

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

**COMPOSTOS ANTIOXIDANTES COMO ALTERNATIVAS NA PREVENÇÃO E NO
TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR AGENTES
QUIMIOTERÁPICOS**

MARCELLA RIBEIRO

MIRELLA FERREIRA

Porto Alegre, junho de 2016

MARCELLA RIBEIRO
MIRELLA FERREIRA

**COMPOSTOS ANTIOXIDANTES COMO ALTERNATIVAS NA PREVENÇÃO E NO
TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR AGENTES
QUIMIOTERÁPICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como parte dos requisitos obrigatórios, à Faculdade de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, para a obtenção do título de Cirurgião-Dentista.

MARIA MARTHA CAMPOS
ALINE ROSE CANTARELLI MOROSOLLI

Porto Alegre
Julho - 2016

A todos aqueles que acreditaram em nós,
aos nossos pais e às nossas professoras
orientadoras.

Aos verdadeiros mestres, com carinho.

Só se vê bem com o coração. O essencial é invisível aos olhos.

Antoine de Saint-Exupéry, 1943

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	10
2.1 Mucosite oral.....	10
2.1.1 Etiologia.....	10
2.1.2 Patobiologia.....	10
2.1.3 Manifestações clínicas.....	13
2.1.4 Prevalência e riscos.....	13
2.1.5 Impacto da mucosite	14
2.2 Prevenção e alternativas de tratamento.....	14
2.3 Protocolos de indução in vitro e in vivo.....	20
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

Os pacientes acometidos por neoplasias malignas e submetidos ao tratamento quimio e/ou radioterápico sofrem diversas complicações; dentre estas, uma das mais comuns é a mucosite oral. Das manifestações clínicas intrabuciais da mucosite, a ulceração é a mais importante, constituindo uma porta de entrada para infecções, sejam bacterianas, fúngicas ou virais (Wolschlaeger, 2004).¹ A mucosite intrabucal provoca desconforto e dor severa, que dificulta a ingestão de líquidos e alimentos e, ainda, interfere na comunicação e na manutenção da higiene da região (Cheng, *et al.*, 2001; Golberg, *et al.*, 2004).^{2,3}

Por alterar significativamente a qualidade de vida do paciente, a mucosite pode ser considerada um fator importante na progressão do tratamento do câncer, que muitas vezes é adiado ou descontinuado. Estudos mostram que esta interrupção aumenta o risco da proliferação de células tumorais residuais, agravando o prognóstico da doença (Rodriguez-Caballero, *et al.*, 2012; Barkokebas, *et al.*, 2014).^{4,5}

Diversas alternativas utilizadas na prevenção e no tratamento da mucosite oral têm sido testadas e estudos buscam métodos realmente eficazes. Roopashri e Jayanthi⁶ citaram como opção a crioterapia, o uso da radiação laser de baixa intensidade e a construção de campos protetores aos tecidos orais durante a irradiação. Além disso, uma variedade de enxaguatórios bucais que possuem propriedades anti-inflamatórias, anestésicas, analgésicas, antipiréticas e antimicrobianas, também se encontram disponíveis comercialmente (Campos, *et al.*, 2014).⁷

A liberação de espécies reativas do oxigênio, com consequente estresse oxidativo, é considerada um dos principais fatores para a ativação dos inúmeros eventos responsáveis pelo desenvolvimento da mucosite. Agentes antioxidantes são utilizados com finalidade de evitar a formação dos radicais livres no organismo; dentre estes, destacam-se amifostina, vitamina E e uma série de compostos polifenólicos (Cuba, *et al.*, 2015).⁸

Com base no que foi mencionado acima, o objetivo desta revisão da literatura foi apresentar um levantamento atual sobre as principais modalidades terapêuticas para o controle da mucosite, com ênfase em estudos científicos com compostos antioxidantes, especialmente de origem natural, que podem ser utilizados como

alternativas potenciais na prevenção e no tratamento da mucosite oral induzida por agentes quimioterápicos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Mucosite oral

2.1.1 Etiologia

A radioterapia, como tratamento único ou, em combinação com outras modalidades, é uma importante opção no manejo de pacientes oncológicos. Os efeitos da radiação e da quimioterapia sobre as células malignas também se estendem aos tecidos bucais e peribucais, especificamente porque as células têm um maior número de divisões, as quais passam por constante renovação (Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011).⁴

