

Úlceras orais provocadas por metotrexato: Relato de caso/**Oral ulcers caused by methotrexate: Case report**

DOI:10.34117/bjdv6n9-488

Recebimento dos originais:08/08/2020

Aceitação para publicação:22/09/2020

Layla Louise de Amorim Rocha

Graduanda do Curso de Odontologia

Instituição: Faculdade Cathedral

Endereço: Avenida Luís Canúto Chaves, 293 – Caçari, Boa Vista – RR, 69307-053

Email: layla2rocha@gmail.com

Matheus Francisco Barros Rodrigues

Graduando do Curso de Odontologia

Instituição: Faculdade Cathedral

Endereço: Avenida Luís Canúto Chaves, 293 – Caçari, Boa Vista – RR, 69307-053

Email: matheusfbr08@outlook.com

Cristofe Coelho Lopes da Rocha

Mestre em Computação Aplicada

Instituição: Instituto Federal de Roraima

Endereço: Avenida Glaycon de Paiva, 2496 – Pricumã, Boa Vista – RR, 69303-340

Email: cristofe@ifrr.edu.br

Bruno Araújo da Silva

Cirurgião Buco-Maxilo-Facial

Instituição: Hospital Geral de Roraima - HGRR

Endereço: Avenida Brigadeiro Eduardo Gomes, 1364 – Aeroporto, Boa Vista – RR, 69305-455

Email: brunobuco@hotmail.com

Danielle Martins Startari

Especialista em Estomatologia

Instituição: Clínica Privada

Endereço: Rua Euclides da Cunha, 1912 – , Campo Grande – MG, 79021-200

Email: daniellestartari@hotmail.com

Caio Vinicius Gonçalves Roman Torres

Professor Dr. Periodontia

Instituição: Faculdade de Odontologia da Universidade Santo Amaro

Endereço: Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jardim das Imbuías, São Paulo – SP, 04829-300

Email: cvgrt@hotmail.com

Sérgio Takashi Kussaba

Docente do Curso de Odontologia

Instituição: Faculdade Cathedral

Endereço: Avenida Luís Canúto Chaves, 293 – Caçari, Boa Vista – RR, 69307-053

Email: sergio.kussaba@hotmail.com

RESUMO

A ulceração oral grave provocada por uso de metotrexato apresenta-se como um dos efeitos adversos que a medicação pode ocasionar e geralmente não são identificadas pelos profissionais de saúde. A terapia com laser de baixa intensidade tem sido utilizada para tratamento coadjuvante de úlceras uma vez que gera aceleração na reparação dos tecidos, redução do edema e da dor, e apresenta efetiva ação anti-inflamatória com estimulação à proliferação de fibroblastos, regeneração tecidual, resposta imunológica e neovascularização. Este estudo é justificado devido aparecimento das ulcerações orais ocorrerem de 11% a 17% dos pacientes tratados com MTX e geralmente não são identificadas pelos profissionais de saúde como efeito colateral da medicação, ocasionando dificuldade no tratamento. Diante deste contexto, o artigo tem por objetivo relatar um caso clínico de diagnóstico e tratamento de ulceração oral provocada por uso de metotrexato por meio da interrupção da medicação e laserterapia como terapêutica coadjuvante. Foi possível obter resolução do quadro clínico, não havendo recidivas ou queixas álgicas após o tratamento.

Palavras-Chaves:Lasers, Metotrexato, Relatos de Casos, Úlceras Orais.**ABSTRACT**

Severe oral ulceration caused by the use of methotrexate is one of the adverse effects that medication can cause. Low-level laser therapy has been used for ulcer therapy since it accelerates tissue repair, reduces edema and pain, and has an effective anti-inflammatory action with stimulation of fibroblast proliferation, tissue regeneration, immune response and neovascularization. The prevalence of involvement of oral ulcerations occurs in 11% to 17% of patients treated with MTX and generally health professionals have difficulties in associating these oral manifestations as a side effect of the medication, causing delays and difficulties in treatment. In this context, the article aims to report a clinical case of diagnosis and treatment of oral ulceration caused by the use of methotrexate by stopping the medication and using laser therapy as an adjunctive therapy. It was possible to obtain resolution of the clinical picture, with no recurrences or pain complaints after the treatment.

Keywords:Lasers, Methotrexate, Case Reports, Oral Ulcer.**1 INTRODUÇÃO**

O metotrexato (MTX) é um medicamento com ação antimetabólito do ácido fólico e agente imunossupressor, é essencial para a síntese de DNA reduzindo a proliferação celular^{1,2}. É utilizado em altas doses no tratamento de neoplasias e baixas doses em doenças inflamatórias visando modular e suprimir a inflamação em casos de artrite reumatóide, psoríase ou como parte da quimioterapia para câncer^{2,3,4}.

