
Mucosite oral induzida pelo tratamento antineoplásico

Introdução

A lesão da mucosa oral é um dos mais consistentes efeitos indesejáveis do tratamento antineoplásico sistémico e da radioterapia para o cancro da cabeça e pescoço [1]. As lesões da mucosa oral podem ser tão dolorosas que por vezes são refractárias ao tratamento analgésico agressivo. A dor pode impedir a ingestão oral. Nesta situação, interfere com a capacidade de tolerar regimes terapêuticos adequados, aumenta o risco de infecções locais e sistémicas e aumenta os custos do tratamento. A mucosite oral (MO) associa-se ao aumento da mortalidade nos doentes submetidos a transplante de medula óssea. A MO associa-se às formas clássicas de tratamento citotóxico, mas há outras manifestações com terapêuticas mais recentes como a terapêutica alvo e a imunoterapia [1].

Apesar de ser um problema importante, não há respostas muito eficazes e, em muitos casos, a mucosite continua a ser um problema grave. Algumas das intervenções comprovadamente eficazes não são, provavelmente, aplicáveis a todos os tipos de mucosite oral.

Apresentação clínica

A MO apresenta-se como eritema da mucosa oral, progredindo para atrofia e ulceração, frequentemente com formações pseudomembranosas [1]. As úlceras caracterizam-se por uma forma irregular e eritema periférico. Na MO causada pela radioterapia a área afectada tem relação com o campo de radiação. Quando é provocada por terapia sistémica a MO é mais dispersa atingindo a mucosa não queratinizada da mucosa bucal e labial, língua ventral e lateral, palato mole e pavimento da boca.

O curso clínico da MO é geralmente previsível e influenciado pela cinética dos fármacos. Os sinais clínicos iniciais na MO induzida pela quimioterapia aparecem cerca de 3 a 4 dias após a

Mucosite oral induzida pelo tratamento antineoplásico

infusão, desenvolvendo-se a ulceração pouco depois [1]. O pico de intensidade ocorre dentro de cerca de 2 semanas e geralmente a cura espontânea ocorre pelas 3 semanas após a infusão.

Esta sequência depende da toxicidade do protocolo de quimioterapia. Assim, a mielossupressão nos transplantes de medula óssea tem um curso mais rápido e pior do que outros protocolos.

A MO induzida pela radioterapia tem um curso mais prolongado. As manifestações clínicas começam geralmente a doses cumulativas de 15 a 20 grays (Gy), com o fracionamento padrão, atingindo a gravidade máxima aos 30 Gy e permanecem durante toda a duração da radioterapia.

À medida que a radiação se acumula, as úlceras tornam-se mais confluentes, ocorrendo a cura espontânea geralmente 2 a 4 semanas após terminar o tratamento [1]. A MO induzida pela radioterapia pode tornar-se crónica em cerca de 8% dos doentes, com lesões atróficas, eritematosas e/ou ulceradas, e telangiectasias com a duração de mais de 3 meses. Pode ocorrer também sensibilidade ou dor neuropática que se manifesta como sensação de queimor na mucosa oral; ocasionalmente, resulta em intolerância a alimentos ácidos, condimentados ou quentes.

O sintoma mais frequente da MO é dor de intensidade crescente. Nos doentes com cancro da cabeça e pescoço a MO induzida pela radioterapia associa-se muitas vezes a emagrecimento significativo, necessitando de inserção de uma sonda para alimentação [1]. No caso dos transplantes de medula óssea com a MO há dias de febre, necessidade de opióides parentéricos, nutrição parentérica total e risco de infecções graves e mortalidade aos 100 dias após o transplante.

Muitos doentes consideram a MO como o efeito indesejado do tratamento antineoplásico mais debilitante. A MO tem também um impacto negativo no tratamento antineoplásico porque necessita muitas vezes de modificações, como interrupções e atrasos do tratamento [1].

