

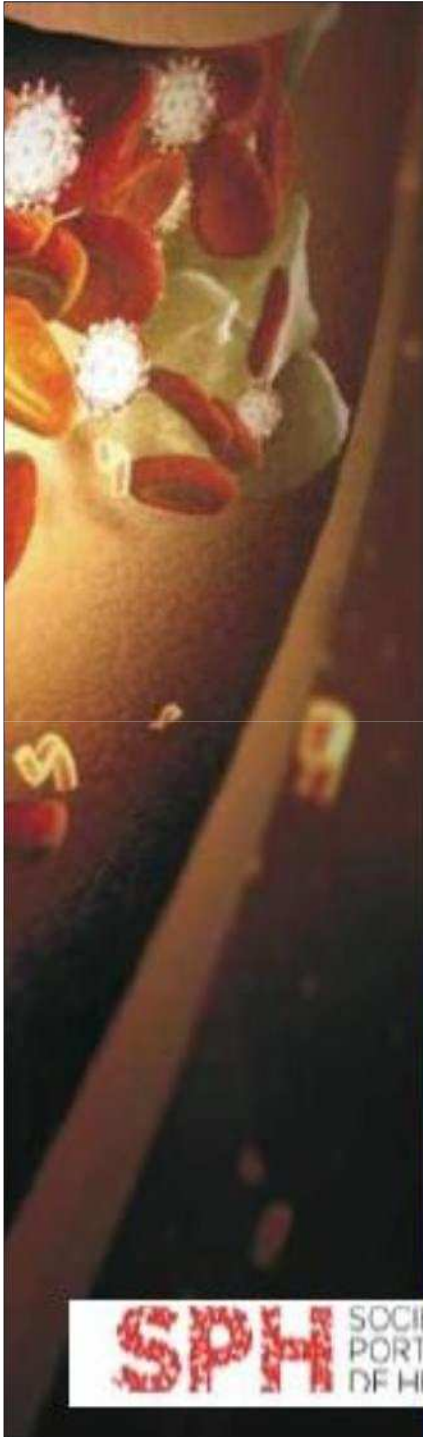


MUCOSITES

Roger Oliveira

Director do H. Dia Hemato-Oncologia e Serviço de
Imunohemoterapia
CHBA - Portimão

SPH SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE HEMATOLOGIA



Definição

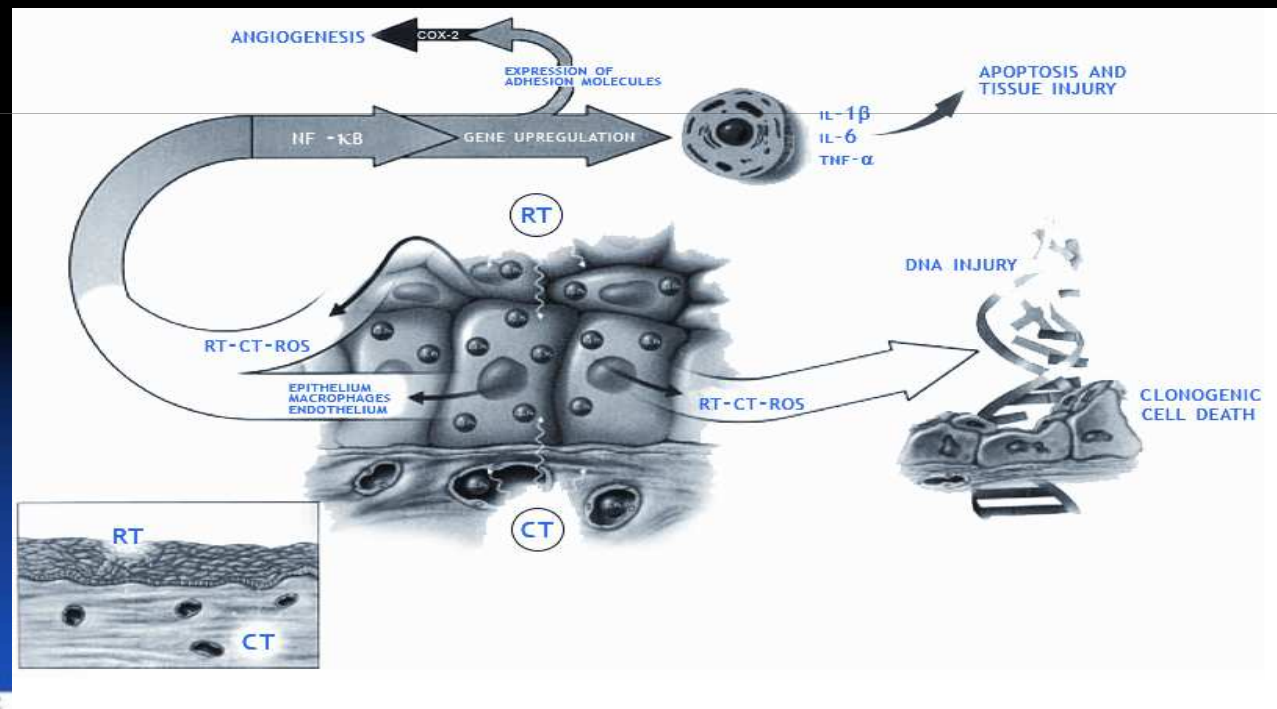
- lesão das membranas mucosas do tubo digestivo
- caracterizada por eritema, ulceração e dor
- é um dos efeitos secundários mais frequentes e debilitantes provocados pela quimioterapia e/ou radioterapia
- tem sido descrita como “provavelmente, a mais significativa toxicidade associada ao tratamento do cancro”

Fases da Mucosite Oral:

As fases iniciais

Fase 1 (Iniciação)¹

- A QT e a RT provocam danos no DNA e activam os processos de destruição, incluindo a produção de ROS e citocinas¹

