

PROTOCOLO DE CUIDADOS BUCAIS PARA MUCOSITE ORAL EM TCTH UTILIZANDO PRODUTOS À BASE DE DIÓXIDO DE CLORO ESTABILIZADO 0,02%.

Oral care protocol for oral mucositis in HSCT using stabilized 0.02% chlorine dioxide-based products

Walmyr Ribeiro de Mello¹, Nara Evangelista², Juliana Marques³, Roseane Vasconcelos Gouveia⁴, Adriana Seber⁴.

RESUMO

Indivíduos diagnosticados com Leucemia Mielóide Aguda (LMA) podem apresentar manifestações bucais decorrentes da doença e manifestações conseqüentes ao tratamento de quimioterapia e radioterapia. **Relato de Caso:** Paciente do gênero masculino, três anos, diagnosticado com Leucemia Mielóide Aguda (LMA) refratária, diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e hipotireoidismo. Recebeu transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico não aparentado. No controle do DM1 foi utilizada terapia de infusão contínua de insulina subcutânea e bomba de insulina associadas ao controle nutricional. Exame físico intraoral foi realizado no primeiro dia da internação. Foram prescritos protocolos da instituição de cuidados de higiene bucal e de Laserterapia de Baixa Potência (LBP) para controle e prevenção da mucosite oral (MO). No D+5 com leucócitos=50/mm³ apresentou mucosite grau II, inapetência com disgeusia, levando à instalação de nutrição parenteral. Revisto o protocolo de cuidados de higiene oral pela baixa tolerabilidade e adesão, substituindo-se apenas o enxaguante oral de clorexidina 0,12% aquosa pela solução de dióxido de cloro estabilizado 0,02%, e o gel umectante oral à base de lactoperoxidase pelo gel umectante oral à base de dióxido de cloro estabilizado 0,08%, mantendo-se o protocolo de LBP. No D+7 com leucócitos=40/mm³, a MO regrediu para grau I com aceitação alimentar e eliminação do quadro de disgeusia. No D+13 com leucócito=280/mm³, MO grau 0. No D+18, data da pega da medula, foi retirada a nutrição parenteral e voltou aceitação de leite materno. **Conclusões:** Concluímos que a substituição do enxaguante oral de clorexidina 0,12% aquosa e do gel umectante à base de lactoperoxidase que estavam causando falta de adesão ao protocolo por intolerância pelo enxaguante oral à base de dióxido de cloro estabilizado 0,02% e pelo gel umectante à base de dióxido de cloro estabilizado 0,08% demonstrou maior tolerabilidade e retomada ao protocolo, proporcionando redução e controle da gravidade da mucosite oral, mesmo no período de neutropenia do TCTH.

Descritores: Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas; Mucosite; Diabetes Mellitus.

Instituições:

¹ Equipe de Odontologia Hospitalar do Hospital Samaritano de São Paulo.

² Equipe de Endocrinologia Pediátrica do Hospital Samaritano de São Paulo.

³ Equipe de Nutrição Pediátrica do Hospital Samaritano de São Paulo.

⁴ Equipe de Hematologia Pediátrica do Hospital Samaritano de São Paulo.

Correspondência:

Walmyr Ribeiro de Mello
Rua Conselheiro Brotero, 1505 s/82 - CEP 01232-011 – São Paulo/SP
Tel: (11) 3887-3694
Email: walmyr.mello@usp.br

Recebido em: 13/12/2016

Aceito em: 13/01/2017

INTRODUÇÃO

Câncer é a primeira causa de morte por doença em crianças e adolescentes brasileiros entre cinco e dezenove anos, e leucemia é a principal delas.¹ Existem dois grupos de leucemias agudas: linfóide, mais prevalente na infância, e mielóide, forma mais agressiva e com menor chance de cura. Hoje sabemos que a leucemia mielóide aguda (LMA) é um grupo de neoplasias malignas que se originam das células da medula óssea que em condições normais, dariam origem aos neutrófilos, monócitos, hemácias ou plaquetas.

