

Prevalência e medidas empregadas para o controle da mucosite oral induzida pelo uso de antineoplásicos em Centro de Transplante de Medula Óssea

Prevalence and measures employed for the control of oral mucositis induced by used antineoplastic drugs in Bone Marrow Transplantation Center

Cláudia Giacomolli¹, Helio Carvalho Friedrich², Beatriz Unfer², Rosmari Hörner¹

¹Curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Maria-RS, Brasil; ²Curso de Odontologia da Universidade Federal de Santa Maria-RS, Brasil.

Resumo

Objetivo – Identificar a prevalência e as medidas empregadas para o controle da MO induzida pelo uso de antineoplásicos no Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria – RS. **Métodos** – Esta pesquisa foi realizada por meio da análise retrospectiva dos prontuários dos transplantes efetuados no período compreendido entre janeiro de 2009 e outubro de 2011. **Resultados** – A MO ocorreu em 95,5% dos pacientes. Os medicamentos mais utilizados foram o filgrastim, ciclofosfamida, ciclosporina A e bussulfano. As medidas terapêuticas foram realizadas em 71,12 % dos casos de MO. **Conclusão** – Sugermos medidas de reforço de higiene oral com possível inclusão da laserterapia de baixa intensidade e ou Terapia Fotodinâmica.

Descriptores: Mucosite; Medula óssea; Transplante

Abstract

Objective – To identify the prevalence and the measures employed to control oral mucositis induced by the use of antineoplastic agents on Bone Marrow Transplant Center (BMTC) of the University Hospital of Santa Maria (UHSM), Santa Maria-RS. **Methods** – This research was carried out through retrospective analysis of patient records in the period between transplants performed January 2009 and October 2011. **Results** – The OM occurred in 95.5%. The most common drugs used were the filgrastim, cyclophosphamide, cyclosporine A and busulfan. The therapeutic measures conducted in 71.12 % of OM instances. **Conclusions** – Recommend measures to improve oral hygiene with possible inclusion of low intensity laser therapy or photodynamic therapy.

Descriptors: Mucositis; Bone marrow; Transplantation

Introdução

O Transplante de Medula Óssea (TMO) é o tratamento indicado para inúmeras doenças hematológicas, oncológicas e imunológicas. Durante todas as fases do transplante, a terapia medicamentosa é utilizada com a finalidade de erradicar as células malignas e destruir seu sistema imune¹. Os medicamentos utilizados para esse fim são, entre outros, os imunossupressores e os antineoplásicos, que podem induzir complicações dos mais diversos graus².

A mucosite oral (MO) é um dos efeitos colaterais mais comuns do tratamento antineoplásico, sendo encontrada em mais de 75% dos pacientes submetidos a transplantes alógenicos e autólogos de medula óssea³. Muitas vezes, em decorrência de sua morbidade, o tratamento antineoplásico é alterado ou suspenso, interferindo no controle tumoral e na sobrevida do paciente⁴, além de aumentar o tempo de internação, os custos do tratamento e afetar diretamente a qualidade de vida do transplantado⁵. Ela representa uma inflamação e ulceração da mucosa, é dolorosa, aparecendo normalmente na primeira semana após o início da quimioterapia e pode durar vários dias. Seu primeiro sinal é a presença de eritema, seguido de edema e ulceração. Dor, queimação e desconforto estão comumente presentes, sendo intensi-

ficados durante a alimentação. As principais queixas dos pacientes constituem a dificuldade de ingestão e de fala e o uso constante de agentes analgésicos narcóticos⁶.

Apesar de ser uma complicação, ainda não há um consenso à respeito da sua prevenção ou tratamento. A mucosite pode ser um processo multifatorial, no qual estão envolvidos aspectos relativos à terapia antineoplásica, à doença de base e a fatores individuais do paciente, como idade e hábitos de higienização da cavidade oral, sendo que a situação clínica do paciente direcionará a decisão de tratamento⁷⁻⁹. As medidas recomendadas atualmente são de caráter paliativo e envolvem instruções de higiene oral, alteração dietética, uso de clorexidina aquosa a 0,12%, bochecho com soluções salinas e bicarbonato de sódio, uso de analgésicos tópicos e corticosteróides, crioterapia, laserterapia e medidas alternativas, como o uso de chá de camomila o qual tem efeito anti-inflamatório sobre a mucosite oral (MO) porém são necessários mais estudos para a recomendação de seus bochechos de uma forma padronizada^{8,10}. Estudos recentes têm demonstrado a eficácia do laser de baixa intensidade, obtendo resultados promissores na redução da severidade da mucosite¹¹.