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de MO é feito com base no contexto adequado e nos dados clínicos. Mas, o curso da MO pode ser complicado com infecções secundárias por fungos, geralmente candidíase, ou víricas, Herpes simplex. Estas devem ser consideradas quando as lesões têm uma aparência invulgar ou se prolongam mais do que o habitual [1]. As úlceras provocadas pelo Herpes simplex localizam-se habitualmente na mucosa queratinizada: dorso da língua, gengivas e palato duro. Nos doentes mielossuprimidos devem ser consideradas infecções víricas não Herpes simplex, infecções bacterianas e infecções fúngicas profundas. Estas podem ser diferenciadas da MO pela apresentação clínica, zaragatoa, ou biopsia nas infecções fúngicas profundas. Nos doentes submetidos a transplante heterólogo de medula óssea pode haver lesões orais resultantes de doença enxerto contra hospedeiro, as quais podem coexistir com a MO [2]. O diagnóstico diferencial pode incluir eritema multiforme/síndrome de Stevens-Johnson porque os doentes são muitas vezes polimedicados e as lesões podem-se dever a outro fármaco que não a quimioterapia [1].

Classificação da gravidade da MO

Existem vários instrumentos para classificar a gravidade da mucosite oral. Aqui, apresentam-se duas, provavelmente as mais usadas, as da Organização Mundial de Saúde (OMS) [3] e do Nacional Cancer Institute (NCI) [4] (Tabela 1).

Escala	Grau 1 Ligeira	Grau 2 Moderada	Grau 3 Intensa	Grau 4 Risco de vida
OMS	Eritema oral, dor; sem úlceras	Eritema oral, úlceras; tolera dieta sólida	Úlceras orais; tolera só dieta líquida	Impossível a alimentação oral
NCI	Assintomático ou sintomas ligeiros; sem indicação para intervenção	Dor moderada ou úlceras que não interferem com a ingestão oral	Dor intensa, interferindo com a ingestão oral	Consequência que põem a vida em risco; indicação para intervenção urgente

Nestas escalas há um grau 0, que representa um estado normal, e na escala do NCI há um grau 5 que significa "morte"

Esta duas escalas de certo modo complementam-se, pelo que podem ser consideradas em conjunto.

Tratamento

Não existem tratamentos com eficácia comprovada, apesar dos múltiplos estudos até agora realizados.

As intervenções na MO têm como objectivo manter o estado nutricional, melhoria da xerostomia e controlo da dor. Para a resolução da MO não há na realidade intervenções eficazes, sendo o tratamento de suporte. Algumas medidas de prevenção podem ser importantes.

Antes do início da quimioterapia ou da radioterapia, uma avaliação orodentária pode reduzir o risco de desenvolver MO. São importantes os cuidados dentários: lavar os dentes, com uma escova suave após as refeições e ao deitar, e bochechar com um colutório caseiro de sal e bicarbonato de sódio (1 colher de chá de sal e outra de bicarbonato de sódio num litro de água) [5]. Este colutório actua dissolvendo resíduos acumulados, promove a formação de tecido de granulação e previne infecções elevando o pH oral. Os alimentos duros, picantes ou ácidos devem ser evitados. Evitar o álcool e o tabaco. Se o doente tiver prótese dentária, esta deve ser removida e lavada diariamente e durante a noite não deve ser usada [6]. Se sentir os lábios secos pode aplicar vaselina.

Devem evitar-se corticosteróides, sucralfato e antibióticos empíricos. Os chamados colutórios mágicos são uma mistura de medicamentos usados para prevenir ou tratar a MO. Não têm uma composição fixa e são preparados nas farmácias. Contêm geralmente difenilidramina, anti-ácidos, anestésicos locais e por vezes antibióticos, antifúngicos, opióides e corticosteróides [5]. Estes colutórios causam efeitos indesejados frequentemente, incluindo alterações do paladar, queimor na boca e sonolência ou outros efeitos indesejados no SNC. Embora usados com alguma frequência não se recomenda o seu uso.