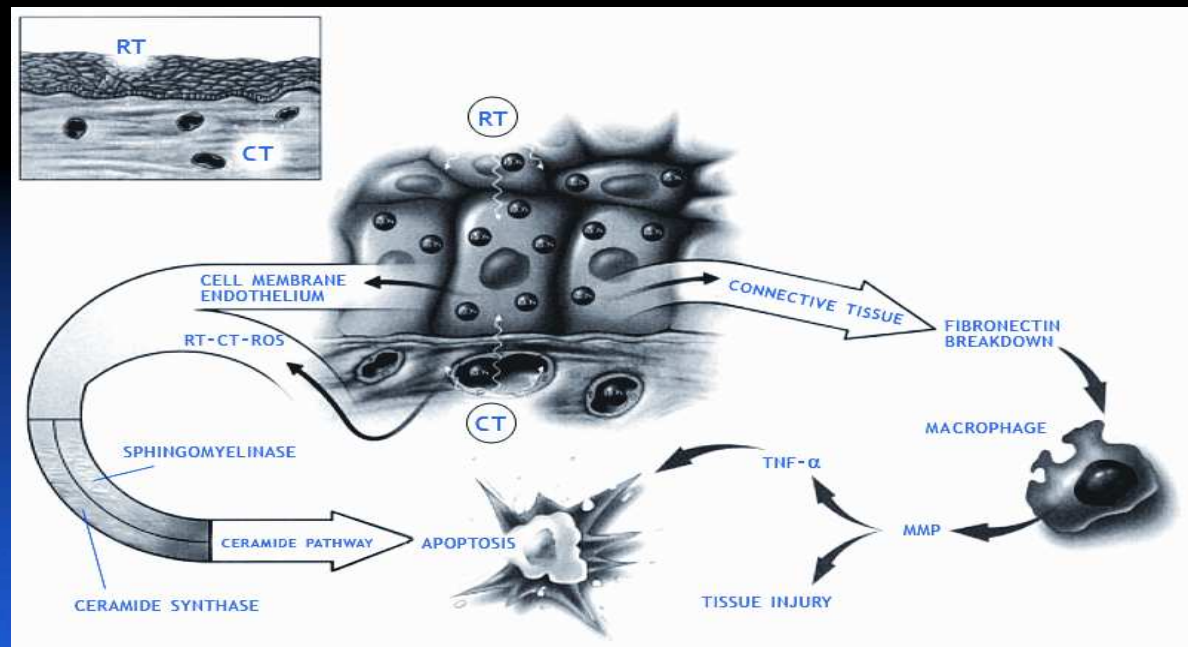


Fases da Mucosite Oral:

As fases iniciais

Fase 2 (regulação para cima e geração do mensageiro)¹

- | Ocorrem em simultâneo diversos processos de destruição¹
- | As ROS provocam danos nos tecidos e no DNA, activam os factores de transcrição, podendo igualmente ocorrer uma activação das enzimas

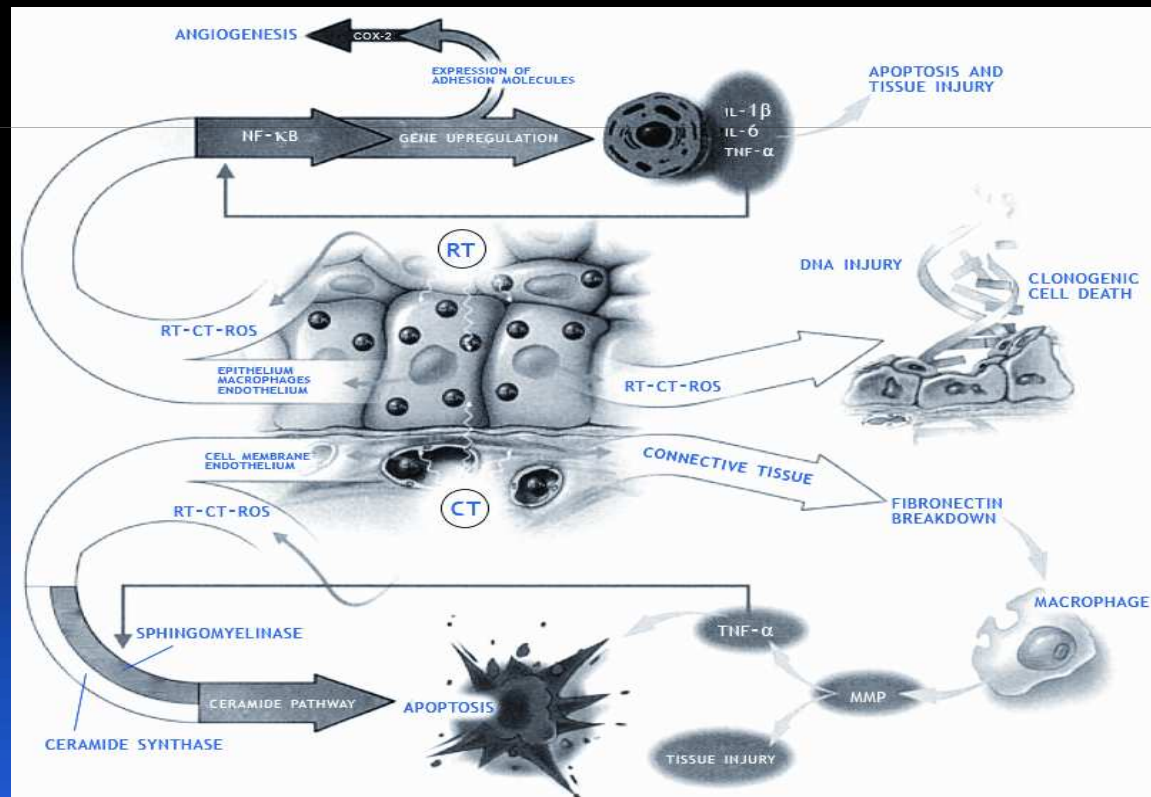


Fases da Mucosite Oral:

O problema agrava-se

Fase 3 (sinais e amplificação)¹ 1. Sonis S et al. *Cancer* 2004;100:(9 Supl):1995-2025

- Os danos por QT e RT inicial mais a geração do mensageiro formam nós de 'feedback positivo' intensificando o impacto entre si¹