As alterações citogenéticas e moleculares constituem a base para a classificação das LMA, mas os exames necessários para a sua classificação raramente estão disponíveis em nosso país.²

Quando do diagnóstico, os pacientes têm manifestações clínicas decorrentes da falta de produção normal de elementos sanguíneos, pois a medula está comprometida pelas células leucêmicas. São comuns: anemia, sangramentos pela menor produção de plaquetas e suscetibilidade a infecções pela falta de leucócitos normais. A infiltração leucêmica frequentemente acomete gânglios, baço e fígado, que apresentam geralmente aumento indolor. Pode existir febre, mas raramente há perda de peso importante. O cirurgião dentista pode ser o primeiro a identificar a doença devido à infiltração característica da gengiva simulando hipertrofia ou formação de conglomerados de células leucêmicas (cloromas) que na mandíbula e maxila levam ao amolecimento dentário inesperado.

O DM consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente decorrente da deficiência na produção de insulina e/ou na sua ação. O DM1 é autoimune, poligênico, levando à destruição das células beta. Os demais tipos incluem o tipo 2, o gestacional entre outros. DM1 é a segunda doença mais frequente na infância. Noventa por cento dos casos de DM1 acontecem na infância e cinquenta por cento são diagnosticados antes dos 15 anos. Nas últimas décadas, houve aumento em crianças abaixo de cinco anos de idade³.

O diagnóstico do DM1 é feito entre uma e seis semanas após início das manifestações clínicas de poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e emagrecimento, através da glicemia plasmática de jejum acima de 126mg/dL ou glicemia ao acaso acima de 200mg/dL. O tratamento é composto por insulina, monitorização, alimentação e atividade física. A insulinoterapia em esquema intensivo (basal-bolus), seja com múltiplas aplicações de insulina ao dia seja com bomba de infusão contínua de insulina subcutânea, consiste na terapêutica fundamental.

Observa-se que pacientes oncológicos pediátricos podem apresentar algum grau de desnutrição ao diagnóstico e elevada incidência de desnutrição após o início do tratamento. Levantamentos demonstram que de 6% a 50% dos pacientes pediátricos com câncer já apresentam algum grau de desnutrição no momento do diagnóstico. Redução da ingestão alimentar, alteração do gasto energético, absorção e metabolismo de nutrientes, além de complicações como toxicidade oral e gastrointestinal, nefrotoxicidade e infecções têm papel importante na etiologia da desnutrição no câncer infantil.

Além disso, o estresse da internação e a separação da família são outros fatores que podem levar o paciente pediátrico ao risco nutricional□.

O objetivo deste relato de caso é mostrar a maior tolerabilidade e os menores efeitos colaterais do dióxido de cloro estabilizado comparados à clorexidina para uso nos protocolos de cuidados de higiene oral utilizados no controle e tratamento das manifestações orais durante o TCTH.

RELATO DE CASO

Paciente do gênero masculino, três anos de idade, diagnosticado com LMA (M2), antecedentes pessoais de diabetes mellitus tipo 1 (DM1), histórico de hipotireoidismo. Instalada bomba de insulina subcutânea um dia antes da internação para o TCTH. Internado para transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas não aparentadas, com condicionamento: Bussulfano-Ciclofosfamida-Melfalano-ATG; CsA-MTX. No controle do DM1, realizada a terapia de infusão contínua de insulina subcutânea, bomba de insulina, associada ao controle nutricional, bolus de correção e alimentação conforme glicemia capilar e contagem de carboidratos, e módulo de simbióticos. O hipotireoidismo foi tratado com Levotiroxina. O exame físico intraoral no período do transplante mostrou dentição decídua íntegra, lábios e mucosa desidratados, sem lesões ulceradas.