A adequação bucal, isto é, a remoção de quaisquer foco de infecção bucal realizada previamente ao TMO e a introdução de protocolos de higienização consti-

tuem maneiras de prevenir que a MO atinja lesões severas e justificam a presença do cirurgião-dentista no Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO)⁸.

Além do cirurgião-dentista, o farmacêutico também é parte importante da equipe multidisciplinar na terapia antineoplásica. Ele atua no processo de comunicação, fornecendo aos membros da equipe multidisciplinar informações sobre farmacocinética, farmacodinâmica, doses usuais, formas e vias de administração, doses máximas, toxicidade acumulativa, incompatibilidades físicas e químicas com outras drogas e estabilidade de medicamentos antineoplásicos. Ele deve ser capaz de fornecer, também, recomendações para minimizar os efeitos secundários da terapia, como a mucosite, bem como determinar os medicamentos que podem interferir na eficácia do tratamento¹².

O objetivo do nosso estudo foi identificar a prevalência e as medidas empregadas para o controle da mucosite oral induzida pelo uso de antineoplásicos no Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Métodos

A pesquisa foi realizada no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital Universitário de Santa Maria (RS). Foram coletados dados de prontuários de pacientes que realizaram transplante de medula óssea no Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO) entre Janeiro de 2009 e Outubro de 2011, totalizando 47 indivíduos. Na análise retrospectiva quantitativa foram observados idade, sexo, município de origem, patologia, data do transplante, medicamentos utilizados, ocorrência de mucosite oral e medidas para o seu controle. Os critérios de exclusão da pesquisa foram: prontuários com dados insuficientes e data de transplante anterior a estabelecida. A pesquisa foi realizada por dois examinadores, sendo eles os próprios pesquisadores, no período de 20 a 31 de Janeiro de 2012, após aprovação do Comitê de Ética.

A coleta dos dados ocorreu com a aprovação da Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão da instituição e da autorização da chefia do SAME. Foram respeitados todos os aspectos éticos que englobam a pesquisa, conforme a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde¹³.

Os dados coletados foram registrados em formulário específico, processados em planilha do software Microsoft Excel®, analisados através de estatística descritiva por porcentagens e distribuídos em tabelas e gráficos para apresentação dos resultados.

Resultados

No período de Janeiro de 2009 à Outubro de 2011, foram realizados 48 transplantes em 47 pacientes (um indivíduo recebeu dois transplantes devido à recidiva da patologia). Foram localizados 45 prontuários, porém 1 foi excluído do estudo por apresentar dados incompletos, perfazendo um total de 44 prontuários (NP=44) e 45 transplantes (NT=45) incluídos para análise. Inicialmente, foi realizado um estudo piloto utilizando os

5 primeiros prontuários disponíveis, a fim de possibilitar a adequação do instrumento de coleta.

Do total de usuários (NP=44), 55,5% (n=25) eram do sexo masculino e 44,5% (n=19) eram do sexo feminino. Já a faixa etária que mais apresentou pacientes foi a 6º década de vida (50 a 59 anos), correspondendo a 26,67% (n=12), no dia do transplante, sendo que o paciente mais idoso tinha de 65 anos e a do mais jovem 2 anos.

Os pacientes foram provenientes de 31 municípios do Estado do Rio Grande do Sul (RS), sendo 6 de Santa Maria (13,6%), 3 de Santiago (6,8%), e os restantes 35 (79,5%) distribuídos entre outros 29 municípios do RS.

As patologias mais prevalentes diagnosticadas entre os 44 sujeitos incluídos no nosso estudo, nos quais foi efetuado o TMO, foram em ordem decrescente: leucemia mielóide aguda, mieloma múltiplo, linfoma não-Hodgkin e síndrome mielodisplásica.

Os medicamentos mais utilizados nos protocolos foram filgrastim em 55,56% (n=25) dos transplantes, ciclofosfamida, prescrito em 48,89% (n=22), ciclosporina A, em 40% (n=18), bussulfano, em 33,34% (n=15) e melfalana, metotrexato e folinato de cálcio foram administrados em 31,12% (n=14). Segundo a ordem decrescente ficaram o etoposídeo, fludarabina e carmustina (BCNU) e a carboplatina.