O tratamento radioterápico de cabeça e pescoço é capaz de induzir a mucosite oral na maioria dos pacientes oncológicos, sendo este o efeito colateral agudo mais importante e frequente na cavidade oral. A mucosite também pode ocorrer após a utilização de agentes quimioterápicos, como o 5-Fluorouracil (5FU) e o metotrexato (Bascones-Martinez, *et al.*, 2013; Campos, *et al.*, 2014; Cuba, *et al.*, 2015; Mallick, *et al.*, 2015).⁷⁻¹⁰ O 5-FU é um quimioterápico eficaz, recomendado no tratamento do câncer de colo de útero, de mama e de cabeça e pescoço. No entanto, muitos efeitos adversos podem ocorrer durante o período terapêutico. Em adição à mucosite oral, observa-se mielossupressão, cefaleia, dermatite, fotofobia, diarreia e cardiotoxicidade (Chang, *et al.*, 2015; Focaccetti, *et al.*, 2015).^{11, 12}

Episódios de mucosite oral grave ocorrem em 30% a 70% dos pacientes submetidos à radioterapia; em combinação com quimioterapia, a incidência tende a aumentar, variando de 50% a 100%. As primeiras manifestações da mucosite oral são geralmente observadas em torno da segunda semana após o início da irradiação ao paciente. Para controlar os efeitos deletérios advindos deste tratamento, as doses de radiação são divididas em frações diárias, garantindo um curso progressivo da terapia (Bascones-Martinez, *et al.*, 2013; Cuba, *et al.*, 2015).^{8, 9}

2.1.2 Patobiologia

Os avanços obtidos em relação à patobiologia da mucosite demonstraram que este quadro pode resultar de lesão celular direta ou, de uma série de eventos biológicos que ocorrem nas células e tecidos submucosos (Cuba, *et al.*, 2015).⁸ A evolução da mucosite oral foi descrita em cinco fases. Cada fase sequencial

representa as ações de citocinas e fatores de crescimento associados aos efeitos dos fármacos quimioterápicos sobre o epitélio, a flora bacteriana oral, e a condição geral do paciente (Sonis, *et al.*, 2004; Campos, *et al.*, 2014; Cuba, *et al.*, 2015).^{7, 8, 13}

Tais fases estão descritas a seguir:

Fase I: Também é chamada de fase inicial ou inflamatória, vascular, referida, ou, ainda, como fase epitelial que ocorre devido a um efeito do agente quimioterápico, induzindo à liberação precoce de mediadores químicos por neutrófilos e da interleucina-1 β pelos macrófagos e linfócitos. Estas citocinas desencadeiam uma linha de resposta inflamatória, resultando em um aumento na permeabilidade vascular do tecido conjuntivo subepitelial. A ação da droga está associada com a formação de uma espécie reativa de oxigênio e liberação de radicais livres, que são moléculas instáveis, porque tem um elétron, ou mais de um, desemparelhados em suas camadas externas. Esta instabilidade leva-os a obter os elétrons faltantes a partir de outras moléculas, como as de DNA, RNA e lipídios. Assim, estas moléculas instáveis recuperam a estabilidade, danificando as moléculas que são vitais para as células. Este fenômeno é chamado de estresse oxidativo e desempenha um papel causal na iniciação da mucosite, inibindo a mitose das células da camada basal do epitélio da mucosa, por causar prejuízos diretos ao DNA. Uma reação inflamatória aguda ocorre e promove a diapedese predominante de neutrófilos, que liberam mediadores vasoativos e quimiotáticos. Esta fase epitelial é ideal para a coleta de dados, especialmente, para os agentes conhecidos por afetarem a divisão de células epiteliais na mucosa oral (drogas que promovem a síntese de DNA) e, começa a se desenvolver quatro a cinco dias após o início da quimioterapia. Esta fase pode ser mais prolongada em termos de desenvolvimento das lesões ulcerativas (Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011; Lalla, *et al.*, 2014; Cuba, *et al.*, 2015).^{4, 8, 14}

Fase II: Conhecida como a resposta ao dano primário, em que ainda não é possível observar qualquer alteração clínica na mucosa oral do paciente irradiado. Está associada à liberação e à ativação de fatores de crescimento que controlam a transcrição do RNA celular. As citocinas liberadas a partir dos queratinócitos, células endoteliais e as células da lâmina própria aumentam os danos celulares. Simultaneamente, a ação dos fármacos quimioterápicos e da radiação ionizante ativam enzimas que conduzem à apoptose (Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011; Lalla, *et al.*, 2014; Cuba, *et al.*, 2015).^{4, 8, 14}

Fase III: A etapa de amplificação e de sinalização caracteriza-se pelo predomínio de citocinas pró-inflamatórias, que têm a capacidade de regular os fatores de transcrição. Os níveis de certas substâncias produzidas pelas células da lâmina própria, como o fator de necrose tumoral (TNF), a IL-1 β e a interleucina 6 (IL-6) têm seus níveis séricos elevados e intensificam o dano celular, além de ampliar a ação dos fatores de transcrição (Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011; Lalla, *et al.*, 2014; Cuba, *et al.*, 2015).^{4, 8, 14}

