

Mucosite por Metotrexato em Paciente com Artrite Reumatoide: Relato de Caso

Methotrexate Mucositis in a Patient with Rheumatoid Arthritis: Case Report

Mucositis por Metotrexato em un Paciente com Artritis Reumatoide: Reporte de um Caso

Lara Silva da **ROCHA**

Graduação em Odontologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA) 69065-001 Manaus - AM, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-2295-3457>

Olívia Breda **MOSS**

Graduação em Odontologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA) 69065-001 Manaus - AM, Brasil
Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, área de concentração Reabilitação Oral,
Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP-USP) 14040-904 Ribeirão Preto - SP, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-1425-2247>

Lioney Nobre **CABRAL**

Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal do Amazonas, UFAM,
Professor associado do curso de Odontologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) 69065-001 Manaus - AM, Brasil
<https://orcid.org/0000-0002-0505-4070>

Tiago Novaes **PINHEIRO**

Doutor em Patologia Bucal pela Universidade de São Paulo, USP,
Professor associado do curso de Odontologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA) 69065-001 Manaus - AM, Brasil
<https://orcid.org/0000-0003-2987-4759>

Resumo

A artrite reumatoide é uma doença caracterizada pela presença de poliartrite periférica simétrica causada pela destruição das articulações devido a erosões ósseas, o que leva a deformidade das regiões. Um dos tratamentos de base para a doença é o uso do medicamento Metotrexato, um tipo de DMCD (droga modificadora do curso da doença), responsável por reduzir os sinais e sintomas da atividade da artrite reumatoide. Neste relato, será abordado a efeito da fototerapia de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral em uma paciente de 67 anos de idade, do sexo feminino, com Artrite Reumatoide, com queixa de sintomatologia dolorosa e dificuldade para se alimentar, com lesão cujo aspecto era ulcerativo, sangrante, apresentando edema, eritema e pseudomembranas, ocupando quase todo o lábio inferior e parte do lábio superior. Foi feito o tratamento da lesão com Laserterapia de baixa intensidade vermelha, que é opção quando se trata de mucosites, pois tem funções anti-inflamatórias e de analgesia. Após quatro sessões, foi observada a cicatrização total das lesões, proporcionando à paciente melhora nas funções orais básicas e melhora da qualidade de vida consequentemente.

Descritores: Mucosite Oral; Metotrexato; Lasers; Terapia com Luz de Baixa Intensidade.

Abstract

Rheumatoid arthritis is a disease characterized by the presence of symmetrical peripheral polyarthritis caused by the destruction of joints due to bone erosion, which leads to deformity of the regions. One of the basic treatments for the disease is the use of the drug Methotrexate, a type of DMCD (a drug that modifies the course of the disease), which is responsible for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis activity. In this report, the effect of low intensity phototherapy in the treatment of oral mucositis in a 67-year-old female patient with rheumatoid arthritis will be addressed, complaining of painful symptoms and difficulty to feed, with an ulcerative, bleeding lesion, presenting edema, erythema and pseudomembranes, occupying almost the entire lower lip and part of the upper lip. The lesion was treated with low red intensity Lasertherapy, which is an option when it comes to mucositis, as it has anti-inflammatory and analgesic functions. After four sessions, it was observed the total healing of the lesions, providing the patient with improvement in basic oral functions and consequent quality of life.

Descriptors: Oral Mucositis; Methotrexate; Lasers; Low-Level Light Therapy.

