

MUCOSITE SEVERA EM PACIENTE COM LEUCEMIA: UMA ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Severe Mucositis In Patient With Leukemia: A Therapeutic Approach

Recebido em 12/09/2005
Aprovado em 06/12/2005

Virgílio Galvão *
Carlos Henrique Bettoni Cruz de Castro **
Alberto Consolaro ***

RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) compromete a produção das células-tronco hematopoiéticas e promove uma proliferação de células malignas, incompetentes na defesa orgânica. A LLA ocorre, principalmente, em crianças e jovens e, se não tratada, tem prognóstico bastante sombrio. Os novos tratamentos utilizados têm índice de cura em torno de 80%. A mucosite é uma inflamação da mucosa bucal, que ocorre como efeito colateral do tratamento quimioterápico realizado para controle da LLA. O presente trabalho tem como objetivo relatar um quadro severo de mucosite bucal em paciente portadora de Leucemia Linfóide Aguda na fase de manutenção do protocolo quimioterápico GBTI-93 bem como uma abordagem terapêutica eficaz.

Descritores: Mucosa bucal/patologia. Leucemia linfocítica/quimioterapia.

ABSTRACT

Acute Lymphoid Leukemia (ALL) compromises production of hematopoietic stem cells, yielding proliferation of malignant cells. ALL affects children and young adults who, if not treated, have a poor prognosis. The current new therapeutic strategies might cure about 80% of patients. Mucositis is an inflammation of the oral mucosa that arises as a collateral effect from the chemotherapy treatment applied to control ALL. The aim of this paper is to report a severe case of oral mucositis in a patient with ALL in treatment with chemotherapy protocol GBTI-93 (maintenance phase), as well as to report an effective therapeutic approach.

Descriptors: Mouth mucosa/pathology. Leukemia, Lymphocytic/drug therapy.

INTRODUÇÃO

As Leucemias comprometem a derivação das células-tronco hematopoiéticas e promovem uma proliferação de células malignas sem competência funcional; representam, aproximadamente, um terço de todas as doenças malignas na infância (NEVILLE et al., 1998). A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) acomete

cerca de 80% de todas as leucemias que atingem crianças e adultos jovens (ZIEGLER et al., 2005). Na infância, ocorre predominantemente, por volta dos quatro anos de idade, sendo cerca de duas vezes mais comum em pacientes caucasianos do que os não-caucasianos (GOODMAN; GILMAN, 1996).

Os recentes avanços no tratamento de crian-

* Doutorando do Departamento de Estomatologia da Universidade de Brasília (UnB).

** Mestrando do Departamento de Estomatologia, área Patologia Bucal, da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo (FOB-USP).

*** Professor Titular e Chefe do Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo FOB-USP.

ças e adolescentes decorrem de novas drogas e da melhora nos procedimentos cirúrgicos e radioterápicos. A terapia de manutenção do Protocolo GBTI-93 (Grupo Brasileiro de Tratamento da Leucemia Infantil LLA 93) está alicerçada no par de drogas 6-Mercaptopurina (6-MP) e Metotrexate (MTX) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA, 1993).

Na imunossupressão severa, as drogas quimioterápicas podem apresentar toxicidade medular, deixando o paciente suscetível a complicações responsáveis pela morbidade e mortalidade (MCGUIRE et al., 1993).

As complicações bucais da quimioterapia antineoplásica podem se dar por dois mecanismos: 1- ação direta da droga sobre os tecidos bucais ou estomatotoxicidade direta e 2- por alterações induzidas em outros tecidos, como a mielossupressão da medula óssea ou estomatotoxicidade indireta. Na mucosa bucal, as complicações clínicas da estomatotoxicidade direta são as mucosites em função da atrofia epitelial e necrose decorrente (DREIZEN; BODEY; VALDIVIESO, 1983, WILLIAMS; LEE, 1991). A mucosite, uma inflamação da mucosa bucal dose-dependente dos diversos agentes quimioterápicos, caracteriza-se como o efeito colateral mais comum da quimioterapia, atingindo até 40% dos pacientes em tratamento antineoplásico. A dor oriunda da mucosite é tão intensa que pode interferir ou na alimentação do paciente e freqüentemente leva à necessidade do uso de analgésicos opióides e à interrupção do protocolo de tratamento. A mucosite ainda pode ser uma porta de entrada para infecções secundárias locais e sistêmicas que podem até levar o paciente a óbito (DOOD et al., 2000).