Fase IV: Os graves eventos clínicos são decorrentes de uma série de processos apoptóticos induzidos pela radioterapia que, conseqüentemente, provocam redução da espessura da mucosa e ulceração. Esta fase é caracterizada por um infiltrado inflamatório constituído por macrófagos, neutrófilos e mastócitos. A colonização de bactérias é uma característica comum e acentuada, sendo maior após a formação de úlceras. As bactérias colonizadoras não são inativas e os produtos liberados a partir da parede celular destes microrganismos podem penetrar na mucosa, estimulando macrófagos a produzir mais citocinas pró-inflamatórias. As bactérias podem, também, invadir a lâmina própria e penetrar nas paredes vasculares, levando à bacteremia ou sepse. Esta fase está associada a uma grave debilitação do paciente, assim como um aumento nos custos de cuidados da saúde (Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011; Lalla, *et al.*, 2014; Cuba, *et al.*, 2015).^{4, 8, 14}

Fase V: caracterizada como sendo a fase final da mucosite oral, na qual ocorre o processo de cicatrização das úlceras, com a diferenciação de células e tecidos e com a integridade restaurada. A reepitelização começa em nível das margens da úlcera e é, geralmente, completada dentro de quatro semanas após a última dose de radiação (Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011; Cuba, *et al.*, 2015).^{4, 8}

2.1.3 Manifestações clínicas

A Organização Mundial de Saúde (OMS) disponibiliza uma escala para a classificação da mucosite oral: Grau 0: mucosa normal, sem sinal e sintomas; grau 1: mucosite oral leve, dor e eritema leve; grau 2: mucosite oral moderada, eritema oral, presença de ulceração, paciente com capacidade de se alimentar; grau 3: mucosite oral grave, eritema extenso, ulceração grave, dor, incapacidade de alimentação com alimentos sólidos; grau 4: mucosa oral com comprometimento vital, presença de úlceras, sangramento extenso e incapacidade de deglutição, requisito

para suporte enteral ou parenteral ao paciente (Basconez-Martinez, *et al.*, 2013; Cuba, *et al.*, 2015; Mallick, *et al.*, 2015).⁸⁻¹⁰

As lesões, geralmente, envolvem a mucosa bucal, lábios, superfícies inferiores da língua, assoalho bucal e palato mole. A dor presente na cavidade oral é capaz de limitar a ingestão de nutrientes, fluidos e medicamentos, resultando em perda de peso, desnutrição, tendo como consequência, a necessidade de instaurar nutrição enteral. Além disso, a mucosite oral representa um risco crescente de infecções sistêmicas, tais como pneumonia e candidíase, podendo levar também à septicemia (Rodriguez-Caballero, *et al.*, 2011; Cuba, *et al.*, 2015; Barkokebas, *et al.*, 2015)^{4, 5, 8}

2.1.4 Prevalência e riscos

A mucosite oral é considerada a complicação mais grave da terapia antineoplásica, que afeta 40 a 80 % dos pacientes submetidos à quimioterapia e quase todos aqueles submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço (Campos, *et al.*, 2014).⁷ O desenvolvimento da mucosite depende de fatores relacionados à terapia e às características do paciente (Raber-Durlacher, *et al.*, 2010)¹⁵ Os fatores associados ao paciente incluem idade, sexo, predisposição genética, saúde oral, normalidade do fluxo salivar, uso de tabaco e álcool e co-morbidades. Dentre os fatores de risco estão os locais específicos do tratamento, área de superfície da mucosa irradiada, taxa de acumulação de dose de radiação, agente quimioterápico concomitantemente utilizado e formas de administração do fármaco (Rosenthal, *et al.*, 2009).¹⁶

2.1.5 Impacto da mucosite

Um número significativo de pacientes relata a mucosite oral como o efeito adverso mais debilitante da terapia antineoplásica. Estudos prospectivos indicam que praticamente todos os pacientes em tratamento oncológico de cabeça e pescoço desenvolvem dor na cavidade oral e orofaringe, de tal gravidade que ocorre uma redução da qualidade de vida (Raber-Durlacher, *et al.*, 2010).¹⁵

As lesões orais podem levar à disfagia (dificuldade na alimentação) com alimentos sólidos e líquidos, disartria (falta de coordenação dos músculos da fala) e odinofagia (dor ou ardor na deglutição). Além disso, as lesões podem representar uma porta de entrada para infecções oportunistas (Campos, *et al.*, 2014).⁷