Fases da Mucosite Oral:

O problema continua a agravar-se

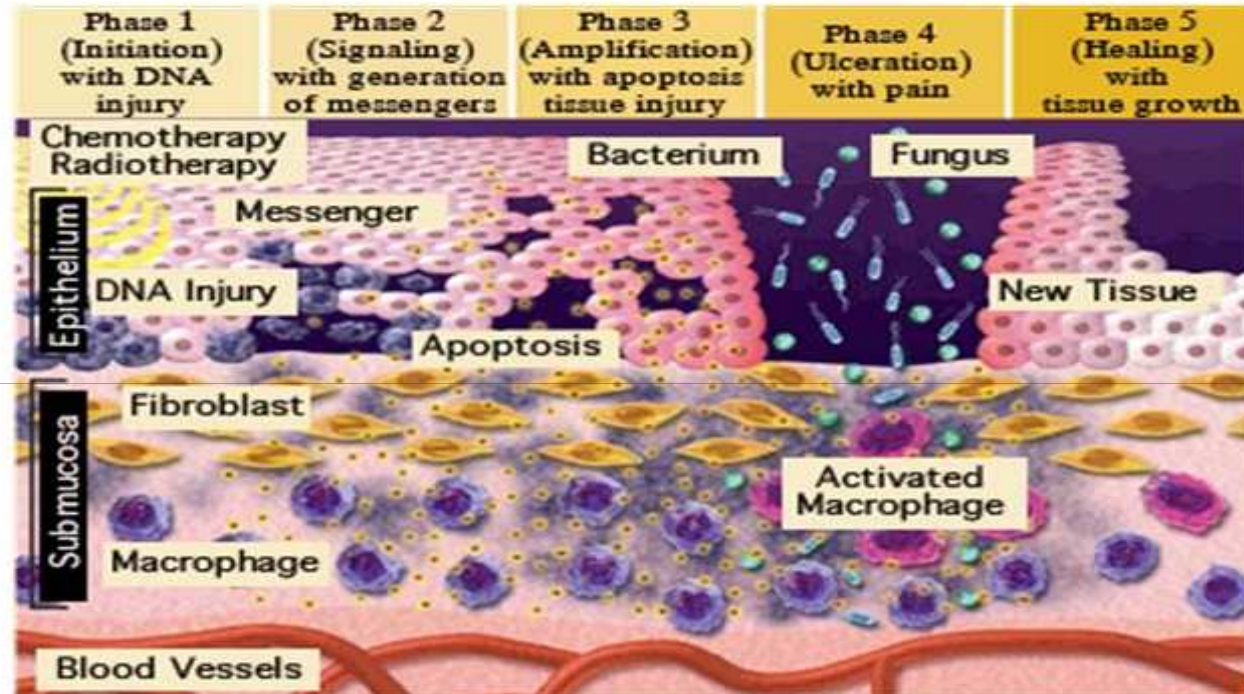
Fase 4 (ulceração e inflamação)¹

- | Efeitos combinados das fases 1-3 que levam a ulceração¹
- | Pode ocorrer infecção bacteriana provocando mais danos nos tecidos¹
 - Pode igualmente ocorrer sepsis
- | O doente sofre:
 - Dor
 - Dificuldade em engolir
 - Boca seca
 - Alterações locais
 - Sepsis fatal

1. Sonis S et al. *Cancer* 2004;100:(9 Suppl):1995-2025

Fisiopatologia

As 5 Fases da Mucosite Oral



- Sonis ST. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:277-284.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. *Cancer* 2004; 100 (suppl 9):1995-2025.
- Sonis ST. *J Support Oncol* 2007; 5 (9) (Suppl 4): 3-11.

Fases da Mucosite Oral:

O processo de cura

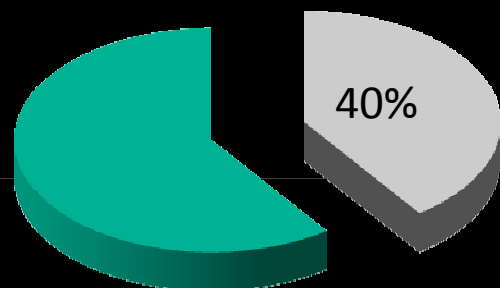
- | A cura é desencadeada por um sinal desconhecido e espontâneo¹
- | As células epiteliais começam a regenerar-se¹
- | Ocorre produção de saliva, aumentando assim a protecção antibacteriana
- | A superfície da mucosa apresenta-se normal, mas está de facto substancialmente alterada