A ação direta dos agentes quimioterápicos nas células neoplásicas ocorre em função do alto índice mitótico. As células normais que rapidamente se proliferaram também serão afetadas, como as células da medula óssea, do epitélio intestinal e bucal. Na boca, as mais freqüentes complicações são mucosite, hemorragia, dores e infecções secundárias. O efeito sistêmico da quimioterapia manifesta-se pela relação direta com a mielossupressão, o mesmo ocorrendo

com os efeitos clínicos na mucosa bucal. A citólise no tecido normal é uma das razões das manifestações associadas a esta forma de terapêutica: como erosões e ulcerações, ou até, a perda generalizada da superfície do epitélio bucal (DREIZEN, 1983, LOCKHART; SONIS, 1979, PETERSON et al., 1990).

As complicações bucais dos pacientes portadores de leucemias podem ser divididas em lesões bucais primárias, secundárias e/ou terciárias. As complicações primárias resultam da infiltração dos tecidos bucais pelas células leucêmicas; as secundárias são as manifestações bucais da anemia, trombocitopenia e neutropenia e as complicações terciárias são aquelas resultantes da terapia mielossupressiva e imunossupressiva (FREITAS; CONSOLARO, 1990, SONIS, 2004, WILLIAMS; LEE, 1991). A tendência de o paciente desenvolver infecções aumenta consideravelmente, quando as taxas dos leucócitos ficarem abaixo de $1.000/\text{mm}^3$ (taxa normal em crianças de três aos cinco anos = 4.000 a $12.000/\text{mm}^3$; em crianças acima dos seis anos e adultos = 3.500 a $10.000/\text{mm}^3$).

As drogas citotóxicas que mais afetam o epitélio bucal são: Actimycin D, Daunorubicin e Daunomycin, Adriamycin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Citosine Arabinoside e Metotrexate. Dependendo das condições gerais do paciente e da abordagem terapêutica, a mucosa bucal tende a cicatrizar em 14 dias, sem qualquer tratamento específico (DECLERCK; VINCKIER, 1988, SONIS; FAZIO; FANG, 1985, SONIS, 2004, SONIS; SONIS; LIEBERMAN, 1978, WILLIAMS; LEE, 1991).

O conhecimento da severidade citotóxica de determinados agentes antineoplásicos na mucosa bucal torna a atuação do profissional de odontologia crucial no acompanhamento e no diagnóstico destas lesões nos pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.

RELATO DE CASO

Paciente com 15 anos de idade, gênero feminino, portadora de LLA em fase de manutenção do protocolo quimioterápico GTBI-93 (SOCIEDADE BRASILEIRA

DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA, 1993) foi atendida para acompanhamento preventivo de ocorrência de mucosites bucais. Na oroscopia, não se observou nenhuma alteração clínica bucal ou peribucal. No dia seguinte ao uso do quimioterápico, a paciente demonstrou quadros febris (oscilação entre 38 e 39°C), sendo, então, transferida para a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI-Pediátrica).

O hemograma demonstrou um quadro de leucopenia (leucócitos 2.700/mm³). Na UTI-Pediátrica, após profilaxia bucal com gluconato de clorexidina 0,12% solução aquosa, (CHENG; CHANG; YUEN, 2004, SANDOVAL et al, 2003), foram detectadas áreas esbranquiçadas e difusas distribuídas pela mucosa jugal (figura 1). A paciente relatava ardência bucal, dores abdominais e enjões freqüentes.



Figura 1- Mucosite na mucosa jugal da paciente com Leucemia Linfóide Aguda, após o uso de solução de gluconato de clorexidina 0,12%. Primeiro dia de internação na UTI-Pediátrica).

No segundo dia, a paciente apresentou quadro acentuado de leucopenia e plaquetopenia (leucócitos 2.200/mm³, plaquetas 59.000/mm³, respectivamente – taxa normal de plaquetas 150 a 450.000/mm³). Neste instante, percebeu-se ressecamento da semimucosa labial e a presença de múltiplas áreas erosivas na mucosa interna do lábio superior e mucosa jugal (Figura 2). Foi instituída uma terapia de suporte estomatológico, utilizando-se laser de baixa intensidade concomitantemente ao uso tópico do gluconato de clorexidina 0,12% três vezes ao dia (CHENG; CHANG; YUEN, 2004, SANDOVAL et al, 2003). A sintomatologia dolorosa e a ardência foram conside-

ravelmente amenizadas durante as primeiras quatro horas, após a execução destes procedimentos.