Devido à sensação dolorosa, os pacientes podem ter dificuldade para realização de higiene bucal; por isso, medidas de higiene como escovação e fio dental são essenciais. A hipossalivação é um quadro clínico frequente, podendo mais tardiamente aumentar o risco de cárie dentária e doença periodontal (Lalla, *et al.*, 2014).¹⁴ O estado humoral também é possível ser alterado em termos de perturbação, depressão e raiva em pacientes que receberam quimioterapia (Eilers, *et al.*, 2011).¹⁷ Tais complicações, muitas vezes, exigem a interrupção parcial ou completa da terapia, aumentando o risco de proliferação de células tumorais e tornando mais difícil controlar a disseminação das células neoplásicas (Barkokebas, *et al.*, 2014).⁵

2.2 Prevenção e alternativas de tratamento

A prevenção da mucosite oral é um tema que vem sendo estudada constantemente, devido à sua alta incidência e relevância clínica no prognóstico do paciente. Diversos tratamentos são descritos na literatura, entretanto, ainda não existe um protocolo padrão-ouro, uma vez que não há comprovação científica suficiente que indique um tratamento com eficácia total (Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011).⁴

Com o intuito de minimizar as consequências da mucosite oral em pacientes oncológicos submetidos à irradiação, a manutenção da higiene oral assume um papel importante na prevenção da mucosite oral. O principal objetivo é reduzir atividade metabólica da microbiota bucal para prevenir e/ou reduzir o desconforto associado à mucosite oral, diminuindo a quantidade de microrganismos, assim como a probabilidade de infecções secundárias. Antes de iniciar o tratamento antineoplásico, ou seja, radioterapia em região de cabeça e pescoço, o paciente é avaliado para eliminar qualquer fator de risco que possa trazer complicações orais. Isto é efetuado por meio da realização de um completo exame oral e dentário, incluindo avaliação radiográfica. Qualquer foco de infecção deve ser eliminado antes do início da terapia oncológica. Evita-se, também, o consumo de alimentos condimentados, bem como o uso de álcool e tabaco. Os enxaguatórios bucais como clorexidina, peróxido de hidrogênio, fosfato de cálcio são opções adicionais relatadas na literatura. No entanto, para estes, também, não há nenhuma prova

científica de sua eficácia na gestão da mucosite oral (Eilers, *et al.*, 2011; Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011; Campos, *et al.*, 2014; Mallick, *et al.*, 2015).^{4, 7, 10, 17}

A crioterapia é uma prática indicada para o alívio de lesões causadas por mucosite. A sucção de pequenos cubos de gelo proporciona o alívio da dor e pode prevenir o desenvolvimento de novas lesões. Esta alternativa tópica de tratamento provoca vasoconstrição, o que diminui a quantidade de medicamento ou do quimioterápico entregue à mucosa oral (Mallick, *et al.*, 2014; Campos, *et al.*, 2014; Lalla, *et al.*, 2014).^{7, 10, 14}

A laserterapia de baixa intensidade recomendada para prevenir e tratar a mucosite é usada para acelerar a reparação de tecidual, reduzindo a inflamação e a dor. Embora, não seja considerado um agente antioxidante clássico, a radiação laser tem propriedade de reduzir a formação de radicais livres. O efeito produzido pela fototerapia tem capacidade de modular vários processos metabólicos pela conversão da energia luminosa do laser que, através de processos bioquímicos e fotofísicos, transforma a luz em energia útil para a célula. A radiação laser é absorvida por cromóforos na cadeia respiratória das mitocôndrias, com aumento na adenosina trifosfato, produção esta que resultará em aumento celular, proliferação e síntese de proteínas, promovendo o reparo tecidual. No entanto, uma vez que este tipo de tratamento requer equipamento dispendioso e operadores especializados, a sua utilização é frequentemente limitada a um restrito número de pacientes (Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011; Campos, *et al.*, 2014; Cuba, *et al.*, 2015).^{4, 7, 8}

Os fatores de crescimento que promovem a proliferação epitelial podem ser benéficos em casos de úlcera bucal causada por mucosite. A única droga aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para mucosite oral é a palifermina (Lalla, *et al.*, 2014).¹⁴ Este fármaco tem sido usado para a prevenção de mucosite oral em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço, tratados com quimioterapia ou transplante de células estaminais. Alguns autores avaliaram a eficácia da palifermina em pacientes submetidos à quimioterapia pós-operatória e concluíram que a sua utilização reduziu a gravidade e a duração, bem como, aumentou o tempo de início da mucosite nesses pacientes (Henke, *et al.*, 2011; Mallick, *et al.*, 2014).^{10, 18} Os benefícios proporcionados pelo uso profilático desta droga necessitam de estudos adicionais, uma vez que os dados disponíveis na literatura ainda se mostram insuficientes para o uso em larga escala. Outra razão que limita a aplicabilidade da

palifermina para a prevenção de mucosite oral é o seu elevado custo (Campos, *et al.*, 2014).⁷