A ocorrência de mucosite foi de 95,5% (n=43 transplantes), e seu início, predominantemente, ocorreu nos dias -3 (dias negativos são considerados os dias antes da infusão da medula óssea) e +1 (positiva é a contagem do tempo pós o transplante) para o TMO.

As medidas de controle da mucosite oral foram executadas em 71,12% (32) dos casos. Essas ações foram associadas de variadas formas, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Medidas de controle da mucosite oral efetuadas nos pacientes internados no CTMO do HUSM no período compreendido entre Janeiro de 2009 e Outubro de 2011

Tipo de Cuidado	Nº de usos
Chá de Camomila + Bicarbonato de Sódio + Folinato de Cálcio	1
Higiene Oral + Chá de Camomila + Xylocaína	1
Higiene Oral + Chá de Camomila + Xylocaína + Bicarbonato de Sódio	1
Chá de Camomila + Folinato de Cálcio (bochecho)	1
Chá de Camomila somente	2
Higiene Oral + Chá de Camomila + Bicarbonato de Sódio	2
Higiene Oral + Chá de Camomila + Xylocaína + Folinato de Cálcio	2
Chá de Camomila + Xylocaína + Bicarbonato de Sódio + Folinato de Cálcio	2
Higiene Oral + Folinato de Cálcio (bochecho)	3
Higiene Oral somente (uso de escova dental ou gaze)	4
Higiene Oral + Chá de Camomila	6
Folinato de Cálcio (bochecho) somente	7

Foram registrados 11 (25%) óbitos do total (n=44) de prontuários analisados. Destes, 45,45% (n=5) ocorreram em outros hospitais, 36,36% (n=4) ocorreram nos 20 dias após o transplante, e 18,2% (2) foram relacionados com a ocorrência ou agravio da mucosite.

Discussão

O TMO tem sido utilizado como medida terapêutica para doenças onco-hematológicas, distúrbios congênitos da hematopose ou insuficiências medulares, tais como leucemias, linfomas, anemia aplástica grave e outros tipos de tumores⁸.

As complicações mais frequentes da terapia antineoplásica são as lesões da cavidade oral, devido à alta sensibilidade das mucosas aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos¹⁴.

Os resultados encontrados nesse estudo corroboram com os dados da literatura, que os efeitos adversos da terapia antineoplásica são frequentes na cavidade oral, principalmente no desenvolvimento da MO, visto que houve sua ocorrência em 43 dos 45 transplantes realizados (95,5%) no HUSM^{7,15-16}.

Os agentes quimioterápicos induzem diferentes graus de citotoxicidade nos tecidos orais, sendo que o metotrexato e a ciclofosfamida estão entre os mais relacionados ao surgimento da mucosite oral¹⁷.

Os medicamentos mais utilizados no CTMO do HUSM, a ciclofosfamida, o bussulfano e a melfalana representam agentes alquilantes os quais são altamente tóxicos para células da mucosa em divisão, resultando em úlceras da mucosa oral e desnudação intestinal¹⁸.

A análise dos dados mostrou que em 32 casos (71,12%) foi realizada alguma medida de controle de mucosite. Houve dificuldade em determinar, para os outros 13 pacientes, pois não foram encontrados registro dos procedimentos, ou mesmo, se tais medidas foram executadas. Outro estudo relata a mesma observação¹⁷.

O bochecho com Folinato de Cálcio (Ácido Folínico – Leucovorin® 3mg) foi prescrito, juntamente com sua administração endovenosa, a todos os pacientes que fizeram uso de Metotrexato no período de imunoprofilaxia, a fim de reduzir a toxicidade deste medicamento. Contudo, as evidências científicas que recomendam o bochecho são bastante limitadas¹⁹⁻²⁰.

As medidas empregadas para o controle da MO envolveram principalmente o estímulo à higiene oral sob a forma de escovação ou com a utilização de gaze e solução antisséptica. Mesmo havendo poucas evidências consistentes da ação preventiva ou terapêutica sobre a MO, constitui consenso que a higiene oral exerce um controle microbiano efetivo, reduzindo o risco de cárie e doença periodontal, que predispõem os tecidos bucais a sangramento e infecções, as quais agravam a MO¹⁴. A avaliação odontológica e a adequação bucal prévia, apesar de não diminuírem a incidência, reduzem significativamente o agravio da mucosite⁹.