1. Sonis S et al. *Cancer* 2004;100:(9 Suppl):1995-2025

Taxas de Mucosite Oral

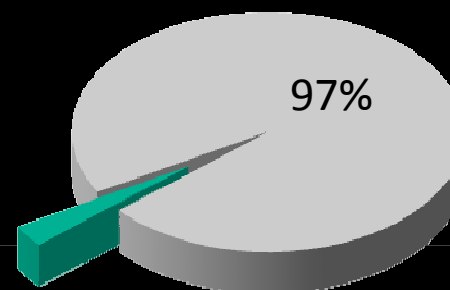
■ % Com mucosite
■ % Sem mucosite

Quimioterapia¹



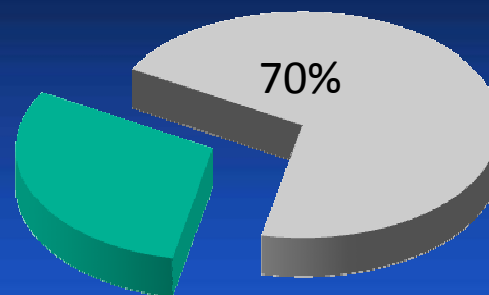
Adaptado de : Köstler WJ, et al.¹

Radioterapia na Cabeça e no Pescoço²



Adaptado de: Sonis ST.²

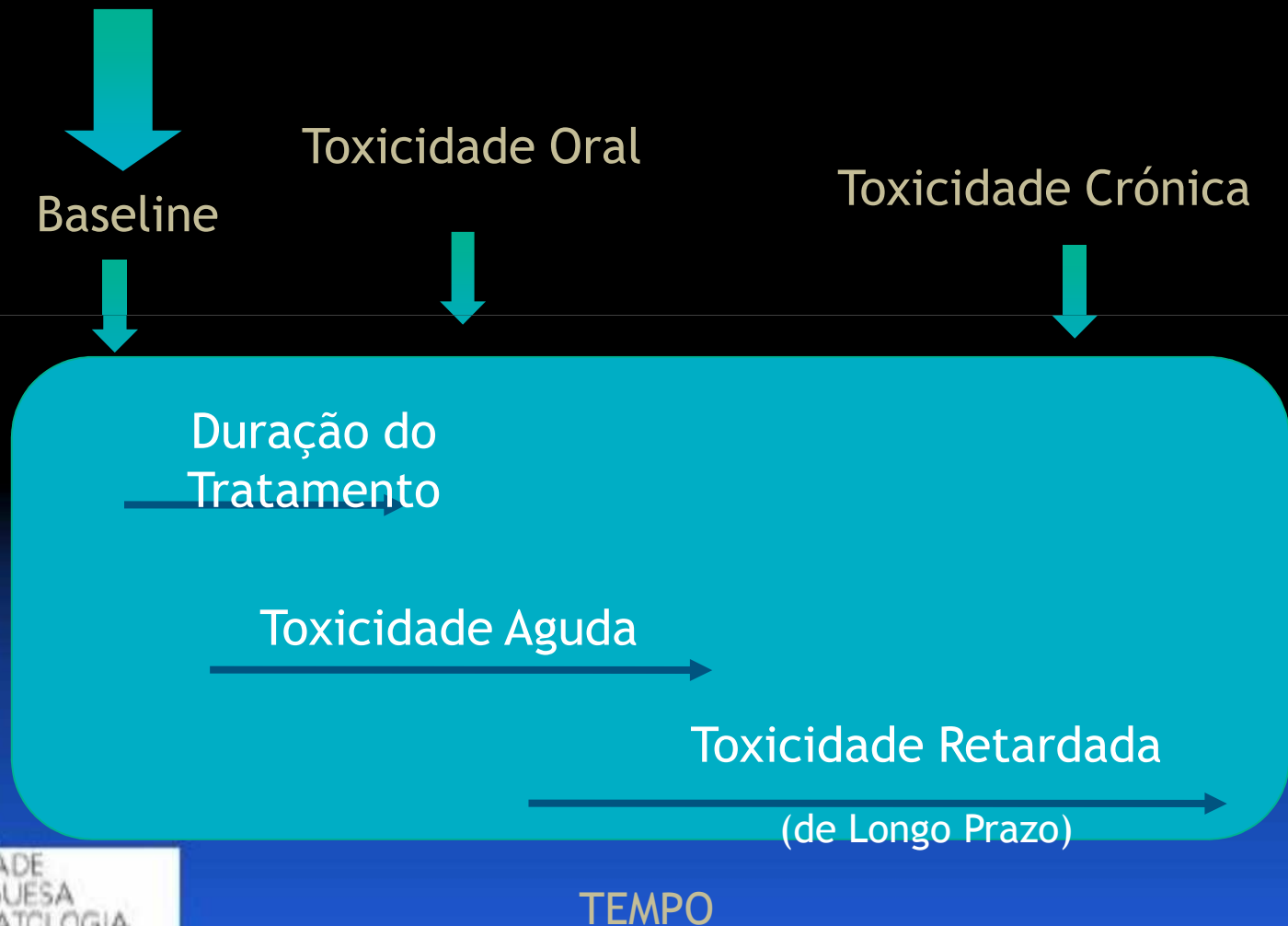
Transplante de Medula Óssea¹



Adaptado de: Köstler WJ, et al.¹

Esquema da Toxicidade Oral

Os danos começam no Dia 1 da Terapêutica Oncológica



Consequências

- Alterações graves do estado geral
- Modificações do tratamento
- Aumento dos custos totais do tratamento
- Afecta a QoL dos doentes



Complicações Orais Durante a Terapêutica Oncológica

Incluem:

- Mucosite
- Xerostomia
- Dor e Mal Estar
- Disgeusia

Afecta negativamente a QoL

- Dor
- Nutrição artificial
- Dificuldade em falar
- Diarréia
- Dificuldade em dormir
- Infecções
- Hospitalizações mais prolongadas