Resumen

La artritis reumatoide es una enfermedad caracterizada por la presencia de poliartritis periférica simétrica causada por la destrucción de las articulaciones debido a la erosión de los huesos, lo que provoca la deformación de las regiones. Uno de los tratamientos básicos de la enfermedad es el uso de la droga Methotrexate, un tipo de DMCD (un fármaco que modifica el curso de la enfermedad), que es responsable de reducir los signos y síntomas de la actividad de la artritis reumatoide. En este informe se abordará el efecto de la fototerapia de baja intensidad en el tratamiento de la mucositis oral en una paciente de 67 años de edad con artritis reumatoide, que se queja de síntomas dolorosos y dificultad para alimentarse, con una lesión ulcerosa y sangrante, que presenta edema, eritema y pseudomembranas, ocupando casi todo el labio inferior y parte del labio superior. La lesión fue tratada con Laserterapia de baja intensidad de rojo, que es una opción cuando se trata de mucositis, ya que tiene funciones antiinflamatorias y analgésicas. Después de cuatro sesiones, se observó la curación total de las lesiones, lo que proporcionó al paciente una mejora de las funciones orales básicas y la consiguiente calidad de vida.

Descriptores: Mucositis Oral; Metotrexato; Rayos Láser; Terapia por Luz de Baja Intensidad.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória sistêmica determinada pela deformidade das articulações periféricas, devido o acometimento da membrana sinovial. Ocorre maior envolvimento das mãos e dos pés. Sua prevalência é maior em mulheres e sua incidência aumenta com a idade. Com caráter crônico e destrutivo a progressão da doença pode proporcionar uma grande limitação funcional, perda de capacidade para realização de atividades e de qualidade de vida¹.

De acordo com os autores anteriormente citados, para o tratamento de base da artrite reumatoide são usadas as DMCDs, as chamadas drogas modificadoras do curso da doença, e atuam que bloqueando a inflamação das articulações, inibindo o desenvolvimento de erosões e danos irreversíveis. O Metotrexato (MTX) é um tipo de DMCD que reduz os sinais e sintomas da atividade da artrite reumatoide, bloqueia a progressão das lesões radiográficas e melhora o estado funcional do paciente, mesmo sendo usado em baixas doses em pacientes portadores da doença².

O MTX é um fármaco antimetabólico estabelecido utilizado para tratar tanto condições benignas quanto malignas. Sendo um análogo do ácido fólico, ele interfere na síntese de bases de DNA por inibição de enzimas da via de folato, particularmente de di-hidrofolato (DHF) redutase. Este efeito pode bloquear o ciclo celular, que é o principal mecanismo do efeito anti-neoplásico da droga. Ao bloquear a replicação das células estimuladoras imunitárias, o MTX inibe a produção de mediadores inflamatórios, o que é benéfico para o tratamento da artrite reumatoide (AR) e da psoríase³.

Desta forma, esse medicamento está diretamente associado à estomatotoxicidade através da produção de citocinas inflamatórias que agem diretamente sobre o epitélio humano. Assim, desempenha um papel significativo no início e na evolução de efeitos colaterais que afetam a qualidade de vida dos pacientes⁴.

A toxicidade aguda é rara e se apresenta com mucosite, ulceração da pele e pancitopenia. O acometimento do tecido epitelial de revestimento, principalmente da mucosa, se apresenta em forma de mucosite. Embora seja seguro e utilizado amplamente em baixas doses a presença dos efeitos adversos já citados indicam uma toxicidade aguda grave uma vez que o medicamento inibe a rotatividade de células⁵.

Os tipos de tratamento para a mucosite oral (MO) englobam abordagens profiláticas, como conscientização para a melhoria da higiene bucal, e a não ingestão de alimentos condimentados e tabaco. Também é recomendado a utilização de camomila, betametasona, benzidamida, lidocína, polimixina e do ácido acetilsalicílico. Além de lozenges, trombamicina, lasers de baixa potência, crioterapia, entre outros recursos terapêuticos⁶.

O laser de baixa potência atua a nível celular, através de interação fotoquímica. O comportamento dos linfócitos se altera, de forma a aumentar sua proliferação e ativação devido aos seus efeitos do laser de baixa potência, assim como os macrófagos que aumentam a fagocitose. Desta forma a secreção de fatores de crescimento de fibroblasto e a intensidade da reabsorção tanto de fibrina quanto de colágeno é aumentada. Além de colaborarem com a elevação da motilidade de células epiteliais, a quantidade de tecido de granulação, e podem ainda diminuir a síntese de mediadores inflamatórios^{7, 8}.