Outros bochechos também foram frequentemente incentivados. O uso de bicarbonato de sódio foi abolido gradualmente nos últimos dois anos, especialmente de-

vido à escassez de evidências que comprovem sua efetividade²¹, além da baixa tolerabilidade dos pacientes. O bochecho com cloridrato de lidocaína 2% (xylocaína® 2%), diluída em água destilada, tem efeito anestésico local e temporário, proporcionando alívio da dor e facilitando a alimentação. Atualmente o chá de camomila tem sido bastante difundido como enxaguante bucal para pacientes oncológicos. A camomila possui diversos agentes antiflogísticos, como os azulenos e flavonóides, que inibem a ação de prostaglandina E2 e cicloxigenase-2 (COX-2)²²⁻²³. Sugere-se que a ação cicatrizante deste chá ocorra devido à modulação do tecido de granulação e aumento da velocidade de epitelização *in vitro* e *in vivo*; porém, as evidências são controversas²⁴⁻²⁵. Contudo, acredita-se que o bochecho com chá de camomila tenha uma ação predominantemente analgésica sobre lesões de mucosa, o que, por si só, pode contribuir para uma melhor qualidade de vida do usuário²⁶.

A respeito de terapias efetivas no controle da mucosite, estudos têm relatado evidências favoráveis ao uso da terapia com *Laser* de baixa intensidade. A utilização do *Laser* na faixa de onda do vermelho tem mostrado eficácia de até 100% na diminuição da severidade da mucosite induzida por quimioterápicos²⁷. A Terapia Fotodinâmica, também chamada de PDT (*Photodynamic Therapy*) utiliza o *Laser* de Baixa Intensidade associado a corantes específicos para produzir efeitos antimicrobianos sobre cepas de *Streptococcus mutans*²⁸, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*²⁹. Quando disponível nos Centros de Transplante de Medula Óssea, a laserterapia de baixa intensidade parece ser uma técnica segura, prática, eficaz e de baixo custo no tratamento da mucosite e no controle da microbiota oral³⁰. Porém, no nosso caso, constituiu um fator limitante para a implementação dessa técnica, a aquisição do aparelho, bem como a necessidade de capacitação profissional para sua aplicação e de investimentos em recursos humanos, preparando os profissionais que atuam no CTMO, para o atendimento ao paciente oncológico.

Conclusão

Existe alta prevalência de mucosite oral no Centro de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário de Santa Maria devido, principalmente, aos quimioterápicos utilizados nos protocolos e à alta citotoxicidade destas substâncias.

Apesar de inexistirem neste nosocomio, rotinas e procedimentos padronizados voltados à prevenção, controle e tratamento da mucosite oral, as ações realizadas pelos profissionais de saúde, encontram-se, na sua maior parte, adequadamente embasadas em evidências científicas.

Sugerimos medidas de reforço de higiene oral com possível inclusão da Laserterapia de Baixa Intensidade (LBI) e a Terapia Fotodinâmica (PDT), executadas por profissional capacitado e por meio de protocolos, bundles e/ou normas operacionais elaboradas, em consenso, pela equipe multiprofissional da unidade.

Novos estudos devem ser desenvolvidos abordando a

prevenção, tratamento e controle da mucosite oral, a partir de uma perspectiva interdisciplinar, com o propósito de aperfeiçoar a assistência e o cuidado prestados aos usuários submetidos ao transplante de medula óssea.