QoL fortemente
afectada

Alterações do estado geral

DOR + INFLAMAÇÃO

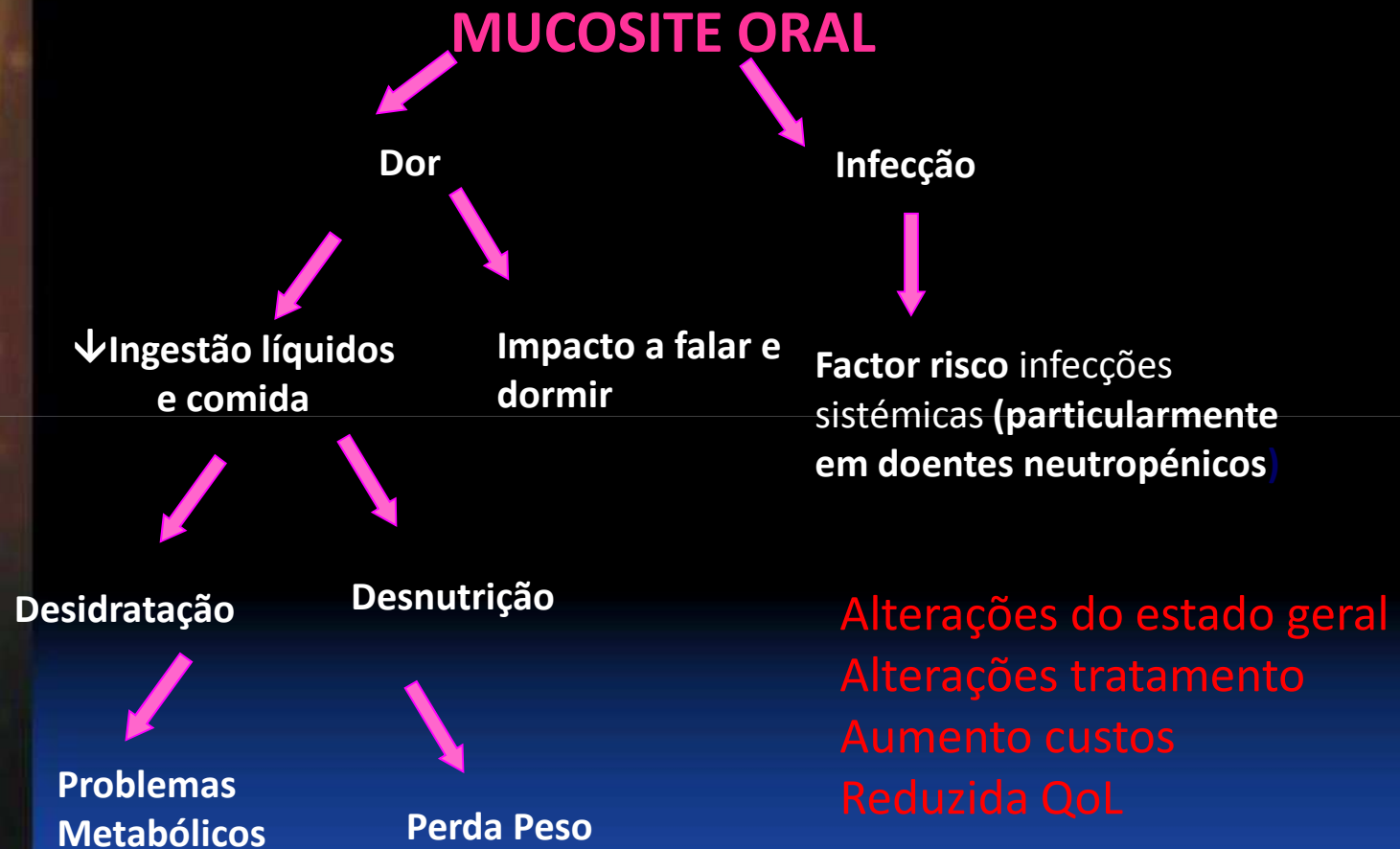


- Dificuldade em comer => Desnutrição, perda de peso
- Dificuldade em beber => Desidratação
- Dificuldade em deglutir=> Problemas em tomar medicação *po*
- Dificuldade em falar
- Dificuldade em dormir