O mel tem sido usado para promover a cicatrização de feridas ao longo dos séculos. Estudos recentes têm relatado que este agente pode ser útil para amenizar feridas, queimaduras, fascíte necrosante, úlceras da pele e infecções orais (Hawley, *et al.*, 2014; Cho, *et al.*, 2015).^{19, 20} Embora os mecanismos para a atividade biológica e propriedades terapêuticas para a cicatrização de feridas sejam ainda desconhecidos, o mel tem sido descrito como sendo eficaz no tratamento de feridas de pacientes submetidos à quimioterapia e, também, por possuir propriedades que evitam as infecções secundárias, em torno da lesão (Cho, *et al.*, 2015).²⁰

O mel apresenta atividade antimicrobiana que tem efeito na redução de mucosite. Possui também elevada osmolaridade, pH baixo e, capacidade de gerar níveis não citotóxicos de peróxido de hidrogênio, através da enzima glicose oxidase. Além disso, é capaz de reduzir a síntese local e plasmática de prostaglandinas. Possui efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e, aumenta os níveis de óxido nítrico em lesões. Como resultado de todas essas propriedades, o mel pode acelerar a reparação e a cicatrização das descamações na mucosa e, assim, reduzir as irritações (Hawley, *et al.*, 2014; Raessi, *et al.*, 2014).^{19, 21}

Estudos avaliaram a combinação de mel e café, substâncias comestíveis naturais, que são agradáveis, seguras, mais econômicas e facilmente disponíveis. Comparado com esteroide tópico, esta modalidade de tratamento pode ser utilizada como uma terapia alternativa no tratamento da mucosite oral (Raessi, *et al.*, 2014).²¹ Outro estudo mostrou uma análise em que o uso do mel pode retardar o início da mucosite, tanto por radioterapia como por quimioterapia. Entretanto, quando estudado sobre as infecções secundárias, o grupo que recebeu mel não obteve diferenças significativas quando comparado ao grupo controle (Cho, *et al.*, 2015).²⁰

Pesquisas têm identificado que o mel pode ter um impacto positivo na prevenção da mucosite oral e perda de peso, se usado regularmente durante ou após a radioterapia e quimioradioterapia. Além de ter menor custo que os agentes usados atualmente, não apresenta efeitos colaterais e é bem tolerado pelos pacientes (Hawley, *et al.*, 2014; Cho, *et al.*, 2015).^{19, 20}

A liberação de espécies reativas de oxigênio, com conseqüente estresse oxidativo, é considerada o principal fator para a ativação dos inúmeros eventos

responsáveis pela mucosite oral. Os antioxidantes são substâncias que neutralizam essas espécies reativas de oxigênio, bloqueando sua formação ou, levando à sua eliminação. Pesquisas acerca do uso de antioxidantes revelaram dados insuficientes para justificar seu uso em protocolos de tratamento. Até o momento, os resultados são promissores e estes agentes podem representar uma alternativa na prevenção e tratamento da mucosite oral (Cuba, *et al.*, 2015).⁸

Agentes antioxidantes de baixo peso molecular, como ácido ascórbico, tocoferóis, os polifenóis e os tióis também podem ser úteis. O conhecido agente antioxidante natural α -tocoferol, principal constituinte da vitamina E (Cuba, *et al.*, 2015),²² é o mais importante antioxidante inato presente no corpo humano e sua função principal é eliminar os radicais livres. Uma variedade de estudos sobre vitamina E como radioprotetor apresentou resultados favoráveis (Cuba, *et al.*, 2015).⁷ A aplicação tópica de vitamina E também foi examinada e uma diminuição das lesões foi observada (Campos, *et al.*, 2014).⁷ Estudos evidenciaram resultados relevantes sobre o uso de vitamina E para pacientes tratados com radiação; aqueles que receberam o α -tocoferol apresentaram uma redução da mucosite oral quando comparados ao grupo controle (Ferreira, *et al.*, 2004; Nakayama, *et al.*, 2011).^{23, 24}

Em outro estudo, foi avaliada a resposta clínica e histológica após a aplicação tópica de vitamina E e *Aloe vera* (uma planta, historicamente, utilizada como auxílio na cicatrização de feridas, é rica em flavonoides, constituintes de polifenóis) sobre a cura de lesões induzidas na língua de ratos submetidos a radiação, onde os animais foram divididos em três grupos (Cuba, *et al.*, 2015).²² Por conseguinte, foi aplicada radiação e depois de 24 horas produzida a lesão no ventre da língua. Então foi feita a aplicação tópica da substância e depois de cinco dias de tratamento, foi feita a eutanásia em um grupo e depois de sete dias, em outro grupo; após, foi avaliada a evolução clínica e histológica (Cuba, *et al.*, 2015).²²