Com base nos extensos estudos pioneiros do trabalho da Tiina Karu, em 1989, foi proposto que a enzima terminal da cadeia respiratória do citocromo C oxidase localizada na mitocôndria atua como receptor para a região atingida pelo laser vermelho de baixa potência em células eucarióticas, e a modulação do estado redox da

mitocôndria gera reações secundárias através de moléculas de sinalização celular^{7,9}, o que resulta na produção de ATP (adenosina trifosfato), dessa forma elevando a atividade metabólica das células, contribuindo no processo de cicatrização da lesão⁹⁻¹¹.

CASO CLÍNICO

Paciente do sexo feminino, 67 anos, leucoderma, com diagnóstico de Artrite Reumatoide, procurou tratamento odontológico na área de estomatologia, queixando-se de mucosite oral cujo aspecto era ulcerativo, sangrante, apresentando edema, eritema, e pseudomembranas, ocupando quase todo o lábio inferior e parte do lábio superior. Além disso, foi relatada sintomatologia dolorosa e dificuldade para se alimentar. (Figuras 1 e 2).



Figura 1. Lábio inferior no primeiro dia de avaliação.



Figura 2. Lábio superior no primeiro dia de avaliação.

Durante a anamnese foi revelado que a paciente era portadora de Artrite Reumatoide e que para tratamento e controle da doença fazia o uso de diversos medicamentos, dentre eles o Metotrexato, cujo um dos efeitos colaterais é a estomatite. A partir disso foi iniciado o tratamento da lesão com Laserterapia de baixa intensidade vermelha onde foi usado o Laser Bio Wave LLT Dual, Kondortech de baixa potência, com a luz

vermelho visível 660 nm, dose de 3 J/cm², 40mW de energia de saída (recomendada para mucosite), com aplicação de 0.3 mm de distância e tempo de 1 minuto e 40 segundos. (Figuras 3 e 4).



Figura 3. Terapia fotodinâmica sendo realizada.



Figura 4. Laser terapêutico BioWave Dual de baixa potência.

A aplicação do Laser foi feita primariamente nas margens da lesão e depois sobre seu leito. Foram realizadas quatro sessões semanais de terapia fotodinâmica, com o tratamento durando um mês. (Figuras 5, 6, 7 e 8).

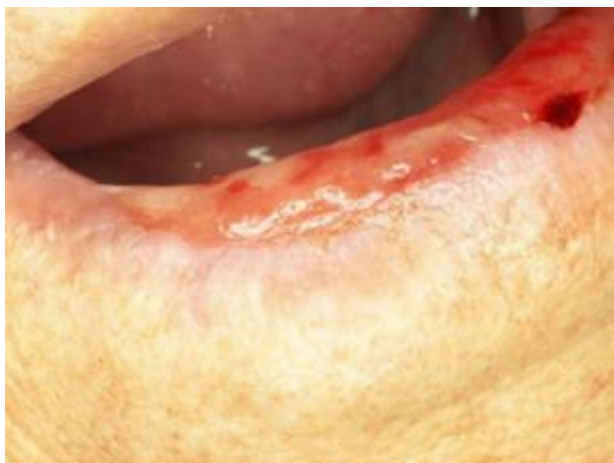


Figura 5. Aspecto de lesão no lábio inferior após 1ª sessão de terapia fotodinâmica. Tempo: 7 dias



Figura 6. Aspecto de lesão no lábio superior após 1ª sessão de terapia fotodinâmica. Tempo: 7 dias.



Figura 7. Aspecto da lesão no lábio inferior após a 3ª sessão de terapia. Tempo: 21 dias.



Figura 8. Aspecto da lesão no lábio superior após a 3ª sessão de terapia. Tempo: 21 dias.

Além da laserterapia, a medicação (MTX) foi suspensa e prescrito Ad-Muc pomada 10g, somado a higienização com soro fisiológico 3 vezes ao dia. Após quatro sessões de terapia fotodinâmica, a paciente recebe alta, sem apresentar sintomatologia dolorosa e nenhum aspecto da lesão, recuperando assim estética e função. (Figuras 9 e 10).



