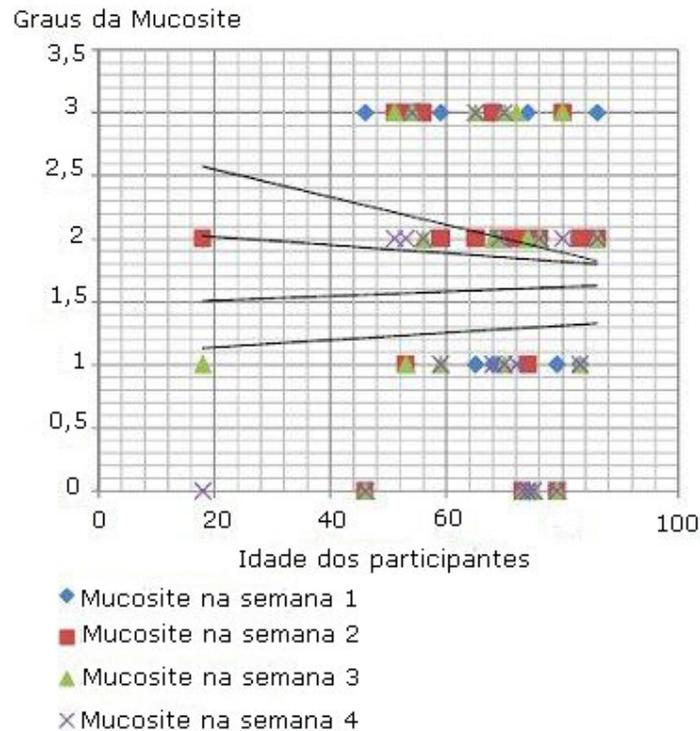


Fig. 1. Correlação entre idade e gradação da MO. João Pessoa e Campina Grande/PB, 2011.

Para estimar a relação do surgimento e gradação da MO em função do paciente ser etilista, tabagista e apresentar comorbidade foi utilizado o Teste U de Mann-Whitney, não observando diferença significativa entre esses grupos, (Tabela).

Em relação ao surgimento da MO e a higiene oral, através do Teste Kruskal-Wallis, não foi identificada relação estatisticamente significativa ($\chi^2=3,773$; $p=0,287$), bem como entre suas gradações na semana 1 ($\chi^2=5,859$; $p=0,119$), semana 2 ($\chi^2=3,399$; $p=0,334$), semana 3 ($\chi^2=0,238$; $p=0,971$), e semana 4 ($\chi^2=0,376$; $p=0,945$), Fig. 2.

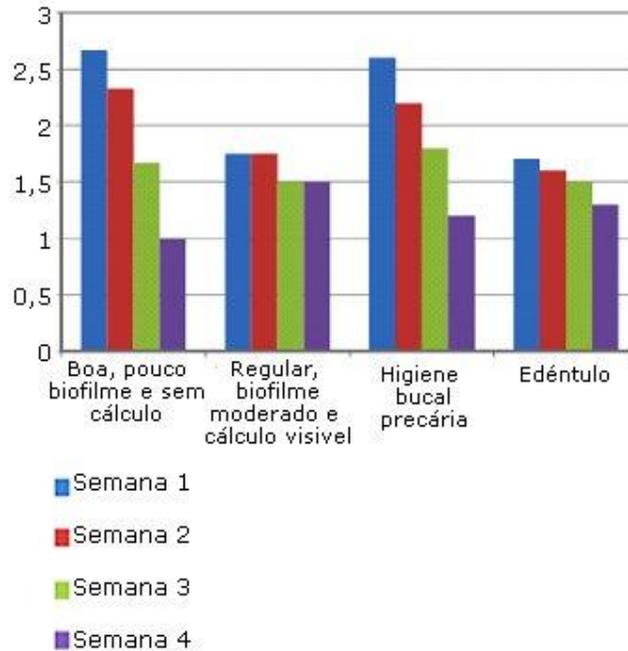


Fig. 2. Associação entre higiene oral e gradação da mucosite oral. João Pessoa e Campina Grande/PB, 2011.

