

Prevalência de Mucosite Oral Radioinduzida em um Serviço de Radioterapia no Norte de Minas Gerais

Prevalence of Radioinduced Oral Mucositis in a Radiotherapeutic Service at North of Minas Gerais State

Mário R. MELO FILHO¹, Maria B. O. PIRES¹, Hercílio MARTELLI JÚNIOR², Paulo R. F. BONAN², Lucianne M. C. LIMA³

1 - Professores Mestres, Departamento de Odontologia, Universidade Estadual de Montes Claros e Serviço de Radioterapia da Santa Casa de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil.

2 - Professores Doutores, Departamento de Odontologia, Mestrado em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Montes Claros.

3 - Doutoranda - Serviço de Radioterapia da Santa Casa de Montes Claros

RESUMO

O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência da mucosite oral radioinduzida por tratamento radioterápico em campos cérvico-faciais, destacando a sua gravidade, relação com dose dependência e associação com xerostomia. Foram avaliados, em corte transversal, entre a oitava e trigésima quinta sessão de radioterapia, 34 pacientes portadores de neoplasias na região de cabeça e submetidos à radioterapia convencional, em doses tumorílicas em campos cérvico-faciais, por dois examinadores previamente calibrados ($Kappa=0,85$) durante 23 meses consecutivos entre os anos de 2007 a 2009, atendidos no serviço de Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Montes Claros. Dos 34 pacientes atendidos, 25 (73,5%) eram masculinos e 9 (26,5%) femininos, com média etária igual ou superior a 61 anos (50%). Desses, 26,5% apresentavam neoplasias malignas em língua e

20,6% em cavidade oral (cujo sítio anatômico não especificado). Desses indivíduos, 27 (79,4%) desenvolveram mucosite com dosagem média de 3271,7 cGy ($\pm 1412,8$). O grau de mucosite mais comumente encontrado foi o 3 (29,4%). Houve associação entre a presença de mucosite com quadros xerostômicos ($p=0,027$) e campos irradiados ($p=0,029$). Não houve relação entre a presença de mucosite com gênero, faixa etária e número de sessões de radioterapia ($p>0,05$). Também não houve correlação entre a gravidade da mucosite com a xerostomia, número de sessões de radioterapia e sítio da neoplasia ($p>0,05$). Em suma, a mucosite oral radioinduzida é um fenômeno de alta prevalência, que pode apresentar níveis elevados de severidade e que se relaciona na sua presença, com o campo irradiado e xerostomia.

PALAVRAS-CHAVE: Radioterapia, mucosite, epidemiologia.

INTRODUÇÃO

A radioterapia, exclusiva ou adjuvante à cirurgia, é usualmente efetiva no tratamento e controle dos tumores malignos em cabeça e pescoço¹⁻³. As opções de tratamento radioterápico se dividem em duas modalidades: teleradioterapia (radioterapia com fonte à distância) e braquiterapia (radioterapia por meio do implante, através de aplicadores intraluminais ou endocavitários e contato direto de radioisótopos). A teleradioterapia pode ser feita com aceleradores lineares onde técnicas de planejamento convencionais, tridimensionais ou conformacionais são empregadas¹⁻⁷. Embora a teleterapia seja muito utilizada, seus efeitos colaterais afetam particularmente a cavidade bucal quando do envolvimento de campos cérvico-faciais^{1-2,5,8-9}. Alterações nas regiões contidas nesses campos afetando mucosas, ossos, glândulas salivares, dentes, vasos, nervos e músculos são frequentemente relatadas^{8,10-13}.

Xerostomia, trismo, cárie por radiação, candidose, osteoradionecrose, hiperpigmentações em mucosa e mucosite são os principais efeitos colaterais da radioterapia em cavidade bucal^{2-3,5,10-15}. A mucosite oral é o efeito agudo de maior morbidade¹⁶⁻²⁴, por dificultar a deglutição, limitar a fala e a mastigação, além de expor o paciente a infecções por microorganismos oportunistas, resultando na diminuição da sua qualidade de

vida^{3,16,18,25}. Além disso, a mucosite oral grave pode exigir interrupção parcial ou completa do tratamento antineoplásico antes do regime planejado ser completado, aumentando o risco de proliferação das células tumorais e dificultando o controle da neoplasia maligna²⁴.

O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência da mucosite oral radioinduzida por tratamento radioterápico em campos cérvico-faciais, destacando a sua gravidade, relação com dose dependência e associação com xerostomia.