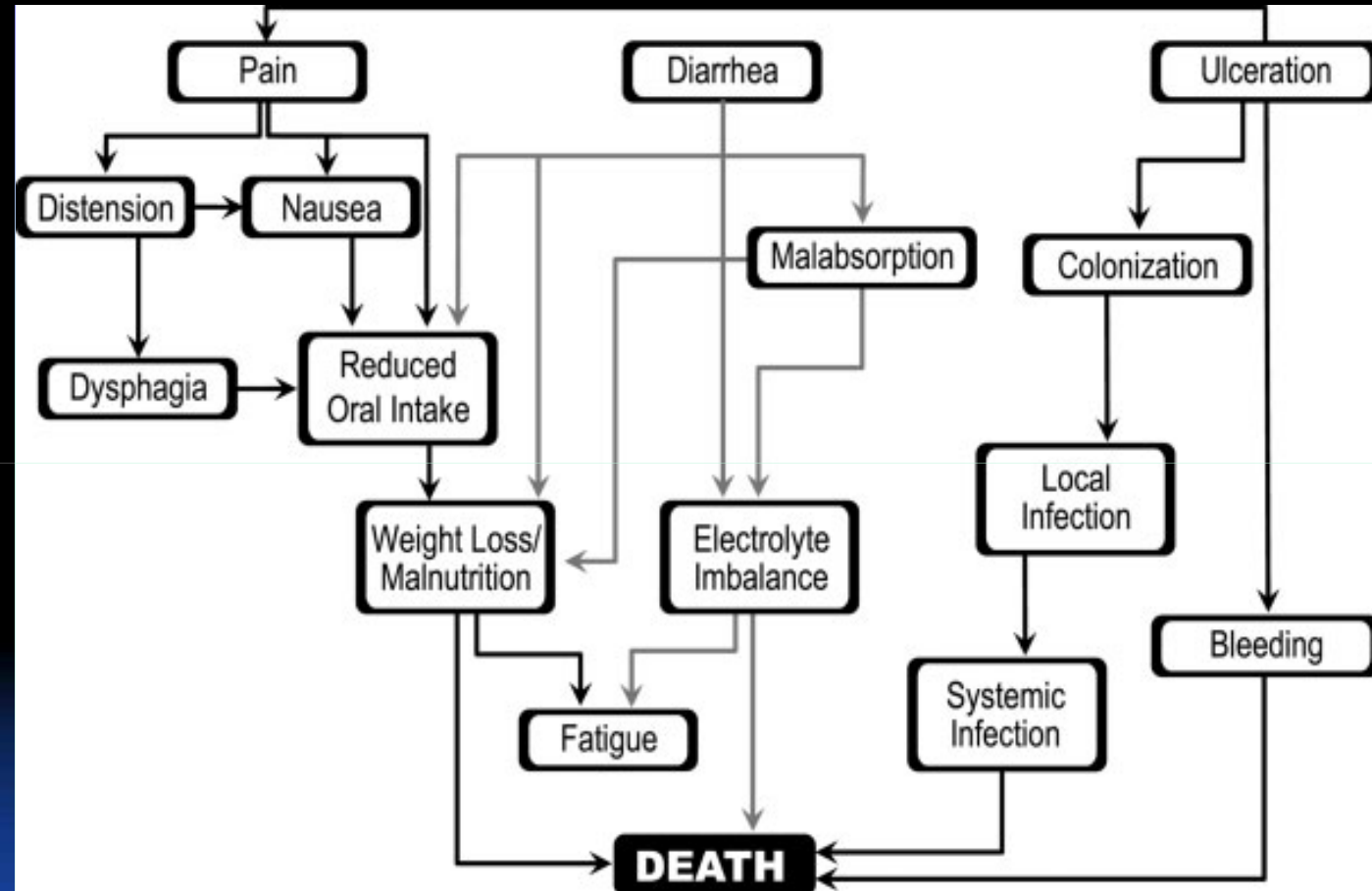
Deterioração do estado geral de saúde

Consequências da mucosite



Consequências da mucosite

GASTROINTESTINAL



Alterações do estado geral
Alterações tratamento
Aumento custos
Reduzida QoL

Quimioterápicos Associados à Mucosite Oral

MO Comum, mas Não Habitualmente Limitadora da Dose ¹	Habitualmente Associada à Fase 3/4 da MO ²
Antraciclina (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina, mitoxantrona)	BEAM (BCNU, etoposide, citarabina, melfalan)*
Irinotecan (Camptosar®)	AC/T (doxorubicina, citoxan, docetaxel)
Topotecan (Hycamtin)	A-T-C (doxorubicina, paclitaxel, citoxan de dose densa)
Ifosfamida/Ciclofosfamida	FEC (flourouracil, epirubicina, ciclofosfamida)
Citarabina	MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatina)
6-Mercaptopurina	FOLFOX/FOLFIRI (5-flourouracil/leucovorin com oxaliplatina ou irinotecan)
6-Tioguanina	FP (flourouracil/cisplatina)
Plicamicina	TPF (docetaxel, cisplatina, 5-flourouracil)
Vindesina	IDA-FLAG (idarubicina, fludarabina, citarabina, G-CSF)*
Cisplatina	
Bleomicina	

* >70% de incidência da fase 3/4 da MO.

BCNU = carmustine; G-CSF = colônia de granulócitos - factor de estimulação

1. CA A Cancer Journal for Clinicians Sep/Oct 2008 - adaptado da Tabela 1
2. Jones JA. *Support Care Cancer*. 2006;14:505-515.



O Transplante de Células Estaminais Pluripotentes e a Mucosite Oral:

Factores Associados ao Aumento da Incidência e Toxicidade

Autólogo	Alogénico
Quantidade de quimioterapia administrada	Índice de massa corporal antes do transplante >25 kg/m ²
Exposição anterior a antraciclinas, vinca alquilóides, ciclofosfamida, fludarabina, análogos de platina, metotrexato	Uso do TBI como regime de condicionamento
Sexo feminino	6-mercaptopurina
Tipo de doença (por exemplo, NHL)	
Inclusão de etoposide	
Inclusão de melfalan	
Inclusão de busulfan	

Stiff P. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27;(suppl 2):S3-S11.

TBI = Radiação Total do Corpo; NHL = Linfoma Não-Hodgkin

Toxicidades Comuns da Radioterapia nos casos de Cancro na Região da Cabeça e do Pescoço¹⁻⁴

Toxicidade	Percentagem de Doentes
Xerostomia	57% a 95%
Disgeusia	90%
Anorexia/Perda de peso/Malnutrição	55% a 85%
Dificuldade em mastigar/comer	60% a 70%
Mucosite/Estomatite	40% a 97%
Disfagia	65% a 100%
Necrose/Osteoradionecrose da Radioterapia	5% a 15%
Dor	75% a 85%

1. Brizel DM et al. *J Clin Oncol*. 2000;18:3339-3345.

2. Epstein JB et al. *Head Neck*. 2001;23:389-398.

3. Gal TJ et al. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:72-76.

4. Sonis ST. *J Support Oncol*. 2004;2(suppl 3):3-8.

Fármacos que frequentemente induzem mucosite

QT standard

actinomicina D	floxuridina
bleomicina	5-fluorouracil*
busulfan	idarrubicina
capecitabina*	irinotecano*
carmustina	mecloretamina
clorambucil	melfalan
cisplatina	metotrexato*
citarabina	mitoxantrona*
daunorrubicina	paclitaxel*
docetaxel*	tioguanina
doxorubicina*	vinblastina
epirrubicina	vindesina
etoposídeo	

* fármacos conhecidos por causarem uma elevada incidência de mucosite

- Geralmente começa 4 a 5 dias após o tratamento e dura menos de 1 semana;
- Para a maioria dos doentes, resolve-se em 3 semanas e os seus efeitos tardios são mínimos;

Características:

QT alta dose + TMO

Os sinais e sintomas iniciais da mucosite desenvolvem-se cerca de 7 dias após início do tratamento, piorando durante os 7 dias seguintes, estabilizando, então, no seu grau de máxima gravidade

- A mucosite começa a resolver-se concomitantemente com o transplante e com uma subida das leucócitos
- A *GvHD* aguda e a reactivação do vírus herpes simplex podem confundir a avaliação da mucosite durante o transplante

Características:

RT

- A taxa e a gravidade varia em função da dose de radiação, do fraccionamento e do campo envolvido
- Aparece cerca da semana 2-3 com agravamento progressivo
- O período mais agudo da sintomatologia é entre a 5ª -7ª semana , podendo ocorrer após o fim da RT
- Em dts com tumores de cabeça e pescoço, cerca de 88% desenvolvem mucosite Grau III/IV
- Maior gravidade com QT/RT concomitante
- A disfagia pode ser particularmente problemática durante um período alargado; os efeitos tardios da RT são grande preocupação (incluindo a disfagia crónica)

Escalas de avaliação

World Health Organization (WHO)

- **WHO Handbook 1979**

National Cancer Institute Clinical Trials

- **Common Toxicity Criteria**
- **Common Toxicity Criteria v4.03 (Junho 2010)**




WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, Switzerland:

World Health Organization 1979.