DISCUSSÃO

Observou-se neste estudo que o surgimento da mucosite se deu em doses variando entre 14,4 Gy e 36 Gy sendo que grande parte dos pacientes desenvolveram MO a partir de 21,6 Gy, legitimando os relatos de *Nicolatou-Galitis, et al*,⁹ *Colley*¹⁰ e *Sonis*,¹¹ que relatam que a MO é um grave feito colateral dose-limitante decorrente do tratamento radioterápico.

Vários são os fatores relacionados com o surgimento e gradação da MO, tais como: nível de higiene oral, idade, estado nutricional, exposição ao álcool e tabaco, próteses dentárias mal ajustadas, alimentos quentes, ácidos ou condimentados, estadiamento, presença de comorbidades e susceptibilidade individual.¹²⁻¹⁶

Neste estudo, os resultados demonstram que a idade não é fator importante para o surgimento e gradação da MO, não apresentando correlação estatisticamente significativa. Diferentemente deste estudo, outros autores, verificaram que pacientes mais velhos apresentam maior risco para o desenvolvimento da MO provavelmente devido à dificuldade de reparação tecidual.^{16,17} Contrariamente, *Porock*¹⁵ e *Santos, et al*,¹⁸ afirmam que pacientes jovens submetidos a radioterapia são mais propensos a desenvolver MO e que a chance de apresentar mucosite diminui com a idade, possivelmente pela baixa taxa de replicação celular que ocorre no paciente idoso, uma vez que células com alta atividade mitótica são mais sensíveis à radioterapia e quimioterapia.

O surgimento e gradação da MO também foram verificados em função do paciente ser etilista, tabagista e apresentar comorbidades, não encontrando nessa pesquisa relação estatisticamente significativa.

Em relação aos pacientes tabagistas, observou-se que a MO surgiu em doses menores de radioterapia quando comparado àqueles que não eram tabagistas, mas sem diferença estatisticamente significativa. Em contrapartida, no momento do surgimento da MO, o grau da mesma foi superior dentre os tabagistas, contrapondo-se ao grau apresentado dentre aqueles que não eram e esta diferença foi estatisticamente significativa. Alguns autores^{11,15,18} concordam com esses achados e citam na literatura que o tabagismo pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento da MO.

Em estudo de *Rugg*, et al⁶ realizado com pacientes que pararam de fumar antes do início do tratamento radioterápico para neoplasia de cabeça e pescoço, apresentaram menor grau de MO, quando comparados com aqueles que pararam de fumar durante o tratamento, mostrando que o tabagismo pode ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento da MO radioinduzida.

Em estudos de *Santos*,¹⁸ o hábito de fumar não mostrou estatística significativa, provavelmente devido à baixa incidência de fumantes em sua amostra. Seus resultados mostraram que 16 % admitiram fumar durante o tratamento e apenas dois deles tiveram o tratamento interrompido por causa da mucosite. Enquanto alguns trabalhos não observaram influência do tabagismo na mucosite, outros afirmam que teve influência.⁶ Na presente pesquisa quase todos os pacientes, com exceção de um, expôs ter parado de fumar no momento do diagnóstico da doença.

Apesar de pequeno número de diabéticos nesta amostra acredita-se que, devido à repercussão sistêmica do diabetes, esta doença possa influenciar no surgimento e gravidade da MO, uma vez que já possuem fatores que predispõe a mucosa oral.¹⁹ Em relação à hipertensão arterial, *Turesson*²⁰ sugere que o aumento da pressão sistólica, pode influenciar na reação da pele durante a radioterapia. Neste estudo não foi encontrada relação, assim como o paciente que tem cardiopatia.

A saúde oral seria um importante modificador da mucosa oral, uma vez que pacientes com melhores condições estomatológicas desenvolveriam mucosite com menor frequência e duração do que aqueles com higiene oral deficiente.¹³ Nesta pesquisa, não foi observada associação estatisticamente significativa entre higiene oral dos pacientes com o surgimento e gradação da MO. No entanto, ressalta-se que uma grande parte dos pacientes deste estudo era edêntulo e isso talvez tenha sido um fator de interferência na correlação entre saúde oral e a MO.

Independente da classificação da mucosite, alguns autores referem que a higiene oral é imprescindível para reduzir a influência da microbiota bacteriana, sintomatologia dolorosa e sangramentos relacionados à terapia antineoplásica.²¹ Geralmente pacientes tabagistas não fazem higiene oral adequada e na presente pesquisa os pacientes pararam de fumar quando iniciaram o tratamento, entretanto eram fumantes há pelo menos 50,4 anos.