MATERIAL E MÉTODO

Tratou-se de um estudo transversal observacional onde se examinou 34 pacientes portadores de neoplasias na região de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia convencional em doses tumorílicas nos campos cérvico-faciais. A observação por dois examinadores previamente calibrados ($Kappa=0,85$) ocorreu durante 2007 a 2009, por 23 meses consecutivos, no serviço de Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Montes Claros. Esses indivíduos foram avaliados, entre a oitava e trigésima quinta sessão de radioterapia nos campos previamente citados. Para a coleta de dados foi desenvolvido um instrumento que contemplava as variáveis do estudo. A classificação da mucosi-

te oral foi realizada a partir da classificação proposta pela OMS, que divide a mesma em 4 graus, sendo 3 de diferentes níveis de gravidade variável e um de ausência de lesão. O relato pessoal de xerostomia foi dicotomizado entre ausência e presença. Os critérios de inclusão nessa investigação foram pacientes de qualquer idade, de ambos os sexos, sob tratamento oncológico radioterápico convencional envolvendo a região de cabeça e pescoço. Eles ou seus responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A identidade dos pacientes foi preservada. Os critérios de exclusão foram pacientes que realizavam tratamento quimioterápico concomitante, os impossibilitados de abrir a boca e menores de 18 anos. Dos 120 indivíduos que realizaram tratamento oncológico nessa instituição, 34 satisfizeram os critérios de seleção. Os dados foram tabulados no Software SPSS 15.0 (SPSS, Chicago, EUA) e submetidos ao teste *Likelihood*. Esse estudo foi submetido ao comitê de ética da Universidade Estadual de Montes Claros, sob o parecer 612.

RESULTADOS

Dos 34 pacientes incluídos na amostra deste estudo, 25 (73,5%) eram masculinos e 9 (26,5%) femininos. O estrato médio mais comum foi categorizado em igual ou maior que 60 anos (17 casos, 50%). A queixa de xerostomia foi apontada por 17 indivíduos (50%). Dos 34 indivíduos, 26,5% apresentavam neoplasias malignas em língua e 20,6% em cavidade oral sem um sítio específico acometido. Desses, 27 (79,4%) desenvolveram mucosite com dosagem média de 3271,7 cGy (\pm 1412,8). O grau de mucosite mais comum foi o 3 (37%), em que o paciente apresenta ulcerações confluentes, requerendo dieta líquida, seguido pelos graus 1 e 2 (33,3% e 29,7% respectivamente). Não houveram casos de mucosite grau 4. A Figura 1 ilustra uma mucosite radioinduzida grau 3. A Tabela 1 descreve a relação entre a presença ou ausência de mucosite relacionadas com gênero, estrato etário, localização anatômica da neoplasia, número de sessões de radioterapia e xerostomia. Desses critérios, os que apresentaram significância para a presença de mucosite foram a localização da lesão, ou seja, os campos irradiados associados a esses sítios, e a presença de xerostomia ($p=0,029$ e $p=0,027$, respectivamente). A Tabela 2 ilustrou a relação entre a gravidade da mucosite e xerostomia, número de sessões de radioterapia e localização da

lesão. Nenhuma dessas variáveis demonstrou associação significativa com a gravidade da mucosite.

DISCUSSÃO

A mucosite oral é um efeito colateral de morbidade relevante relacionado ao tratamento radioterápico, que impacta negativamente sobre a qualidade de vida do paciente irradiado^{3,16,18,25}. Em estudo realizado com pacientes irradiados na região de cabeça e pescoço, foram obtidas informações sobre as alterações orais presentes e qualidade de vida. Xerostomia (91,8%), alterações na gustação (75,4%), disfagia (63,1%) e dor (58,4%) interferiam diretamente nas atividades diárias dos pacientes⁹. Evidentemente, quadros álgicos e disfágicos podem se associar a mucosite oral radioinduzida^{3,16,27}.

Tabela 1. Associação entre presença e ausência de mucosite oral radioinduzida com gênero, extrato etário, localização da lesão neoplásica, número de sessões de radioterapia e xerostomia (n=34, Santa Casa de Misericórdia, Montes Claros, Minas Gerais).

Variáveis	Presença de Mucosite	Ausência de Mucosite	P
Gênero			
Masculino	20	5	0,888
Feminino	7	2	
Estrato Etário			
Menor ou igual a 25 anos	1	0	0,421
Entre 26 e 40 anos	3	0	
Entre 41 e 60 anos	11	2	
Igual ou maior que 61 anos	12	5	
Local da lesão neoplásica			
Cavidade oral	18	2	0,029
Faringe e Hipofaringe	8	2	
Sítios Fácio-cervicais (parótida e metástases cervicais)	1	3	
Número de sessões de radioterapia			
De 8 a 15	13	2	0,595
De 16 a 25	10	4	
De 25 a 35	4	1	
Xerostomia			
Presença	16	1	0,027
Ausência	11	6	



Figura 1. Mucosite grau 3 (OMS) em mucosa bucal com ulcerações confluentes e eritemas evidentes.