O protocolo da instituição de cuidados de higiene oral foi instituído baseado no uso de escova extra macia e creme dental à base de clorexidina, enxaguante oral de clorexidina 0,12% aquosa, HPA-Lanolina para hidratação dos lábios e gel umectante para mucosa oral à base de lactoperoxidase. Associado ao protocolo de cuidados de higiene oral, foi instituído o protocolo da instituição de Laserterapia de Baixa Potência (LBP) para prevenir a mucosite oral (InGaAIP. 630-690nm, 100mW, 2-4J/cm²) em dose única diária, desde o início do condicionamento quimioterápico até a data de confirmação da pega da medula por técnica de varredura, passando por toda mucosa bucal, lábios e língua para ação preventiva e a técnica pontual para ação terapêutica nas áreas acometidas com eritema, pseudomembranas ou lesões ulcerativas. No D+5 com leucócitos=50/mm³, o paciente apresentou mucosite grau II, de acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde) (Figura 1), perda de apetite seguido de relato de disgeusia, levando à instalação de nutrição parenteral, relato da mãe de que não estava mais conseguindo realizar a higienização bucal pela intolerância desenvolvida à clorexidina pelo paciente.

Frente ao quadro, foi revisto o protocolo de cuidados de higiene oral e substituído apenas o enxaguante oral de clorexidina 0,12% aquosa pela solução à base de dióxido de cloro estabilizado 0,02% e o gel umectante para mucosa oral à base de lactoperoxidase pelo gel umectante para mucosa à base de dióxido de cloro estabilizado 0,08%, mantendo o protocolo de LBP. No D+7 mesmo com os leucócitos=40/mm³, a mucosite oral regrediu para grau I (Figura 2), com melhora da aceitação alimentar e eliminação do quadro de disgeusia. No D+13 com leucócito=280/mm³, a mucosite oral atingiu grau 0 (Figura 3). O protocolo de LBP seguiu até D+18 com a confirmação da pega da medula culminando numa melhora clínica, retirada da nutrição parenteral e aceitação do seio materno.

Figura 1 - Aspecto clínico da boca em mucosite oral grau II (OMS) no D+5 do TCTH.



O tratamento das leucemias baseia-se em quimioterapia, que bloqueia a proliferação de células normais e de células leucêmicas, podendo causar inúmeras complicações, incluindo mucosite, lesões orais dolorosas que dificultam a alimentação e podem constituir porta de entrada para infecções sistêmicas. O tratamento pode levar a diversas complicações tardias, mesmo anos após o tratamento. Como a sobrevivência dos pacientes vem aumentando progressivamente, é importante que todos os profissionais estejam preparados para o tratamento e aconselhamento dessas crianças.

Neste relato de caso, um dos principais efeitos colaterais relacionado à toxicidade do condicionamento quimioterápico realizado no transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico foi mucosite oral.

Com bases nos exames clínicos orais feitos pela equipe de odontologia hospitalar realizados diariamente, nos relatos feitos pela equipe de enfermagem e nos relatos feitos pela própria mãe do paciente, pudemos avaliar que o uso de algumas medicações do protocolo de cuidados de higiene oral para pacientes submetidos ao TCTH não estava sendo feito corretamente nem na frequência diária prevista pelo protocolo com a justificativa da intolerabilidade do paciente ao uso das mesmas. Identificamos, após minuciosa anamnese com o auxílio da mãe que o paciente apresentava intolerabilidade ao uso da solução à base de clorexidina a 0,12% aquosa, mesmo com a diluição em água filtrada na proporção de 1:2 (uma porção da solução de clorexidina a 0,12% aquosa para duas porções de água) e ao gel à base de lactoperoxidase. A não aderência integral de qualquer um dos protocolos de cuidados de higiene oral e laser de baixa potência aumentaria o risco de surgimento de mucosite oral Grau II no D+5 na fase de imunossupressão (leucócitos=50/mm³) no TCTH.



Figura 2 - Aspecto clínico da boca em mucosite oral grau I (OMS) no D+7 do TCTH.



O DM predispõe frequentemente a complicações orais pela hiperglicemia, associando-se à prevalência de doença periodontal, infecções fúngicas, alterações nos níveis de fluxo salivar e cáries dentárias. Verifica-se maior prevalência de desordens da mucosa oral de 44,7% em pacientes com DM1 comparados a 25% em população não diabética. Alterações de língua e estomatite foram as mais frequentes. Assim, pela presença do DM1 nos períodos de hiperglicemia, nosso paciente já apresentava risco de desenvolver lesões orais.