A crioterapia oral provoca vasoconstrição local, o que pode minimizar a absorção de agentes antineoplásicos com uma curta semivida (dada o curto efeito de acção da crioterapia) pelas células da mucosa, reduzindo a gravidade das úlceras da mucosa [2].

A lidocaína em gel tem sido usada para o alívio da dor no curto prazo, facilitando a alimentação e os cuidados orais em alguns doentes com MO ligeira a moderada [7].

A benzidamina é um anti-inflamatório local com propriedades analgésicas e anestésicas [8].

Vários estudos mostram a sua eficácia na prevenção e no tratamento da MO. O colutório de benzidamina mostrou-se eficaz na diminuição da progressão da MO e na redução da intensidade da dor. Usa-se geralmente bochechando por 1 a 2 minutos 4 a 8 vezes por dia.

A cetamina em colutório 20 mg/5 mL, bochechando por pelo menos 30 segundos 4 vezes por dia, podendo repetir com intervalos de 4 horas se necessário. São permitidos gargarejos, mas a cetamina não deve ser engolida. Num estudo, a cetamina administrada do modo indicado mostrou-se eficaz na redução da dor causada pela MO [9].

A fotobiomodulação ou terapia por laser de baixo nível fornece um revestimento para os fibroblastos, induzindo a regeneração e factores de crescimento [2]. Globalmente, este método estimula a regeneração das lesões e reduz a dor induzida pela quimioterapia na MO.

No tratamento da dor os opióides tem um papel. Entre eles a morfina que se pode usar como no tratamento da dor em geral. Mostraram-se também eficazes por via IV como analgesia controlada pelo doente, tendo sido recomendada a morfina em especial nesta modalidade [7]. O fentanilo TD provou também a sua eficácia [7]; com o fentanilo há, no entanto, a questão da titulação da dose que deve ser feita com um opióide mais flexível, como a morfina. A morfina pode também administrar-se como colutório: 15 mL de uma solução de 2% de morfina (2000 mg de cloridrato de morfina em 1000 mL de água, preparada na farmácia hospitalar) de 3 em 3 horas, 6 vezes por dia; mantendo o colutório na boca durante 2 minutos [10].

Um colutório preparado com uma suspensão de doxepina, 5 mg/mL, contendo álcool a 1% e sorbitol [11]. Os doentes bochechavam durante 1 minuto e depois cuspiam. Faziam-no 3 a 6 vezes por dia. Houve uma redução significativa da dor dentro de 5 minutos, mantendo o seu efeito por mais de 4 horas.

Referências

1. Elad S, Yarom N, Zadik Y, Kuten-Shorrer M, Sonis ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA Cancer J Clin* 2022;72:57-77.
2. Shetty SS, Maruthi M, Dhara V, et al. Oral mucositis: Current knowledge and future directions. *Dis Mon* 2022;68:101300.
3. World Health Organization (WHO). WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO; 1979.
4. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services; 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (consultado em 02/11/2022).
5. Uberoi AS, Brown TJ, Gupta A. Magic Mouthwash for Oral Mucositis: A Teachable Moment. *JAMA Internal Medicine* ...
6. Shieh SH, Wang ST, Tsai ST, Tseng CC. Mouth Care for Nasopharyngeal Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Oral Oncol* 1997;33:36–41.
7. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:3191–3207.

8. Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi E, Bensadoun R. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer* 2021;29:5701–5709.
9. Shillingburg A, Kanate AS, Hamadani M, Wen S, Craig M, Cumpston A. Treatment of severe mucositis pain with oral ketamine mouthwash. *Support Care Cancer* 2017;25:2215–2219.
10. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, al. Effect of topical morphine for mucositis associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002;95:2230–2236.
11. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy. *Spec Care Dentist* 2008;28:73–77.