A toxicidade do metotrexato é frequentemente observada em pacientes com depuração reduzida de metotrexato e aumento da acumulação devido a insuficiência renal³. No sangue o medicamento é conjugado com albumina e excretado pelos rins, sua interação com medicamentos que diminuem a eliminação renal e inibem a síntese de ácido fólico ou diminuem a ligação do MTX às proteínas pode desencadear efeitos adversos⁵. A maioria das reações adversas são estomatite, fadiga, dores de cabeça e náusea, além da mielossupressão, doença hepática, fibrose pulmonar e renal, mucosite grave e síndrome de Stevens Johnson^{6,7}.

Os efeitos adversos são classificados em quatro categorias, sendo elas: dependente da dose que inclui os casos de toxicidade mucocutânea e gastrointestinal; ou idiossincrático; efeitos devido à dose cumulativa e efeitos retardados após a interrupção do tratamento⁵.

O MTX afeta principalmente as células de rápida rotatividade incluindo as da mucosa e da medula óssea, podendo causar mielossupressão e mucosite em suas reações adversas⁸. Ulceração oral grave pode ocorrer de 11% a 17% dos pacientes tratados com MTX em doses baixas e geralmente não são identificadas pelos profissionais de saúde como efeito colateral da medicação^{5,8}, sendo dolorosas, sem origem traumática e geralmente não respondem adequadamente a tratamentos convencionais com corticosteróides, sendo necessário a modulação da dose ou mesmo interrupção e troca de medicamento^{7,9,10}.

O tratamento da toxicidade aguda de metotrexato pode abranger diversas medidas, dentre elas a suplementação com ácido fólico que melhora a tolerância gastrointestinal e evita a toxicidade hematológica⁵. Na presença de mucosite ou úlceras recomenda-se a hidratação a fim de aumentar a eliminação renal da droga e a adição de ácido fólico como antídoto e corticosteróides ou combinação^{5,10}.

A terapia com laser de baixa intensidade tem sido utilizada para tratamento coadjuvante de úlceras uma vez que gera aceleração na reparação dos tecidos, redução do edema e da dor, e apresenta efetiva ação anti-inflamatória com estimulação à proliferação de fibroblastos, regeneração tecidual, resposta imunológica e neovascularização^{11,12}. O laser apresenta radiações encontradas nos espectros de luzes que diferenciam das ultravioletas e infravermelhos, sendo percorrida pelo espectro visível. Os processos de radiações não apresentam aspectos invasivos sendo aceita entre os tecidos¹³.

O laser vermelho tem sido utilizado amplamente com objetivo de promover melhor resolução de processos inflamatórios, redução da dor, evitar a ocorrência de edema, bem como preservar tecidos e nervos adjacentes ao local da injúria, sendo determinados através do

comprimento de onda entre 600 e 1000nm e potências de 1mW a 5W/cm². Potências muito baixas (2,5 W/cm²) ou muito elevadas (25 W/cm²) ainda podem ocasionar efeitos inversos¹⁴.

Chamorro-Petronacci et. al., (2019)⁵ realizou um estudo acerca da terapêutica empregada a casos de úlceras orais causadas por uso de MTX utilizando 24 casos relatados. A via de administração do medicamento foi por via oral em 23 pacientes, os quais desenvolveram úlceras na cavidade oral. O tratamento mais comum para cicatrização das ulcerações foi o abandono do MTX e o tratamento com ácido fólico em 29% seguido pelo simples abandono do MTX em 25% dos casos. O MTX foi retirado em 12,5% dos casos e os pacientes receberam outros tratamentos, como antibióticos e corticosteróides sistêmicos. As medidas menos frequentemente utilizadas foram o tratamento simples com ácido fólico (4,17%) e a redução do tratamento com ácido fólico e o uso de corticosteróides (4,17%).

Estudos tem sido realizado acerca da opção de tratamento de úlceras orais por meio de concentrados de plaquetas que permite o uso de fatores de crescimento sem a parede celular das plaquetas, com resultados promissores e evitando efeitos colaterais dos corticosteróides¹⁰.

Este estudo é justificado devido aparecimento das ulcerações orais ocorrerem de 11% a 17% dos pacientes tratados com MTX e geralmente não são identificadas pelos profissionais de saúde como efeito colateral da medicação, ocasionando dificuldade no tratamento⁵. Diante deste contexto, o artigo tem por objetivo relatar um caso clínico de diagnóstico e tratamento de ulceração oral provocada por uso de metotrexato por meio da interrupção da medicação e laserterapia como terapêutica coadjuvante.