Figura 9. Aspecto da lesão no lábio inferior após a 4ª sessão de terapia.



Figura 10. Aspecto da lesão no lábio superior após a 4ª sessão de terapia.

DISCUSSÃO

A mucosite oral é um problema descrito clinicamente por inflamação e ulceração da mucosa oral iniciando geralmente com eritema, progredindo para o aparecimento de placas brancas descamativas, hemorragias, ulceração, edema e dor intensa⁴, a exemplo da paciente que expôs diversos desses sintomas. Essa condição pode gerar complicações significativas, incluindo o aumento de infecções sistêmicas, odinofagia intensa, dor acentuada ao mastigar, resultando, em certas situações, na interrupção do tratamento e de nutrição enteral ou parenteral¹².

O Metotrexato, medicamento de base utilizado pela paciente do caso apresentado, para controle da artrite reumatoide, atinge principalmente as células de rápida rotatividade incluindo as da mucosa e da medula óssea¹³. Dessa forma, as células epiteliais orais e intestinais são sensíveis a efeitos dessa droga e podem ser afetadas com frequência por mucosite. Lesões orais eritematosas, erosivas e ulcerativas podem ser uma consequência do MTX terapia. A mucosite

nesse caso destaca-se como efeito adverso mais comum da droga¹⁴.

A excreção da droga é feita pelos rins a partir da sua conjugação com a albumina na corrente sanguínea. Efeitos adversos podem ser desencadeados através interação do MTX com medicamentos que decrescem a eliminação renal e inibem a síntese do ácido fólico ou diminuem a ligação do MTX com as proteínas¹⁵.

No caso de mucosite ou úlcera causada por MTX, estudos evidenciaram a recomendação da hidratação ao paciente, visando a maior eliminação renal da droga e adição de ácido fólico como antídoto e corticosteróides ou combinação^{13,16}. Apesar disso, no caso dessa paciente, foi feita a suspensão da medicação, conduta também destacada na literatura em outros casos, nos quais foi suspenso o uso da droga ou feita modulação por tempo necessário para a resolução do quadro clínico¹⁷⁻¹⁹.

Tendo realizado uma revisão da literatura com o objetivo de conjugar estudos e fazer uma análise e comparação ao caso clínico apresentado, foi possível observar a eficácia do laser de baixa intensidade na mucosa oral, utilizado no tratamento da mucosite causada pelo Metotrexato.

Isso ocorre devido às baixas densidades de energia e comprimentos de onda do laser de baixa potência que fazem com que sua luz seja capaz de penetrar em profundidade nos tecidos, dessa forma, atua a nível celular provocando modificações bioquímicas, bioelétricas e bioenergéticas, agindo no aumento do metabolismo, na proliferação e maturação das células, na quantidade de tecido de granulação e no decrescimento dos mediadores inflamatórios, induzindo o processo de cicatrização^{10,20}.

A absorção molecular da luz laser permite um aumento do metabolismo celular, caracterizado pela estimulação de fotorreceptores na cadeia respiratória mitocondrial, alterações nos níveis de ATP celular que resultam em um aumento da velocidade da mitose, liberação de fatores de crescimento e síntese de colágeno^{21,22}.

Verifica-se uma excitação seletiva de átomos e moléculas devido a monocromaticidade e a intensidade da luz do laser. A formação de colágeno acontece em razão de a terapia fotodinâmica ser capaz de ampliar os níveis de ácido ascórbico nos fibroblastos que contém um cofator responsável pela formação de hidroxiprolina necessária na síntese colagênica²³.

Considerando diversos autores²³⁻²⁹, os lasers de baixa potência ocasionam aceleração da circulação local estimula alterações na pressão hidrostática capilar, microcirculação, e resulta em efeitos antiedematosos, a partir a reabsorção de edemas e eliminação de acúmulo de metabólitos intermediários. Além disso, proporcionam efeitos

analgésicos promovendo a liberação de endorfina, bloqueando nociceptores e administrando os mediadores da dor. Também são destacados efeitos antiinflamatórios e efeitos cicatrizantes, agilizando a cicatrização dos tecidos lesados e modulando células do sistema imune para favorecer o processo de reparo.