Figura 2- Mucosite na mucosa bucal e com áreas erosivas e ulceradas, após o segundo dia de internação.

No terceiro dia, a mucosite se intensificou clinicamente, estendendo-se por quase toda a mucosa bucal, exceto o assoalho de boca. A terapia de suporte estomatológico foi mantida, permitindo que a paciente se alimentasse por via bucal, sem a necessidade de sonda nasogástrica.

No quarto dia, a mucosite afetou, também, o assoalho bucal. A leucopenia e plaquetopenia (leucócitos 1.500/mm³, plaquetas 28.000/mm³, respectivamente) acentuaram e clinicamente observou-se um intenso sangramento bucal (Figura. 3). Fragmentos da descamação do assoalho bucal foram coletados para análise microscópica e se constituía de fibrina, leucócitos e células epiteliais descamativas; em alguns locais, havia tecido necrosado.



Figura 3- Assoalho de boca mostrando áreas hemorrágicas, decorrentes de mucosites, após o quarto dia de internação.

No quinto e no sexto dia, a mesma terapia de suporte foi executada, permitindo o controle de focos de infecção secundária bucal. Neste período, a paciente recebeu transfusão de concentrado de plaquetas. No sétimo dia, observou-se melhora do quadro clínico (leucócitos 3.800/mm³, plaquetas 75.000/mm³) com reparo adiantado das regiões de mucosa jugal e margem lateral da língua. O quadro hemorrágico da mucosite foi controlado, e a paciente, apesar da leucopenia e da plaquetopenia, se apresentou clinicamente com sintomatologia dolorosa mínima, alimentando-se com maior frequência.

DISCUSSÃO

A Leucemia Linfóide Aguda, apesar de ser considerada uma doença fatal, se não tratada adequadamente, apresenta altos índices de cura com as novas terapias quimioterápicas (varia de 75 a 85%) (GREAVES, 2002, HOELZER et al., 2002, ZIEGLER et al., 2005). Porém, alguns efeitos colaterais são encontrados durante o tratamento quimioterápico e incluem a mucosite bucal e decorrentes infecções secundárias.

O tratamento adequado de uma criança portadora de LLA depende da abordagem transdisciplinar e da implementação de um planejamento terapêutico coordenado e multimodal. Atualmente são usadas três modalidades principais de tratamento das neoplasias malignas: cirurgia e/ou radioterapia e/ou quimioterapia. Outras formas de tratamento, como a imunoterapia, ainda estão em fase experimental (WILLIAMS; LEE, 1991). A terapia de manutenção utilizada na descrição deste caso foi o Protocolo GBTI-93 (uso das drogas 6-Mercaptopurina (6-MP)/Metotrexate (MTX) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA, 1993).

A citotoxicidade destas drogas associada às células em mitose também gera efeitos nas células da mucosa bucal e acarreta transtornos conhecidos como mucosites (GOODMAN; GILMAN, 1996, LOCKHART; SONIS, 1979, SONIS; FAZIO; FANG, 1985, SONIS;

SONIS; LIEBERMAN, 1978; SONIS, 2004, WILLIAMS; LEE, 1991). Estas alterações vêm associadas a quadros de mielossupressão, deixando o paciente mais susceptível a quadros infecciosos bucais que poderão ter repercussões sistêmicas severas, como as septicemias.

A ocorrência descrita neste relato revelou um quadro severo de mucosite bucal após o uso sistêmico do protocolo GBTI-93. O quadro clínico local foi controlado apenas em sete dias, tempo este menor do que aqueles apresentados na literatura, aproximadamente 14 dias (GOODMAN; GILMAN, 1996, LOCKHART; SONIS, 1979, SONIS; FAZIO; FANG, 1985, SONIS; SONIS; LIEBERMAN, 1978; SONIS, 2004, WILLIAMS; LEE, 1991). O grau de severidade da mucosite depende de vários fatores condicionantes. Em algumas ocasiões, demonstra morbidade menor, contudo existe a necessidade de internações e conseqüente paralisação do tratamento.

A utilização da terapia de controle estomatológico da mucosite com uso tópico de gluconato de clorexidina e laser de baixa intensidade repercutiu positivamente corroborando o processo de eliminação e controle de infecção bucal e no processo de reparo mais rápido que o usual (CHENG; CHANG; YUEN, 2004, SANDOVAL et al., 2003).