Tabela 2. Associação entre gravidade da mucosite oral radioinduzida (OMS) com xerostomia, número de sessões de radioterapia e localização da neoplasia (n=34, Santa Casa de Misericórdia, Montes Claros, Minas Gerais).

Variável/Grau da Mucosite (OMS)		1 (eritema, sensibilidade)	2 (ulcerações, dieta sólida)	3 (ulcerações, dieta líquida)	p
Presença de xerostomia	sim	7	4	5	0,102
	não	2	4	5	
Número de sessões de RxT	de 8 a 15	4	6	3	0,083
	de 16 a 25	5	1	4	
	de 26 a 35	3	4	3	
Localização da neoplasia	Cavidade oral	7	6	5	0,241
	Faringe e hipofaringe	2	1	5	
	Sítios Fácio- Cervicais	0	1	0	

A mucosite oral induzida por radioterapia acomete a maioria dos pacientes submetidos à radiação tumorocida em campos cervico-faciais¹⁶. Em nosso estudo, 79,4% dos indivíduos desenvolveram mucosite oral radioinduzida. Trotti *et al.*²⁶ (2003), em uma metanálise, relataram após análise de diversos dados sobre mucosite oral, que 97% de 2875 pacientes desenvolveram devido à radioterapia convencional. Handschel *et al.*²⁷ (2001), que acompanharam 13 pacientes irradiados em cabeça e pescoço, reportaram que todos desenvolveram mucosite oral a partir da segunda semana do início da radioterapia apresentando ardência e eritema na faixa de 3000 cGy até ulcerações confluentes e extensas por volta de 6000 cGy. Em nosso estudo, o grau de mucosite mais encontrado foi o 3 (37%) e a dose de radiação média acumulada no diagnóstico foi de 3271,7 cGy, porém o desvio padrão foi relativamente amplo. Mucosite em graus 3 e 4 após a metade do tratamento radioterápico em doses tumorocidas são frequentes²⁷. Cerca da metade dos pacientes que recebem radioterapia hiperfracionada (56%) desenvolvem mucosite graus 3 e 4 em comparação com 34% dos pacientes que recebem tratamento radioterápico convencional^{18,26}. Nesse estudo, os pacientes foram submetidos a doses convencionais e não ao hiperfracionamento.

O uso do álcool e tabaco, associação com a quimioterapia, hiperfracionamento, infecções fúngicas, campo irradiado, dose total de radiação e má higienização bucal podem aumentar a incidência ou agravar a mucosite^{2,18,26}. O perfil epidemiológico dos pacientes estudados é compatível com o quadro geral de indivíduos com neoplasias malignas em cabeça e pescoço: de meia idade, tabagistas e etilistas crônicos e com má higienização oral, apresentando edentulismo parcial ou total. A hipossalivação também parece ser um fator contributivo, porque níveis baixos de EGF salivar estão diretamente associados à intensidade da mucosite oral, resultando na deficiência na reparação da mucosa irradiada²⁸. Em nosso estudo, o campo de distribuição de dose e os quadros xerostômicos estavam diretamente associados à presença da mucosite. Não houve associação entre os

fatores alistados no estudo, como presença ou ausência de xerostomia, localização da neoplasia e número de sessões de radioterapia, com a gravidade da mucosite.

Em suma, vimos nesse estudo que a mucosite oral radioinduzida é um fenômeno de alta prevalência, que pode apresentar níveis elevados de severidade e que se relaciona com o campo irradiado e com a presença de xerostomia.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Zakrzewska JM. Oral Cancer BMJ 1999;318(7190):1051-54.
- Scully C, Porter S. ABC of Oral Health. Oral Cancer BMJ 2000;321(7253):97-100.
- Scully C, Porter S. Oral Cancer. West J Med 2001;174(5):348-51.
- Chao C, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, *et al.* Functional outcome of parotid gland sparing in patients with head and neck (H&N) cancers receiving intensity-modulated (IMRT) or 3-D radiation therapy. J Radiat Oncol 2000;48(3-Suppl 1):174.
- Sannomiya EK, Furukawa S. Different methods of radiotherapy in oral cancer and its complications. RBO 2000;57(5):336-38.
- Claus F, Duthoy W, Boterberg T, De Gersem W, Huys J, Vermeersch H, *et al.* Intensity modulated radiation therapy for oropharyngeal and oral cavity tumors: clinical use and experience. Oral Oncol 2002;38(6):597-604.
- Vineberg KA, Eisbruch A, Coselmon MM, Mcshan DL, Kessler ML, Fraass BA. Is uniform target dose possible in IMRT plans in the head and neck? Int J Radiation Oncology Biol Phys 2002;52(5):1159-72.
- Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S, Peiffert D, Aletti P, Marchal C, *et al.* Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37(3):577-85.
- Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N. Quality