É importante ainda enfatizar que a terapia fotodinâmica não proporcionará efeitos terapêuticos se a célula a ser irradiada estiver no seu nível máximo de funcionamento, portanto o laser atuará induzindo a proliferação tecidual apenas em células que estejam com o nível de proliferação reduzido^{7,15}.

A dose de irradiação utilizada na paciente coincide com os estudos de Pereira et al¹⁵, que destaca os fibroblastos agindo em relação a fototerapia utilizando o laser de diodo com densidades de energia de 3, 4 e 5 J/cm². Além disso, foi mostrado que irradiações com doses de 3 e 4J/cm² promovem aumento no crescimento celular, enquanto doses de 5J/cm² não provocaram alterações no crescimento das células.

No caso clínico acima foi relatado a prescrição da Ad-Muc Pomada 10g cuja composição principal é o extrato fluído de Chamomilla recutita (L.) Rauschert (Camomila). Os estudos de Aleluia²⁸ destacam a utilização da camomila em inflamações orais, devido seus efeitos antimicrobianos e anti-inflamatórios. Dentre seus principais constituintes destacam-se os flavonoides, que agem inibindo a liberação de histamina, e o bisabolol, que atua na formação de tecido de granulação durante o processo de cicatrização.

Um quadro de mucosite oral pode ser alarmante dependendo do estágio em que se encontra. Assim, deve-se reforçar a necessidade do cirurgião dentista ter conhecimento a respeito das complicações orais relacionadas a terapias antineoplásicas, dessa forma será capaz de prevenir, diagnosticar e traçar um plano de tratamento correto e eficaz.

CONCLUSÃO

Levando em consideração o resultado obtido nesse caso clínico, é possível perceber como a laserterapia tem se mostrado bastante eficiente e favorável no tratamento da mucosite oral, em virtude da sua ação analgésica e aceleração do processo de cicatrização. Além disso, a falta de um protocolo de tratamento preciso para esse quadro, torna indispensável o acompanhamento multidisciplinar para pacientes com doenças neoplásicas e destaca o papel do Cirurgião Dentista que é de extrema importância.

REFERÊNCIAS

1. Mota LMHD, Cruz BA, Brenol CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. Rev Bras Reumatol, 2012; 52(2):152-174.
2. Bértolo MB. Elementos básicos de diagnóstico e terapêutica: Artrite Reumatoide. RBM. 2010;11(3):3-15.
3. Troeltzsch M, von Blohn G, Krieglstein S, Woodlock T, Gassling V, Berndt R et al. Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;115(5):e28-33.
4. Morón A, Viera N, Morales TR, Alcocer S, Bohorquez D. Metotrexate como inductor en la producción de citocinas proinflamatorias en células epiteliales. Maracaibo.2014;55(1):15-22.
5. Jesus LG, Cicchelli M, Martins GB, Pereira MCC, Lima HS, Medrado ARAP. Repercussões orais de drogas antineoplásicas: uma revisão de literatura, RFO UPF. 2016;21 (1):130-135.
6. Silva EM, Gomes SP, Ulbrich LM, Giovanini AF. Avaliação histológica da laserterapia de baixa intensidade na cicatrização de tecidos epitelial, conjuntivo e osseo: estudo experimental em ratos. Rev Sul-Bras Odontol. 2007;4:29-35.
7. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. Health Phys,1989;56(5): 691-704.
8. Karu TI: Primary and secondary mechanisms of action of visible-to-near IR radiation on cells. J Photochem Photobiol B. 1999;49(1):1-17.
9. Silva EM, Gomes SP, Ulbrich LM, Giovanini AF. Avaliação histológica da laserterapia de baixa intensidade na cicatrização de tecidos epitelial, conjuntivo e osseo: estudo experimental em ratos. Rev Sul-Bras Odontol. 2007;4:29-35.
10. Bourguignon-Filho AM, Feitosa ACR, Beltrão GC, Pagnoncelli RM. Utilização do laser de baixa intensidade no processo de cicatrização tecidual. Revisão de literatura. Rev Port Estomatol Cir Maxilofac. 2005;46(1):37-43.
11. Vieira ACF, Lopes FF. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. Cien Méd Biol. 2006;5(3):268-274.
12. Henriques ACG, Casal C, Castro JFL. Ação da laserterapia no processo de proliferação e diferenciação celular. Revisão da literatura. Rev Col Bras. 2010;37:295- 302.
13. Chamorro-Petronacci C, García-García A, Lorenzo-Pouso AI, Gómez-García FJ, Padín-Iruegas ME, Gándara-Vila P et al. Management options for low-dose methotrexate-induced oral ulcers: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019;24(2):e181-e189.
14. Pedrazas CHS, Azevedo MNL, Torres SR. Oral events related to low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. Braz Oral Res 2010; 24(3): 368-73.
15. Pereira AN, Eduardo Cde P, Matson E, Marques MM. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. Lasers Surg Med, 2002;31(4):263-267.