2 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 76 anos, procurou o serviço de cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial do Hospital Coronel Mota com queixa principal de dor, inapetência, disfagia e surgimento de lesões em mucosa oral. No decorrer do questionamento clínico inicial, verificou-se fazer uso de polifarmácia (Nistatina, Fluconazol Gingilone, Cetoconazol, Aciclovir, Sulfato Ferroso, Omeprazol, Hidróxido de Alumínio, Secnidazol e Dexametasona pomada), decorrentes de várias prescrições das especialidades percorridas devido ao quadro clinico atual. No aprimoramento da anamnese, paciente relatou ser portadora de artrite reumatoide e fazer uso constante há 06 meses de metotrexato na concentração de 7,5 mg nas segundas-feiras e 5mg nas quintas-feiras, ácido fólico 5mg uma vez por semana, prednisona 10 mg dose única uma vez ao dia e carbonato de cálcio 400mg + vitamina D, um comprimido duas vezes ao dia. Ao exame físico extrabucal foi verificado histórico de lesões bolhosas em braço e mão direita, mas já rotas no momento da consulta. Ao exame

clínico intrabucal observou-se área de vermelhidão generalizada e regiões de ulceração recobertas por pseudomembrana dolorida e sangrante em mucosa oral com maior exacerbação na região jugal bilateral e lábio inferior, conforme Figuras 1 e 2.

Figura 1: Exame clínico intrabucal demonstrando áreas de vermelhidão e regiões de ulcerações recobertas por pseudomembrana



Figura 2: Exame clínico intrabucal demonstrando áreas de vermelhidão e regiões de ulcerações recobertas por pseudomembrana



Baseado nos exames clínicos e no histórico do uso de MTX, sugerimos a hipótese diagnóstica de úlceras provocadas por uso de metotrexato. Ao ser sugerido via parecer junto ao médico reumatologista a possibilidade de suspensão ou modulação do medicamento MTX, foram suspensas as medicações e polifarmácias de indicações empíricas para o tratamento das lesões. Foram apenas mantidas as medicações restritas ao tratamento da artrite reumatoide. Ao mesmo tempo foi instituído como tratamento de suporte para as úlceras orais 10 sessões de laserterapia utilizando o equipamento Therapy XT (DMC) com potência de 2J, a fim de auxiliar no processo de cicatrização das lesões. Após 15 dias de tratamento foi observado melhora do quadro clínico com cicatrização das ulcerações, conforme Figuras 3 e 4.

Figura 3: Melhora clínica com cicatrização das ulcerações 15 dias após o tratamento

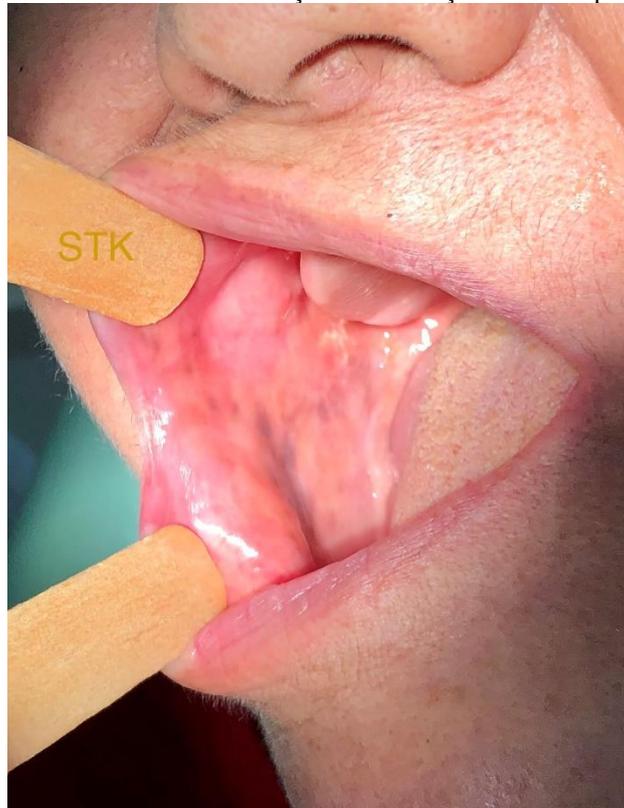


Figura 4: Melhora clínica com cicatrização das úlceras 15 dias após o tratamento



3 DISCUSSÃO

As opções de tratamento de úlceras orais induzidas por uso de metotrexato podem abranger diversas medidas¹⁰. A suplementação com ácido fólico proporciona melhora a tolerância gastrointestinal e evita a toxicidade hematológica⁵. No entanto, quando há presença de mucosite ou úlceras recomenda-se a hidratação a fim de aumentar a eliminação renal da droga e a adição de ácido fólico como antídoto e corticosteróides ou combinação^{5,10}. Entretanto, a literatura apresenta diversos casos em que a suspensão da medicação ou modulação por certo período foi suficiente para resolução do quadro clínico^{2,4,8}.