- of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head and Neck* 1999;21(1):1-19.
10. Schubert MM, Izutsu KT. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. *J Dent Res* 1987;66(Spec N°):680-8.
 11. Maxymiw WG, Wood RE. The role of dentistry in head and neck cancer. *J Can Dent Assoc* 1989;55(3):193-8.
 12. Barrett AW, Porter SR, Scully C, Eveson JW, Griffiths MJ. Oral melanotic macules that develop after radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77(4):431-4.
 13. Garg AK, Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *J Am Dent Assoc* 1997; 128(8):1128-33.
 14. Morrish RB, Chan E, Silverman S, Meyer J, Fu KK, Greenspan D. Osteoradionecrosis in patients irradiated for head and neck carcinoma. *Cancer* 1981;47(8):1980-3.
 15. Bonan PR, Pires FR, Lopes MA, Di Hipólito O Jr. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17(2):156-60.
 16. Spijkervet FK, Van Saene HK, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med* 1989;18(3):167-71.
 17. Sur RK, Kochhar R, Singh DP. Oral sucralfate in acute radiation oesophagitis. *Acta Oncol* 1994;33(1):61-63.
 18. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51(5):290-315.
 19. Rovirosa A, Ferre J, Biete A. Granulocyte Macrophage-Colony-Stimulating factor mouthwashes heal oral ulcers during head and neck radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):747-54.
 20. Hejna M, Brodowicz T, Zielinski CC. Local use of GM-CSF for severe mucositis. *Eur J Cancer* 1999;35(Suppl 3):S14-17.
 21. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy- induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999;35(5):453-70.
 22. Etiz D, Erkal HS, Serin M, Kucuk B, Heparı A, Elhan AH, *et al.* Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncol* 2000; 36(1):116-20.
 23. Sprinzl GM, Galvan O, de Vries A, Ulmer H, Gunkel AR, Lukas P, *et al.* Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer* 2001;37(16):2003-9.
 24. Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW. Radiation-induced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 52(4):911-17.
 25. Leung WK, Dassanayake RS, Yau JY, Jin LJ, Yam WC, Samaranyake LP. Oral colonization, phenotypic, and genotypic profiles of *Candida* species in irradiated, dentate, xerostomic nasopharyngeal carcinoma survivors. *J Clin Microbiol* 2000; 38(6):2219-26.
 26. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66(3):253-62.
 27. Handschel J, Sunderkötter C, Prott FJ, Meyer U, Kruse-Lösler B, Joos U. Increase of RM 3/1- positive macrophages in radiation induced oral mucositis. *J Pathol* 2001; 193(2):242-47.
 28. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer* 2000;89(11):2258-65.

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the prevalence of oral induced mucositis affecting head and neck fields, highlighting the severity, relationship with dependent doses and association with xerostomia. In a cross sectioned design, it was evaluated 34 patients, under eighth to thirty-fourth sessions of conventional radiotherapy, in tumoricide doses of head and neck fields, by two previously calibrated examiners (Kappa=0.85) during 2007 to the middle of 2009, attended at Oncologic Service of Santa Casa de Misericórdia de Montes Claros. Of the 34 attended patients, 25(73.5%) were males and 9 (26.5%) females, with mean age equal or over than 61 year-old (50%). Of them, 26.5% presented malignant neoplasm at tongue and 20.6% at oral cavity without a specific site. Of the 34 patients, 27

(79.4%) developed mucositis with medium doses of 3271.7 cGy (± 1412.8). The more common grade was the 3 (29.4%). The association between presence of mucositis and xerostomia ($p=0.027$) and radiation field ($p=0.029$) was percept. There was not association with mucositis presence and age, gender and number of radiation sessions. The severity of mucositis was not associated with xerostomia, field of radiation, and number of radiotherapeutic sessions ($p > 0.05$). In fact, the radioinduced oral mucositis is a phenomenon of high prevalence, which presents elevated levels of severity and associated, in its presence, with radiation field and xerostomia.

KEYWORDS: Radiotherapy, mucositis, epidemiology.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Paulo Rogério Ferreti Bonan
Rua Helena de Paula Fraga, 867, Major Prates
Montes Claros, Minas Gerais, Brasil
CEP: 39403-263
Phone number: +55 021 38 3213-5759
E-mail: pbonan@yahoo.com