NCI-CTC V4.03 2010: available on www.nci.org

Escalas de avaliação

ORAL

	WHO		NCI
I	Ferida ± eritema		Assintomático ou com sintomas ligeiros; não é indicada intervenção
II	Eritema, ulcerações; consegue ingerir sólidos		Dor moderada; não interfere com a ingestão oral; é indicada uma dieta modificada
III	Ulcerações, eritema extenso; não consegue ingerir sólidos		Dor grave; interferindo com a ingestão oral
IV	NPO, requerendo alimentação entérica/parentérica		Consequências com risco de vida; é indicada uma intervenção urgente

Escalas de avaliação

DIARREIA

	NCI
I	↑ < 4 dejetções /dia
II	↑ 4-6 dejetções/dia, ou dejetções noturnas
III	↑ > 7 dejetções/dia ou incontinência; ou necessidade de suporte parenteral para a desidratação
IV	Requer cuidados intensivos; ou falência hemodinâmica

Estratégias de Intervenção

- Prevenção

- | Objectivo: prevenir o desenvolvimento da mucosite oral¹

- Tratamento

- | Objectivo: tratar directamente a mucosite oral, incluindo os seus mecanismos biológicos²

- Palição

- | Objectivo: reduzir o sofrimento do doente relacionado com a mucosite oral; inclui o controlo da dor^{1,3}

Controlo da Saúde Oral

- **Abordagem Multidisciplinar¹**

Prestadores de cuidados de saúde: Oncologista, Enfermeiro, Médico Assistente Dentista , **consulta da DOR.**
Clínica de cuidados de apoio

- **Prevenção ou Tratamento^{1,2}**

Boa higiene oral, escovagem e fio dental
Uso diário de flúor (recomenda-se prescrição de reforço)
Exames dentários frequentes e tratamento das cáries existentes
Controlo da dor
Higiene oral

- **Educação do Doente¹**

Aumento dos custos do tratamento

- aumento do tempo de hospitalização em 3-6 dias
- 1 ponto de aumento no grau da mucosite (WHO)



- + 1 dia de febre
- + 2.1 vezes o risco de infecção adicional
- + 2.7 dias da duração da neutropenia febril
- + 2.6 dias de terapêutica narcótica IV
- + 2.6 dias de hospitalização
- + 3.9 vezes na mortalidade aos 100 dias

Modificações do tratamento

A mucosite pode tornar-se uma toxicidade limitativa da dose



Reduções de dose

Adiamentos de ciclos

Interrupção do tratamento



Pode afectar a sobrevivência global

Impacto da Mucosite Oral — Dor

A mucosite provoca inflamação dos tecidos e dor.



O doente foi submetido a radioterapia 2 x dia associada a quimioterapia

Xerostomia

Queixa subjectiva de secura oral



- **Hiposalivação:**
redução da produção de saliva
- **A xerostomia é comum:**
 - Em 65% das amostras de população¹
 - Em doentes oncológicos
 - Como o último efeito secundário mais prevalente referido pelos doentes submetidos a radioterapia devido a cancro na região da cabeça e do pescoço

A Perda de Saliva Provoca Desmineralização





A Saliva é Supersaturada em Cálcio e Fosfato¹

O cálcio ajuda os tecidos a manterem-se saudáveis, porque:

- Promove a cicatrização
 - Níveis mais elevados de cálcio favorecem a coagulação do sangue e a reparação dos tecidos²
- Preserva a integridade do revestimento das mucosas³

O fósforo ajuda a:

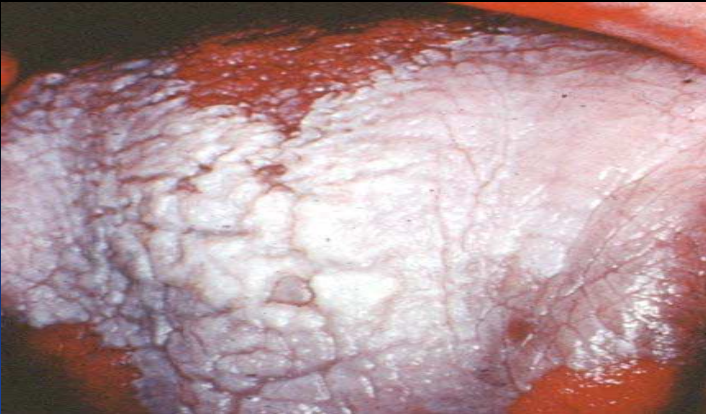
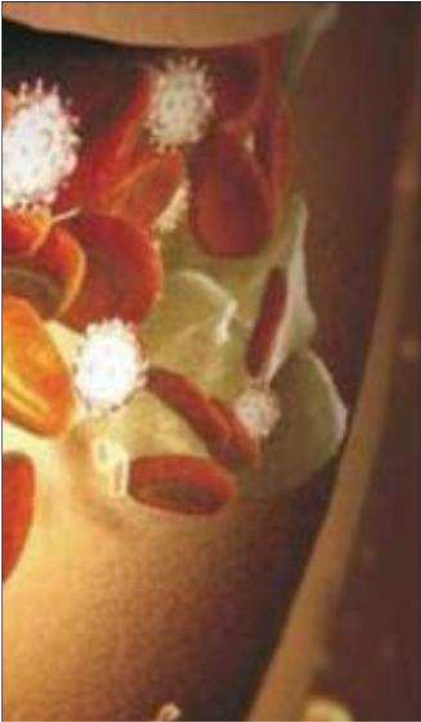
- Reparar as células da mucosa oral danificada²
- Manter o equilíbrio do pH
 - Protege os dentes e previne a proliferação de bactérias e fungos⁴
- Conservar os dentes fortes e prevenir as cáries⁴

Efeitos da Saliva



- A redução significativa da produção de saliva leva ao aumento do número de cáries¹
- A saliva é alcalina e protege contra a desmineralização
- O poder tampão da saliva pode limitar a diminuição do pH¹
 - O poder tampão da saliva está relacionado com a taxa de secreção da mesma.