No paciente oncológico, o uso de glicocorticoides e outras medicações que alteram a insulinição contribuiu para a dificuldade no manejo do controle glicêmico. Portanto, é provável que o pior controle glicêmico favoreça lesões orais em pacientes oncológicos com DM1. Dessa forma, o uso da bomba de insulina permitiu a administração de doses mais fracionadas e menores de basal e bolus na tentativa de melhor controle.

Observou-se que o protocolo de cuidados de higiene oral atual não estava sendo executado pelo paciente pela falta de tolerabilidade ao uso dos produtos à base de clorexidina e de lactoperoxidase e optamos por mudar para uma solução oral com ação antimicrobiana e bactericida compatível com a clorexidina a 0,12% aquosa, porém, sem causar os efeitos colaterais comuns quando do uso contínuo, como: disgeusia, ardência, mudança da flora oral e do gel à base de lactoperoxidase.

A clorexidina a 0,12% aquosa é considerada padrão ouro como agente de controle da placa bacteriana oral por sua eficiência contra várias bactérias anaeróbicas e aeróbicas, incluindo *Streptococcus mutans*, *Streptococcus aureus*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella intermedia*.^{10,11} A natureza catiônica da clorexidina permite que ela se una às superfícies dos dentes e à mucosa oral, reduzindo a viabilidade bacteriana e inibindo o crescimento da placa.¹² No entanto, há efeitos colaterais associados devido ao seu uso prolongado, como coloração extrínseca dos dentes, disgeusia, ardência e atresia da glândula salivar.¹⁰

O dióxido de cloro é um agente oxidante com propriedades bactericidas, viricidas e fungicidas, inibindo o crescimento de microorganismos pela interrupção do transporte de nutrientes através da

membrana celular. Pela ação de oxidação, irá consumir e inativar as biomoléculas salivares incluindo piruvato, metionina, trimetilamina, tirosina e glicina altamente solúvel em água, facilitando a penetração no biofilme, exercendo assim efeito antimicrobiano.¹³

Segundo Seema Roodmal, em seu estudo, o dióxido de cloro estabilizado apresentou a mesma eficácia do gluconato de clorexidina.¹⁴ Com isso, a similaridade da ação antimicrobiana e bactericida do dióxido de cloro comparada à da clorexidina, associando à sua maior tolerabilidade de uso e possibilidade de ser prescrito por período acima de 30 dias sem causar disgeusia, agressão à microbiota positiva e manchas nos dentes¹⁴, optamos por alterar o protocolo de cuidados de higiene oral, substituindo o enxaguante oral de clorexidina 0,12% aquosa pelo enxaguante oral à base de dióxido de cloro estabilizado 0,02% e o umectante gel para mucosa oral à base de lactoperoxidase pelo umectante gel para mucosa à base de dióxido de cloro estabilizado 0,08%. Observamos que a retomada do protocolo de cuidados orais pela aceitação dos produtos à base de dióxido de cloro proporcionou melhora do quadro clínico; no D+7, mesmo com os leucócitos=40/mm³, a mucosite regrediu do grau II para grau I, com melhora da aceitação alimentar e eliminação do quadro de disgeusia. No D+13 com leucócito=280/mm³, a mucosite foi debelada, atingindo grau 0.

CONCLUSÃO

Este relato de caso demonstrou que a substituição do enxaguante oral de clorexidina 0,12% aquosa e do gel umectante à base de lactoperoxidase que causavam intolerância, levando à falta de adesão ao protocolo de cuidados orais pelo enxaguante oral à base de dióxido de cloro estabilizado 0,02% e pelo gel umectante à base de dióxido de cloro estabilizado 0,08% proporcionou maior tolerabilidade e retomada do protocolo de cuidados orais, promovendo redução e controle da gravidade da mucosite oral, mesmo no período de neutropenia do TCTH.