Referências

1. Pontes L, Guirardello BE, Campos CJG. Demandas de atenção de um paciente na unidade de transplante de medula óssea. *Rev Esc Enferm USP*. 2007;41(1):154-60.
2. Nicolau JE, Melo LMMP, Sturaro D, Saboya R, Dulley FL. Evaluation of early hospital discharge after allogenic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *São Paulo Med J*. 2007;125(3):174-9.
3. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 1999;88(3):273-6.
4. Kelner N, Castro JFL. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. *Rev Bras Cancerol*. 2007;53(1):29-33.
5. Santos, PSS. Avaliação da mucosite oral em pacientes que receberam adequação bucal prévia ao transplante de medula óssea. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 2005
6. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped AM, Fu R, Martin PJ, Fuchs HJ. Assessment of various topical oral formulations by bone marrow transplant recipients. *Oral Oncol*. 2001;37:42-9.
7. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998;34:39-43.
8. Mancusi Sobrinho R, Coracin FL, Santos MMMC, Santos PSS. Mucosite Oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. *Prática Hospitalar*. 2009;63:64-7.
9. Santos PSS, Bitu F, Coracin FL, Sobrinho RM, Lima RB. Complicações orais associadas aos transplantados de órgãos e tecidos: revisão de literatura. *J Bras Transpl*. 2009;12:1064-9.
10. Gomes DQC, Araújo AMM, Paiva MDEB, Costa LJ. Mucosite oral radio induzida: etiologia, características clínico-histopatológicas, complicações e tratamento. *Odontol Clín Cient*. 2009; 8(3):203-7.
11. Vigorito AC, Corrêa MEP. Mucosite. In: Voltarelli, JC; Pasquini, R; Ortega, ETT. *Transplante de células-tronco hematopoiéticas*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009. P. 815-23
12. Andrade CC. Farmacêutico em oncologia: interfaces administrativas e clínicas. In: Farmácia Hospitalar (Encarte). *Revista Pharmacia Brasileira*, 2009. n. 70.
13. Ministério da Saúde. (BR) Conselho Nacional de Saúde Resolução n. 196 de 10 de outubro de 1996. Brasília: 1996.
14. Bunet L, Bonnaure-Mallet M. Oral pathoses caused by *Candida albicans* during chemotherapy: update on development mechanisms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1996;82(2):161-5.
15. Rubenstein EB, Peterson D, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004; 100 (9 Suppl):2026-46.
16. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy: part I, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head & Neck*. 2003;25:1057-70.
17. Hespanhol FL, Tinoco E, Teixeira H, Falabella M, Assis N. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. *Ciência & Saúde Colet*. 2010;15 (Supl. 1):1085-94.
18. Goodman LS, Gilman A. *Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica*. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.
19. Fiore JJ, Kemeny NE, Mehta BM, Geller N, Grossano D, Murphy D. Systemic absorption of a leucovorin mouth wash: a pharmacologic study. *Cancer Invest*. 1987;5(2):109-11.
20. Bruckner HW, Bertino JR. Absorption of Leucovorin (NSC-3590) from a "mouthwash". *Cancer Chemother Rep*. 1975;59(3): 575-6.
21. Eduardo FP, Bezinelli L, Hamerschlak N. Oral care in Brazilian bone marrow transplant centers. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):15-20.
22. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: A herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Rep*. 2010;3(6): 895-901.
23. Gupta V, Mittal P, Bansal P, Khokra S. Pharmacological potential of Matricaria recutita-A review. *Int J Pharm Sci Drug Res*. 2010;2(1):12-6.
24. 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;23:274-8.
25. Duarte CM, Quirino MR, Patrocínio MC, Anbinder AL. Effects of *Chamomilla recutita* (L.) on oral wound healing in rats. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(6):e716-21.
26. Ramos-e-Silva M, Ferreira AF, Bibas R, Carneiro S. Clinical evaluation of fluid extract of *Chamomilla recutita* for oral aphthae. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(7):612-7.
27. Cunha CB. Avaliação da eficácia do tratamento para mucosite oral induzida por cinco-fluoracil, com uso de laser de baixa potência em diferentes comprimentos de onda. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; 2010.
28. Vahabi S, Fekrazad R, Ayrem lou S, Taheri S, Zangeneh N. The effect of antimicrobial photodynamic therapy with radachlorin and toluidine blue on *streptococcus mutans*: an in vitro study. *J Dent (Tehran)*. 2011;8(2):48-54.
29. Peloi LS, Soraes RR, Biondo CE, Souza VR, Hioka N, Kimura E. Photodynamic effect of light-emitting diode light on cell growth inhibition induced by methylene blue. *J Biosci*. 2008;33:231-7.
30. Rampini MP, Ferreira EMS, Ferreira CG, Antunes HS. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. *Rev Bras Cancer*. 2009;55 (1):59-68.

Endereço para correspondência:

Profª Dra. Rosmari Hörner
Depto. De Análises Clínicas e Toxicológicas – Prédio 26
Universidade Federal de Santa Maria
Santa Maria-RS, CEP 97105-900
Brasil

E-mail: rosmari.ufsm@gmail.com

Recebido em 2 de julho de 2013
Aceito em 23 de outubro de 2013