Impacto da Mucosite Oral



Progressão da Mucosite Oral



Fase 1



Fase 2



Fase 3



Fase 4

Mucosite

2º dia
Após QT



4ª dia



3º dia

Guidelines MASCC/ISOO/ESMO

MUCOSITE ORAL

- Higiene básica e boas práticas clínicas

- ✓ Protocolos multidisciplinares de higiene oral, os quais deverão ser aprendidos e aplicados pelos profissionais de saúde e pelos próprios doentes [III, B] => A inclusão de dentistas é vital
- ✓ Utilização de uma escova de dentes macia a qual deverá ser substituída regularmente
- ✓ Avaliação regular da dor e da cavidade oral através da utilização de instrumentos devidamente validados para o efeito
- ✓ Considerar a utilização de anestésicos tópicos ou outros agentes que promovam o conforto oral dos doente
- ✓ Na analgesia da mucosite grave, deverá ser usada **morfina** [I, A]

Guidelines MASCC/ISOO/ESMO

MUCOSITE ORAL

● Radioterapia : prevenção

✓ Para reduzir as lesões da mucosa, é recomendada a utilização de uma protecção da linha média (“midline radiation blocks”) e radioterapia tridimensional [II, B]

✓ recomendada a **benzidamina** (Tantum Verde) para a prevenção da mucosite induzida pela RT em dts com carcinoma da cabeça e pescoço submetidos a RT de intensidade/dose moderada [I, A]

✓ ~~clorhexidina~~ [II, B] (Eludril)

✓ ~~antimicrobianos~~ [II, B]

● Radioterapia

✓ ~~Sucralfato~~ [II, A]

Guidelines MASCC/ISOO/ESMO

MUCOSITE ORAL

● QT : prevenção

- ✓ Dts sob 5-FU em bólus deverão fazer 30 minutos de **crioterapia oral** para prevenir a mucosite [II, A]
- ✓ Sugere-se a utilização de 20 a 30 minutos de crioterapia oral para diminuir a mucosite em doentes tratados com metatrexato em bólus [IV, B]
- ✓ ~~aciclovir~~ e os seus análogos NÃO deverão ser usados por rotina para prevenir a mucosite [II, B]
- ✓ **Palifermina** (Kepivance) (keratinocyte growth factor-1), administrada na dose de 40 mcg/kg/dia, durante 3 dias, poderá ser útil na prevenção da mucosite em doentes a fazerem 5-FU + leucovorin em bólus [II, B]

● QT : tratamento

- ✓ ~~Clorexidina~~ [III, A]

Guidelines MASCC/ISOO/ESMO

MUCOSITE ORAL

- HD-QT ± TBI+TMO : prevenção
 - ✓ **Palifermina** (Keratinocyte Growth Factor-1), na dose of 60 µg/kg/dia durante 3 dias antes do regime de condicionamento e durante 3 dias pós-transplante [I, A]
 - ✓ Recomenda-se a utilização de **crioterapia** para prevenir a mucosite em doentes a fazerem melfalan em altas doses [II, A]
 - ✓ ~~pentoxifilina~~ (Trental) [II, B]
 - ✓ ~~lavagem da boca~~ com GM-CSF [II, C]
 - ✓ Em centros devidamente apetrechados e treinados para o efeito, sugere-se a utilização de LLLT (Low-level laser therapy) [II, B]

Guidelines MASCC/ISOO/ESMO

MUCOSITE GASTRINTESTINAL

- Cuidados básicos e boa prática clínica

- ✓ hidratação

- Radioterapia : prevenção

- ✓ Sulfasalazina (Salazopirina) 500 mg PO 2 X /dia → ↓
 - ✓ incidencia de enteropatia provocada por RT pelvica [II, B]

- ✓ Amifostina (Ethyol): 340 mg/m² [III, B]

- ~~✓ Sucralfato (Ulcermin) [I , A]~~

- ~~✓ Ácido amino-salicílico (Paramino-Corazida) [I , A]~~

- Radioterapia

- ✓ enemas de sucralfato [III , B]

Guidelines MASCC/ISOO/ESMO

MUCOSITE GASTRINTESTINAL

● QT: prevenção

✓ ranitidina ou omeprazol é recomendada para prevenção da dor epigástrica após o tratamento com ciclofosfamida, Mtratamento, 5-FU ou com 5-FU ± ác. Folinico [II, A]

✓ ~~Glutamina sistémica (Relavit)~~ [II, C]

● QT: tratamento

✓ octreótideo (Sandostatina) : 100 mg , 2 X/dia SC, quando loperamida não é suficiente [II, A]

● QT /RT : prevenção

✓ amifostina (Ethyol) [III, C]



Tratamentos para a Mucosite Oral

- Protocolos gerais de higiene oral
- Agentes antimicrobianos, antifúngicos e antivirais
- Factores de Crescimento (Palifermina = KGF1)
- Citoprotectores (Amifostina)
- Antisépticos (Iodina Povidona)
- Anestésicos tópicos (Lidocaína, Benzocaína, Diclonina, Capsaicina, Difenidramina)

Tratamentos para a Mucosite Oral

- Lavagens da boca com:
 - Soluções salínicas e/ou sódicas;
 - Colutórios locais/“Magic Mouthwash” (contendo lidocaína, benadryl, sucralfato, aspirina, corticosteróides, desinfetantes, antimicrobianos, bicarbonato sódio, outros);
- Analgésicos (Benzidamina, Opiáceos-Morfina)
- Caphosol = Solução Supersaturada de Fosfato e Cálcio
- Agentes de barreira ou cobertura da mucosa (Sucralfato, Orabase, Gelclair)

Tratamentos para a Mucosite GI

- Hidratação
- Agentes antimicrobianos, antifúngicos e antivirais
- Factores de Crescimento (Palifermina = KGF1)
- Citoprotectores (Amifostina)
- Ranitidina ou omeprazol
- Loperamida
- Octreotideo



CONCLUSÕES

- A mucosite é um complexo de eventos adversos clinicamente importantes que muitas vezes é devastadora para o doente, frustrante para o profissional de saúde e caro para o administrador
- É obrigatório que estejamos sensibilizados para este problema para poder minorizar os seus efeitos actuando na prevenção
- www.mouthsmadegood.com



**“Nada melhor para a saúde do que
um amor correspondido”**