Dessa forma, o conhecimento prévio dos fatores relacionados ao surgimento e gradação da MO radioinduzida, pode indicar uma abordagem preventiva ou precoce dessa patologia, e das demais complicações orais radioinduzidas, objetivando dessa forma uma melhoria da qualidade de vida do paciente durante o tratamento antineoplásico, aliviando sintomas e evitando outras complicações.

Estes resultados sugerem que não há associação entre idade, consumo de álcool, comorbidades como diabetes, hipertensão, cardiopatias e nível de higiene oral com o surgimento e gradação da mucosite. Já os pacientes tabagistas apresentam graus mais elevados de mucosite oral radioinduzida no momento do surgimento.

REFERÊNCIAS

1. Emidio TCS, Maeda YC, Caldo-Teixeira AS, Puppim Rontani RM. Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment-a literatura review (part I). *Braz J Health*. 2010;1(1):110-21.
2. Simões CA, Castro JFL, Cazal C. Candida Oral como Fator Agravante da Mucosite Radioinduzida. *Rev Bras Cancerol*. 2011;57(1):23-9.
3. Miller MM, Donald DV, Hagemann TM. Prevention and treatment of oral mucositis in children with cancer. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(4): 340-50.
4. Radvansky LJ, Pace MB, Siddiqui A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis and xerostomia. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(12): 1025-32.
5. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and Gastrointestinal mucositis: ESMO. Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology*. 2010;21(Supp.5): 261-5.
6. Rugg T, Saunders MI, Dische S. Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *Br J Radiol*. 1990;63:554-6.
7. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1979.
8. Lockhart PT, Clark J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;77(3):236-41.
9. Nicolatou-Galitis O, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lountou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, Athanassiadou P, et al. Oral Mucositis, Pain and Xerostomia in 135 Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiotherapy with or without Chemotherapy. *Open Cancer J*. 2011;4:7-17.
10. Colley HE, Eves PC, Pinnock A, Thornhill MH, Murdoch C. Tissue engineered oral mucosa to study radiotherapy-induced oral mucositis. *Int J Radiat Biol*. 2013 Jun 26.
11. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004 Jan-Feb;2(1):21-32.
12. Cardoso MFA, Novikoff S, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Prevenção e controle das sequelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol Bras*. 2005;38(2): 107-15.
13. Almeida PNM, Albuquerque RA, Roesler E, S APV. Avaliação epidemiológico-clínica da mucosite oral radioinduzida em pacientes com neoplasias malignas na região de cabeça e pescoço. *Rev Odontol UNESP*. 2009;38(4):211-6.

14. Martins MD, Marques MM, Bussadori SK, Martins MA, Pavesi VC, Mesquita-Ferrari RA, et al. Comparative analysis between *Chamomilla recutita* and corticosteroids on wound healing. An in vitro and in vivo study. *Phytother Res*. 2009; 23(2): 274-8.
15. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2002; 11(1): 33-3.
16. Suresh AVS, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy (rsm-hn). *J Cancer Res Ther*. 2010; 6(4): 448-51.
17. Alvarenga LM, Ruiz MT, Pavarino-Bertelli EC, Ruback MJC, Maniglia JV, Goloni-Bertollo EM. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008; 74(1): 68-3.
18. Santos RCS, Dias RS, Giordani AJG, Segreto RAS, Segreto, HRC. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Rev Esc Enferm USP*. 2011; 45(6): 1338-44.
19. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radit Oncol Biol Phys*. 2007; 68(4): 1110-20.
20. Turesson I, Nyman J, Holmberg E, Odén A. Prognostic factors for acute and late skin reactions in radiotherapy patients. *Int J Radit Oncol Biol Phys*. 1996; 36(5): 1065-75.
21. Schirmer EM, Ferrari A, Trindade LCT. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. *Rev Dor*. 2012; 13(2): 141-6.

Recibido: 10 de enero de 2013.

Aprobado: 19 de septiembre de 2013.

Tatiana Stuart Vieira Holmes. Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, Paraíba, Brasil. Correo electrónico: damnobrega@yahoo.com