O acompanhamento dos dados fornecidos pelo hemograma da paciente também se fez importante, pois podemos constatar uma correlação direta entre leucopenia/trombocitopenia e aumento da severidade das ocorrências de mucosites (GOODMAN; GILMAN, 1996, LOCKHART; SONIS, 1979, SONIS; FAZIO; FANG, 1985, SONIS; SONIS; LIEBERMAN, 1978; SONIS, 2004, WILLIAMS; LEE, 1991).

Mais estudos devem ser executados quanto às microbiotas patogênicas das mucosites. Possíveis alterações da saliva podem estar correlacionadas ao uso crônico de quimioterápicos durante as terapias antineoplásicas. Mas, reconhecidamente, uma ação preventiva diminui a morbidade e a mortalidade destes pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento das condições sistêmicas, da doença e dos fármacos aplicados trará subsídios importantes para a atuação preventiva e de controle de mucosites bucais.

Neste caso clínico relatado, verificou-se que a terapia de suporte estomatológico surtiu efeito positivo, permitindo o controle de infecção bucal secundária e mais velocidade no processo de reparo, reduzindo o tempo de internação e a retomada do tratamento quimioterápico pela paciente.

REFERÊNCIAS

- CHENG, K. K.; CHANG, A. M.; YUEN, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. **Eur. J. Cancer**, Oxford, v. 40, n. 8, p. 1208-16, May 2004
- DECLERCK, D.; VINCKIER, F. Oral complications of leukemia. **Quintessence Int.**, Berlin, v.19, n. 8, p. 575-83, Aug. 1988
- DODD, M. J. et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Endod.**, St. Louis, v. 90, n. 1, p. 39-47, July 2000
- DREIZEN, S.; BODEY, G. P.; VALDIVIESO, M. Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Endod.**, St. Louis, v. 55, n. 2, p. 113-20, Feb. 1983
- DREIZEN, S. Malignant gingival and skin "infiltrates" in adult leukemia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Endod.**, St. Louis, v. 55, n. 6, p. 572-9, Jun. 1983
- FREITAS, T. C.; CONSOLARO, A. Manifestações bucais das leucemias agudas. **Rev. Odontol. USP**, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 261-4, July/Sept. 1990
- GREAVES, M. Childhood leukaemia. **BMJ**, London, v. 324, n. 7332, p. 283-7, Feb. 2002
- GOODMAN, L. S; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1996.
- HOELZER, D. et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. **Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)**, London, p. 162-92, 2002.
- LOCKHART, P. B.; SONIS, S. T. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Endod.**, St. Louis, v. 48, n. 1, p. 21-8, July 1979
- MCGUIRE, D. B. et al. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. **Oncol. Nurs. Forum**, Pittsburgh, v. 20, n. 10, p. 1493-502, Nov./Dec. 1993
- NEVILLE, B. W. et al. **Patologia Oral e Maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1998. p. 405-30
- PETERSON, D. E. et al. Effect of granulocytopenia on oral microbial relationships in patients with acute leukemia. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Endod.**, St. Louis, v. 70, n. 6, p. 720-3, Dec. 1990
- SANDOVAL, R. L. et al. Management of chemo- and radiotherapy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results of A.C. Camargo Hospital. **J. Appl. Oral Sci.**, Bauru, v.11, n. 4, p.337-41, Oct./Dec. 2003
- SONIS, S. T.; FAZIO, R. C.; FANG, L. **Princípios e prática de medicina oral: medicina de Reabilitação**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1985
- SONIS, S. T.; SONIS, A. L.; LIEBERMAN, A. Oral complications in patients receiving treatment for

malignancies other than of the head and neck. **J. Am. Dent. Assoc.**, Chicago, v. 97, n. 3, p. 468-72, Sept. 1978

SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nat. Rev. Cancer**, London, v. 4, n. 4, p. 277-84, Apr. 2004

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA.
Protocolo de tratamento da Leucemia aguda em crianças. GBTLI-LLA 99. Campinas, 1993.

ZIEGLER, D. S. et al. Advances in childhood leukaemia: successful clinical-trials research leads to individualised therapy. **Med. J. Aust.**, Pyrmont, v. 182, n. 2, p. 78-81, Jan. 2005

WILLIAMS, M. C.; LEE, G. T. Childhood leukemia and dental considerations. **J. Clin. Pediatr. Dent.**, Birmingham, v. 15, n. 3, p. 160-4, Spring 1991