Durante o tratamento, ambos os produtos mostraram melhora clínica e processo inflamatório visível, houve uma ligeira superioridade com a vitamina E, tanto no exame físico, quanto no histológico. Com base nos resultados e comparados com outros estudos, foi observado que os antioxidantes testados mostraram potencial regenerativo. Portanto, os resultados do estudo sugerem que a vitamina E e o *Aloe vera* contribuíram para reduzir o processo inflamatório e a gravidade das lesões e, favorecer a reparação de tecidos que tiveram lesões induzidas na mucosa a partir da radiação (Cuba, *et al.*, 2015).²²

Investigações futuras podem se basear na utilização de vitamina E e *Aloe vera* como alternativa de prevenção e tratamento da mucosite oral; entretanto, estudos adicionais ainda são necessários para incluir estes antioxidantes nos protocolos para a mucosite oral (Cuba, *et al.*, 2015).²²

A amifostina é um potente antioxidante sintético que exerce os seus efeitos como um agente citoprotetor seletivo de tecidos normais, contra a toxicidade dos tratamentos antineoplásicos. Alguns pesquisadores concluíram que uma redução significativa de apoptose celular ocorreu depois da administração deste fármaco. Foi sugerido que este efeito depende de características individuais e que mais estudos com amostras maiores são necessários. Além disso, os efeitos adversos mais comuns relacionados ao seu uso devem ser considerados, tais como náuseas, vômitos, hipotensão e reações alérgicas. Em 1999, a amifostina foi aprovada pela FDA para a proteção contra xerostomia induzida por radioterapia no tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço. Mais de 100.000 pacientes foram tratados com amifostina, embora seus efeitos ainda sejam controversos (Rodríguez-Caballero, *et al.*, 2011; Cuba, *et al.*, 2015).^{4, 8}

As dietas ricas em polifenóis de frutas e vegetais na prevenção de alguns tipos de neoplasias e de doenças inflamatórias crônicas e degenerativas estão bem estabelecidas e aceitas. No entanto, pouco se sabe sobre o papel destas substâncias na prevenção de doenças orais. Os flavonoides são constituintes de polifenóis e estão presentes em várias plantas, tais como *Aloe vera*, camomila e calêndula, às quais possuem propriedades antioxidantes. Estudos avaliaram a eficácia de formulações com base na *Aloe vera* no controle da mucosite oral e não apresentaram resultados positivos. No entanto, uma revisão da literatura investigando as finalidades antioxidantes, anti-inflamatórias e de cicatrização de feridas com propriedades fitoterápicas sugere que a *Aloe vera* pode ser uma alternativa no tratamento de mucosite oral. Alguns estudos baseados na utilização de chá de camomila para o tratamento da mucosite relataram resultados promissores. As flores de *Calendula officinalis* apresentaram uma redução na intensidade das lesões e diminuição do tempo de cicatrização das úlceras causadas por mucosite oral induzida por radiação. O uso de substâncias extraídas de plantas, incluindo polifenóis, é de extrema importância na prevenção de mucosite oral, principalmente por causa da sua atividade antioxidante e, também, devido a sua baixa taxa de efeitos adversos (Cuba, *et al.*, 2015).⁸

O resveratrol é um composto antimicrobiano natural encontrado em várias plantas e frutas (Pervaiz, 2003).²⁵ Seus níveis são particularmente altos na casca das uvas vermelhas e, portanto, também no vinho tinto (Kopp, 1998).²⁶ Estudos evidenciaram que o resveratrol possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antineoplásicas e antienvhecimento (Kopp, 1998; Pervaiz, 2003; Bertelli, *et al.*, 2009).²⁵⁻²⁷ Em níveis plasmáticos, o resveratrol foi encontrado em associação com lipoproteínas (Belguendouz, *et al.*, 1998)²⁸ e *in vitro*, foi observada a inibição de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de sua forma oxidada (Kerry, *et al.*, 1997).²⁹ Em células endoteliais humanas, induziu vasodilatação (Li, *et al.*, 2000)³⁰ e foi verificada redução do potencial trombogênico, através da inibição da expressão de moléculas de adesão (Lin, *et al.*, 2003).³¹

Estudos que utilizaram linhagens de células carcinogênicas humanas têm sugerido que o resveratrol pode ser considerado um agente quimiopreventivo (Gusman, *et al.*, 2001).³² Nas últimas décadas, foi demonstrado que os ácidos fenólicos (ácidos gálico, ácidos cafeico, ácido tânico), flavonoides (genisteína, daidzeína, quercetina) e outros polifenóis induzem apoptose em células carcinogênicas (Surh, 2003)³³ e alguns ensaios clínicos utilizando estes produtos naturais têm sido realizados (Aggarwal, *et al.*, 2003; Linden, *et al.*, 2003).^{34, 35}