16. Ahmed EM, Ali S, Gaafar SM, Rashed LM, Fayed HL. Evaluation of topical human platelet lysate versus topical clobetasol in management of methotrexate-induced oral ulceration in rheumatoid arthritis patients: Randomized-controlled clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2019;73:389-394.
17. Araújo MI, Piastra P, Colina C. Mucositis oral como consecuencia del uso de Metotrexato. *Salud Militar*. 2019;38(1):60-66.
18. Obata K, Okui T, Kishimoto K, Ibaragi S, Sasaki A. Methotrexate-Associated Lymphoproliferative Disorder Developed Ectopically in the Maxillary Gingiva and Bilateral Lungs. *Case Rep Med*. 2020;2020:4814519.
19. Deeming GM, Collingwood J, Pemberton MN. Methotrexate and oral ulceration. *Br Dent J*. 2005;198(2):83-5.
20. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg*. 2005;31(3):334-40.
21. Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, d'Hoedt B. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study. *J Clin Periodontol*. 2003;30:353-58.
22. Conlan MJ, Rapley JW, Cobb CM. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation. *J Clin Periodontol*. 1996;23:492-6.
23. Catao MHCV. Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica na estomatologia. *Rev Bras Patol Oral*. 2004;3:214-18.
24. Camelo FP. Avaliação clínica do efeito da irradiação pós-operatória do laser de baixa intensidade na cicatrização de gengivoplastias em humanos [dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2007.
25. Maluf AP, Ughini GC, Maluf RP, Pagnoncelli RM. Utilização de laser terapêutico em exodontia de terceiros molares inferiores. *RGO*. 2006;54:182-84.
26. Rocha Junior AM, Vieira BJ, Andrade LCF, Monteiro A. Effects of low-level laser therapy on the progress of wound healing in humans: the contribution of in vitro and in vivo experimental studies. *J Vasc Bras*. 2007;6:258-66.
27. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. Helio-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer*. 1995;76(12):2550-56.
28. Aleluia CM, Procópio VC, Oliveira MTG, Furtado PGS, Giovannini JFG, de Mendonça SMS. Fitoterápicos na odontologia. *Rev Odontol Univ Cid São Paulo*. 2017; 27(2):126-34.
29. Leite MGM, Freitas ES, de Vasconcelos II AJA, Pinheiro TN. Low-Level Laser Therapy Approach of Bilateral Necrotizing Sialometaplasia of the Hard and Soft Palates. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(3):348-54

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

AUTOR PARA CORRESPONDÊNCIA

Tiago Novaes Pinheiro

Universidade do Estado do Amazonas, UEA
69065-001, Manaus - AM, Brasil
e-mail: tpinheiro@uea.edu.br

Submetido em 03/11/2023

Aceito em 31/10/2024