O uso de um tratamento coadjuvante pode representar um auxílio no reparo tecidual das úlceras, porém deve-se priorizar a resolução da causa das lesões¹². O uso da terapia a laser pode gerar aceleração na reparação dos tecidos, redução do edema e dor, além de apresentar efetiva ação anti-inflamatória com estimulação à proliferação de fibroblastos, resposta imunológica e neovascularização¹¹. Entretanto, é importante considerar que diferentes reações teciduais podem ser obtidas na terapêutica com lasers de baixa potência, dependendo de fatores de nutrição tecidual e sistêmica, idade e sexo¹²

4 CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o uso do metotrexato pode provocar úlceras orais, dentre outros efeitos adversos. O tratamento deve abranger a suspensão ou modulação do medicamento, bem como fazer

o uso de terapias coadjuvantes que visem auxiliar no processo de cicatrização da lesão, como a laserterapia. No caso clínico relatado foi possível obter resolução do quadro clínico por meio da suspensão da medicação e terapia a laser de baixa intensidade, não havendo recidivas ou quaisquer queixas após o tratamento.

REFERÊNCIAS

1. HORIE, N. et al. Methotrexate-related lymphoproliferative disorder arising in the gingiva of a patient with rheumatoid arthritis. *Australian dental journal*, v. 60, n. 3, p. 408-411, 2015.
2. ARAÚJO, María Inés; PIASTRA, Paola; COLINA, Cecilia. Mucositis oral como consecuencia del uso de Metotrexato. *Revista Salud Militar*, v. 38, n. 1, p. 60-66, 2019.
3. HAIDER, Lubaina et al. Low-dose Methotrexate Toxicity in the Setting of Vancomycin-induced Acute Kidney Injury. *American Journal of Medical Case Reports*, v. 8, n. 7, p. 206-209, 2020.
4. OBATA, Kyoichi et al. Methotrexate-Associated Lymphoproliferative Disorder Developed Ectopically in the Maxillary Gingiva and Bilateral Lungs. *Case Reports in Medicine*, v. 2020, 2020.
5. CHAMORRO-PETRONACCI, Cintia et al. Management options for low-dose methotrexate-induced oral ulcers: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, v. 24, n. 2, p. e181, 2019.
6. FERRARI, Bruno et al. Manifestaciones mucocutáneas de intoxicación por metotrexato. *MEDICINA (Buenos Aires)*, v. 78, n. 1, p. 50-53, 2018.
7. QINDEEL, Maimoona et al. Surfactant-Free, Self-Assembled Nanomicelles-Based Transdermal Hydrogel for Safe and Targeted Delivery of Methotrexate against Rheumatoid Arthritis. *ACS nano*, v. 14, n. 4, p. 4662-4681, 2020.
8. DEEMING, G. M. J.; COLLINGWOOD, J.; PEMBERTON, M. N. Methotrexate and oral ulceration. *British dental journal*, v. 198, n. 2, p. 83-85, 2005.
9. PETRONACCI, Cintia Micaela Chamorro et al. Opciones de tratamiento para el manejo de las úlceras orales inducidas por metotrexato a dosis baja. Revisión sistemática. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. Ed. española, v. 25, n. 1, p. 17-26, 2020.
10. AHMED, Eman Magdy et al. Evaluation of topical human platelet lysate versus topical clobetasol in management of methotrexate-induced oral ulceration in rheumatoid arthritis patients: Randomized-controlled clinical trial. *International immunopharmacology*, v. 73, p. 389-394, 2019.
11. RIBEIRO, Thainá Eugenia; MARANGONI, Analucia Ferreira. 13. Avaliação do efeito da fotobiomodulação em úlcera traumática em crianças: relato de caso clínico. *Revista Científica UMC*, v. 5, n. 1, 2020.

12. RODRIGUES, Matheus Francisco Barros et al. Cicatrização de ferida cirúrgica tratada com laser de baixa intensidade: relato de caso. ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION, v. 9, n. 1, 2020.
13. DE AQUINO, José Milton et al. Aplicação da laserterapia de baixa intensidade na odontologia: revisão integrativa. Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 39, p. e2142-e2142, 2020.
14. RODRIGUES, VANESSA ALVES. EFEITO DO DIODO EMISSOR DE LUZ (LED) E LASER COM BAIXA INTENSIDADE NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS DE RATOS SAUDÁVEIS E DIABÉTICOS. 2019.