A atividade anti-inflamatória do resveratrol é explicada pela inibição da expressão e atividade das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2), inibindo também a síntese de tromboxanos, que atuam na agregação plaquetária. Estudos indicaram que o resveratrol pode induzir a apoptose, agindo como um agente antiproliferativo de alguns tipos de tumores (Kerry, *et al.*, 1997; Wang, *et al.*, 2002).^{29, 36} O resveratrol pode intervir nas células cancerígenas de diversas maneiras, incluindo a inibição da cascata do ácido araquidônico (Linden, *et al.*, 2003).³⁵ Outro mecanismo pode envolver a inibição da proteína quinase C, um componente fundamental na promoção dos tumores, uma ação que poderia explicar o seu efeito quimiopreventivo (Aggarwal, *et al.*, 2003).³⁴

2.3 Protocolos de indução *in vivo*

Em um estudo com camundongos, foi avaliado o fator de crescimento de queratinócitos recombinante humano (palifermina) na mucosite oral induzida por radioquimioterapia. Os animais receberam uma dose diária de radiação, durante duas semanas. Foi administrada palifermina antes da radioterapia e no final da

primeira semana de irradiação e no final da segunda semana. Foi analisada a ulceração da mucosa lingual dos camundongos e os resultados evidenciaram aumento na tolerância da mucosa oral irradiada, com preservação da mesma (Dorr, *et al.*, 2005).³⁷

Modelos de camundongos também foram empregados para estudar a resposta do hospedeiro, após a administração de 5-FU, com o objetivo de verificar genes-alvos e sua relação com outras citocinas por meio da análise do transcriptoma. Foram estudados 36 camundongos, por seis a oito semanas, divididos em dois grupos: controle e tratado com 5-FU intraperitoneal. Os camundongos que receberam o tratamento por 5-FU foram analisados por macroanálise e exame histológico em diferentes intervalos de tempo e, a seguir, foi aplicada a análise imunohistoquímica e análise do transcriptoma para determinar o perfil de expressão gênica. Os dados encontrados sugeriram que o bloqueio de citocinas pró-inflamatórias poderia representar uma estratégia eficaz para prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia no futuro (Chang, *et al.*, 2015).¹¹

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mucosite oral é um efeito agudo comum nos pacientes em tratamento para o câncer de cabeça e pescoço. É uma condição debilitante que se inicia em torno da segunda semana de tratamento e, também, pode ocorrer mais precocemente (Cuba *et al.*, 2015; Cho *et al.*, 2015)^{8, 20}.

A falta de estratégias preventivas e eficazes para o tratamento da mucosite oral tem solicitado investigação de novos alvos terapêuticos (Cuba *et al.*, 2015)⁸. A laserterapia, a palifermina e a amifostina estão entre as modalidades terapêuticas de escolha que contribuem para a prevenção e tratamento da mucosite oral, porém devido aos custos elevados e efeitos adversos limitam sua aplicabilidade clínica (Cuba *et al.*, 2015)⁸.

Assim, os agentes antioxidantes naturais podem ser considerados como alternativas para o tratamento de pacientes com mucosite oral. Os resultados mais relevantes são os relatados com a utilização de vitamina E e de *Aloe vera* (Cuba *et al.*, 2015)⁸. Por conseguinte, o mel pode ter um impacto positivo na prevenção da mucosite oral e da perda de peso, ao ser usado regularmente, durante ou após, a radio e a quimioterapia. No entanto, esses resultados são baseados em uma análise de um pequeno número de ensaios clínicos e mais estudos tornam-se obrigatórios para que se satisfaçam critérios de inclusão e confirmem cientificamente o uso do mel como um agente terapêutico (Cho *et al.*, 2015)²⁰.

A literatura consultada evidenciou que diversos estudos estão sendo feitos com objetivo de prevenir a mucosite oral ou minimizar o grau de comprometimento dos tecidos intrabucais.

O cirurgião-dentista deve ter o conhecimento necessário e estar preparado para diagnosticar e tratar os efeitos adversos e colaterais resultantes do tratamento do câncer. A conclusão do tratamento odontológico antes do início dos ciclos de radioterapia e/ou quimioterapia, seria uma medida ideal para reduzir a morbidade e melhorar a saúde geral dos pacientes durante a terapia oncológica.

Portanto, a prevenção e a atenuação dos efeitos colaterais, que tenham manifestações intrabucais, em pacientes sob tratamento oncológico são importantes, visto que as lesões bucais, decorrentes desta terapêutica, podem agravar consideravelmente a condição clínica e o risco de infecção.