Precisamos de mais estudos que possam comprovar a efetividade do uso da solução e gel umectante à base de dióxido de cloro estabilizado nos protocolos de cuidados de higiene oral em oncologia e hemoterapia.

ABSTRACT

SCS (Static Cold Storage) is the gold standard for organ preservation, while HMP (Hypothermic Machine Perfusion) was initially proposed by Belzer in the 60's. NMP (Normothermic Machine Perfusion) avoids cold ischemia, preserves and monitors graft function in real time by assessing bile production. The present work aims to summarize studies with human organs and their outcomes by using various parameters. A review of the literature was made and 73 articles were collected; 15 were literary reviews, and 58 were experimental trials, from which eight using human organs, 12 used porcine, and 39 used rat organs. From the eight works with human livers, five used HMP, while two used SNMP and one used NMP, all of which showed an improvement in the graft function and lesion assessment markers. As to the solutions for preservation, the majority used the UW (University of Wisconsin) solution, while only one used a red blood cell-based solution. The duration of perfusion varied from 30 minutes to 24 hours. The use of extended criteria organs might be an alternative for patients awaiting transplantation. Perfusion machines and their several settings are increasingly present in the solid organ transplant context, and it will be decisive to reduce the waiting lists for transplants. The development of practical perfusion machines for human organs is becoming a reality, and it represents the future for liver transplantation. An ever-growing amount of models and protocols are forecasted in the following years.

Keywords: Hematopoietic Stem-Cell Transplantation; Mucositis; Diabetes Mellitus.

REFERÊNCIAS

1. Inca, RJ: Biblioteca Virtual em Saúde Prevenção e Controle de Câncer; 412 p., 2016. ISBN 978-85-7318-315-3 (<http://controlecancer.bvs.br/>) e no Portal do INCA (<http://www.inca.gov.br>).
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.
3. Milech et al.; organização José Egídio Paulo de Oliveira e Sérgio Venâncio. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
4. Consenso Nacional de Nutrição Oncológica – Paciente Pediátrico Oncológico. MINISTÉRIO DA SAÚDE Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Rio de Janeiro, RJ. 2014.
5. Portaria No 840. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Leucemia Mielóide Aguda de Crianças e Adolescentes. http://soboep.org.br/apex/f?p=106:13:14462758176034::NO::DFL_PAGE_ID:312. de 08 de setembro de 2014.
6. Dental Health. <http://survivorshipguidelines.org/>
7. González-Serrano et al. Prevalence of oral mucosal disorders in Diabetes Mellitus patients compared with a control group. *Journal of Diabetes Research*. (2016).
8. Best et al. Co-managing patients with type 1 diabetes and câncer. *Current Diabetes Report*. 2016;16:73.
9. Santos PSS, Mello WR, Wakim RCS, Paschoal MAG. Uso de Solução Bucal com Sistema Enzimático em Pacientes Totalmente Dependentes de Cuidados em Unidade de Terapia Intensiva. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2008;20:154-9
10. Jones CG. Chlorhexidine: is it still the gold standard? [7] *Periodontol*. 2000;15:55-62.
11. Malhotra N, Rao SP, Acharya S, Vasudev B. Comparative in vitro evaluation of [8]efficacy of mouthrinses against *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli* and *Candida albicans*. *Oral Health Prev Dent*. 2011;9:261-68.
12. Cousido MC, Tomás Carmona I, García-Caballero L, Limeres J, Alvarez M, Diz [9]P. In vivo substantivity of 0.12% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses on salivary bacteria. *Clinical oral investigations*. 2010;14:397-402.
13. Noszticzus Z, Wittmann M, Kály-Kullai K, Beregvári Z, Kiss I, et al. Chlorine [10]Dioxide Is a Size-Selective Antimicrobial Agent. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79157.
14. Seema Roodmal Yadav et al., Clinical Efficacy of Chlorine Dioxide and Chlorhexidine Mouthrinses. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015 Sep;9(9):ZC69-ZC74