

Dentista associa alterações genéticas a casos mais agressivos de mucosite

Incidência da doença é alta em casos de câncer e de transplante de medula

ISABEL GARDENAL
bel@unicamp.br

A mucosite é uma complicação comum, causada por um efeito citotóxico associado com os regimes de quimioterapia e radioterapia em pacientes com câncer ou que serão submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), células indiferenciadas que certamente darão origem aos diversos tipos de células sanguíneas. A mucosite clinicamente pode apresentar dor e ulcerações orais, diminuindo a capacidade de deglutição e fala, influenciando negativamente na qualidade de vida do paciente. Nos casos mais graves, pode ser necessário o uso de morfina ou de outros analgésicos opioides para alívio dos sintomas. No transplante de medula óssea, a incidência da mucosite oral é elevada devido às altas doses de quimioterápicos utilizadas nos regimes de condicionamento pré-transplante, que tem o objetivo de preparar o paciente para receber a nova medula. Apesar dos inúmeros estudos para se estabelecer uma conduta profilática e terapêutica para a mucosite, o tratamento ainda é essencialmente paliativo, baseado no uso de anestésicos, drogas anti-inflamatórias, agentes antimicrobianos tópicos e sistêmicos, quando necessário.

A tese de doutorado da cirurgiã-dentista Michele Gassen Kellermann, defendida na Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP) sob orientação dos professores Jacks Jorge Junior e Maria Elvira Pizzigatti Correa, demonstrou que os pacientes que possuem o alelo polimórfico (cada uma das várias formas alternativas do mesmo gene), que secreta em grande medida a proteína interleucina-1-β (IL-1-β), desenvolvem mucosite mais agressiva. De acordo com a pesquisadora, o polimorfismo no gene IL-1-β pode ser útil para prever os riscos de complicações orais relacionadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas.

A cirurgiã-dentista esclarece que as ulcerações são o maior fator limitante de doses tanto da quimioterapia quanto da radioterapia. Elas marcam presença em 80% a 100% dos pacientes que se submetem ao transplante de células-tronco hematopoiéticas. Esta complicação, comenta, surge como uma resposta inflamatória, resultando ainda em vermelhidão, queimação, edema, dor e terreno propício à evolução de infecções. A severidade da mucosite, descreve ela, varia de acordo com a suscetibilidade do paciente, a extensão da área que foi irradiada, a dose aplicada e mesmo à duração do tratamento que foi instituído.

Na tese, Kellermann avaliou a alteração genética em genes de interleucina-1-β para saber por que alguns pacientes tinham lesões mais graves e por que outros não. A pesquisadora constatou que os pacientes que apresentavam alterações em especial nesse gene, e que tinham alelo mutado associado a uma maior produção de interleucina,



Foto: Antoninho Perri

Foto: Divulgação

A detecção da mucosite pode ser feita clinicamente pelo dentista; segundo Michele Gassen Kellermann, o polimorfismo pode ser útil para prever os riscos de complicações orais

a IL-1-β revelou este comprometimento, informa Kellermann.

Fisiopatologia

A interleucina-1-β é uma proteína codificada por um gene cuja função consiste em regular principalmente as respostas inflamatórias. Sinteticamente, a fisiopatologia da mucosite é complexa e envolve, além dos danos diretos causados pela quimioterapia e radioterapia, a ativação de citocinas pró-inflamatórias e fatores de transcrição. Esses fatores de transcrição, acentua Kellermann, são ativados em resposta às drogas utilizadas durante o regime de condicionamento e levam à produção de citocinas (proteínas que mediam as ações do sistema imunológico) pró-inflamatórias, incluindo a interleucina 1, a interleucina 6 e o TNF. A superprodução destas interleucinas resulta em danos ao epitélio e ao tecido conjuntivo, levando à perda da integridade tecidual, o que culmina com o quadro clínico da mucosite.

Conforme a pesquisadora, as ulcerações, apesar de serem semelhantes às aftas, embora bem maiores, são ainda mais rasas e recobertas por membranas. Além do mais, as manifestações orais podem representar o envolvimento de todo trato gastrointestinal. Assim, se as ulcerações estiverem presentes no trato gastrointestinal (TGI), essas podem atuar como foco de entrada de bactérias intestinais na circulação, com o alto risco de infecções sistêmicas. “Invariavelmente, as ulcerações também dificultam muito a fala e comprometem a dieta comum que, em alguns casos, obriga ao uso de alimentação parenteral, aquela realizada via sonda.”