REFERÊNCIAS

1. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. *J Pediatric Oncol Nursing*. 2004; 21(5):281-287.
2. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer*. 2001; 37:2056–2063.
3. Golberg SL, Chiang L, Selina N, Hamarman S. Patient perceptions about chemotherapy-induced oral mucositis: implications for primary/secondary prophylaxis strategies. *Support Care Cancer*. 2004; 12:526-530.
4. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagaresa D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padillac D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 41:225–238.
5. Barkokebas A, Silva IHM, Andrade SC, Carvalho AAT, Gueiros LAMG, Paiva SM, et al. Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. *J Oral Pathol Med*. 2014;30(1):1–6.
6. Roopashri G, Jayanthi K: Radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis - prevention and current therapeutic modalities. *IJDA*. 2010;2:174-179.
7. Campos MIDC, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJV. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2014;2(3):337–40.

8. Cuba LF, Salum F, Cherubini K, Figueiredo MAZ. Antioxidant agents: A future alternative approach in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis? *Altern Ther Health Med*. 2015;21(2):36-41.
9. Bascones-Martínez A, Muñoz- M, Gómez-Font R. Efectos secundarios bucales de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer en la región cervicofacial. *Med Clin*. 2013;141(2):77–81.
10. Mallick S, Benson, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s00405-015-3694-6
11. Chang C-T, Hsiang C-Y, Ho T-Y, Wu C-Z, Hong H-H, Huang Y-F. Comprehensive assessment of host responses to 5-Fluorouracil-induced oral mucositis through transcriptomic analysis. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135102.
12. Focaccetti C, Bruno A, Magnani E, Bartolini D, Principi E, Dallaglio K, et al. Effects of 5-Fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes. *PLoS One*. 2015;10(2):e0115686.
13. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004;20(1):11-15.
14. Lalla R V, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):341–9.
15. Raber-Durlacher JE, Elad S, Andrei Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010;46:452–456.
16. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2009;19(1):29-34.

17. Eilers J, Million R. Clinical update: Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2011;27(4):e1–16.
18. Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, Salzwimmer M, Lizambri R, Emmerson L, Chen MG, Berger D. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011;9(20):2815–2820.
19. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation – induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2014; 22: 751-761.
20. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck cancer: A meta analysis. *Laryngoscope*. 2015; 125: 2085-2092.
21. Raeessi MA, Raeessi N, Panahi Y, Gharaie H, Davoudi SM, Saadat A, Zarchi AAK, Raeessi F, Ahmadi SM, Jalalian H. “Coffee plus honey” versus “topical steroid” in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2014; 14:293.
22. Cuba LF, Filho AB, Cherubini K, Salum FG, Figueiredo MAZ. Topical application of aloe vera and vitamin E on induced ulcers on the tongue of rats subjected to radiation: clinical and histological evaluation. *Support Care Cancer*. 2015; 24: 2557-2564.
23. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, Ilha L. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial. *Head Neck*. 2004; 26:313–321.

24. Nakayama A, Alladin KP, Igbokwe O, White JD. Systematic review: generating evidence-based guidelines on the concurrent use of dietary antioxidants and chemotherapy or radiotherapy. *Cancer Invest.* 2011; 29(10): 655–667.
25. Pervaiz S. Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J.* 2003;17:1975–1985.
26. Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the ‘French paradox’? *Eur J Endocrinol.* 1998;138:619–620.
27. Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *J CardiovascPharmacol.* 2009;54:468–476.
28. Belguendouz L, Fremont L, Gozzelino MT. Interaction of transresveratrol with plasma lipoproteins. *Biochem Pharmacol.* 1998;55:811-816.
29. Kerry NL, Abbey M. Red wine and fractionated phenolic compounds prepared from red wine inhibit low density lipoprotein oxidation in vitro. *Atherosclerosis.* 1997;135:93–102.
30. Li HF, Chen SA, Wu SN. Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca(2+) - activated K+ current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2000;45:1035–1045.
31. Lin MT, Yen ML, Lin CY, Kuo ML. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis by resveratrol through interruption of Src-dependent vascular endothelial cadherin tyrosine phosphorylation. *Mol Pharmacol.* 2003;64:1029– 36.
32. Gusman J, Malonne H, Atassi G. A reappraisal of the potential chemopreventive and chemotherapeutic properties of resveratrol. *Carcinogenesis.* 2001;22:1111-1117.

33. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*. 2003;3: 768-780.
34. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*. 2003;23: 363– 398.
35. Linden KG, Carpenter PM, McLaren CE, Barr RJ, Hite P, Sun JD, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer: experience with a polyphenol from green tea. *Recent Results Cancer Res*. 2003;163: 165-71.
36. Wang Z, Huang Y, Zou J, Cao K, Xu Y, Wu JM. Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int J Mol Med*. 2002;9: 77– 9.
37. Dorr W, Bassler S, Reichel S, Spekl K. Reducion of radiochemotherapy-induced early oral mucositis by recombinant human keratinocyte growth factor (palifermin): experimental studies in mice. *Int J Radiation Oncol Phys*. 2005. 62(3): 881-887.