Kellermann defende a atuação decisiva dos especialistas – envolvidos no tratamento da mucosite – no manejo da intensa sintomatologia. É aconselhável, estimula a pesquisadora, que os pacientes passem por uma consulta no dentista antes de se submeterem à quimio e à radioterapia, pois neste momento o profissional procurará pôr em prática seus conhecimentos para evitar os possíveis focos de infecção que forem identificados nesta etapa, uma vez que as áreas ulceradas podem ser exacerbadas por infecções secundárias, agravando ainda mais o quadro da mucosite.

Publicação

Tese de Doutorado “Efeito dos polimorfismos nos genes codificadores da IL-1-β, IL-6 e TNF-α na incidência e gravidade da mucosite oral após transplante de células-tronco hematopoiéticas”
Autora: Michele Gassen Kellermann
Orientadores: Jacks Jorge Junior e Maria Elvira Pizzigatti Correa
Unidade: Faculdade de Odontologia de Piracicaba (FOP)
Financiamento: CNPq

acabavam progredindo para lesões mais graves que em outros casos.

A pesquisadora estudou o resultado da amostra de 55 pacientes atendidas na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro) da Unicamp entre 1998 e 2008. O grupo era composto por pacientes submetidos a transplante de célula-tronco hematopoética, ou seja, o transplante de medula, tanto ao transplante autólogo (quando o paciente doa para si mesmo) quanto ao allogênico (quando o paciente recebe de outro doador compatível geneticamente).

Efeitos graves

Segundo a dentista, a mucosite oral pode atuar, e em geral atua, como porta de entrada de infecções oportunistas ao organismo humano, que já se mostra debilitado. A lesão busca espaço nas cavidades orais e atinge áreas como língua, bochecha, palato e assoalho bucal, podendo ainda mostrar um pior prognóstico e mesmo um efeito deletério a

esses pacientes. A sua detecção, explica a pesquisadora, é feita clinicamente pelo dentista ou pelo médico da Unidade de Transplante.

Kellermann é graduada em Odontologia há cinco anos, com atuação na área de pesquisa em câncer nos dois primeiros anos de formada e, nos últimos três, dedicando-se exclusivamente à mucosite, por achar o assunto um dos mais instigantes em sua atividade, sobretudo em decorrência de outros reflexos que fogem apenas à esfera física. Em grande parte dos casos, o paciente é acometido por dificuldades de fonação, o que limita muito sua vida social e psicológica, com interferências em seu quadro geral.

De acordo com a autora da pesquisa, a mucosite pode ser solucionada em geral de forma espontânea e sem deixar cicatriz em aproximadamente duas a três semanas após o término da quimio e da radioterapia, ressalta. Como na literatura não há relatos ainda de um tratamento efetivo para prevenir as ulcerações, empiricamente alguns optam por adotar estratégias como

uso de gelo nas lesões e analgésico tópico ou sistêmico. Vários trabalhos sugerem resultados favoráveis quando se administra laser de baixa potência, em decorrência da aceleração que produz no processo de cicatrização das ulcerações, além de atuar amenizando a dor. Se existir uma maior gravidade do quadro, costuma-se instituir inclusive a prescrição de opioides, tamanho o incômodo causado às pessoas.

Dos 50 pacientes estudados, apenas cinco não desenvolveram a mucosite, e esse resultado pode estar relacionado à presença de fatores genéticos que de certa forma “protegeram” os pacientes dessa manifestação, já que a mucosite possui um caráter multifatorial na sua fisiopatologia.

A cirurgiã-dentista procurou analisar ainda os polimorfismos, definidos como a presença de múltiplos alelos para um determinado gene, devido a alterações na sequência de nucleotídeos de três diferentes genes – TNF (fator de necrose tumoral), interleucina 6 e IL-1-β, que já se sabe que estão envolvidos na etiopatogenia da mucosite. Apenas