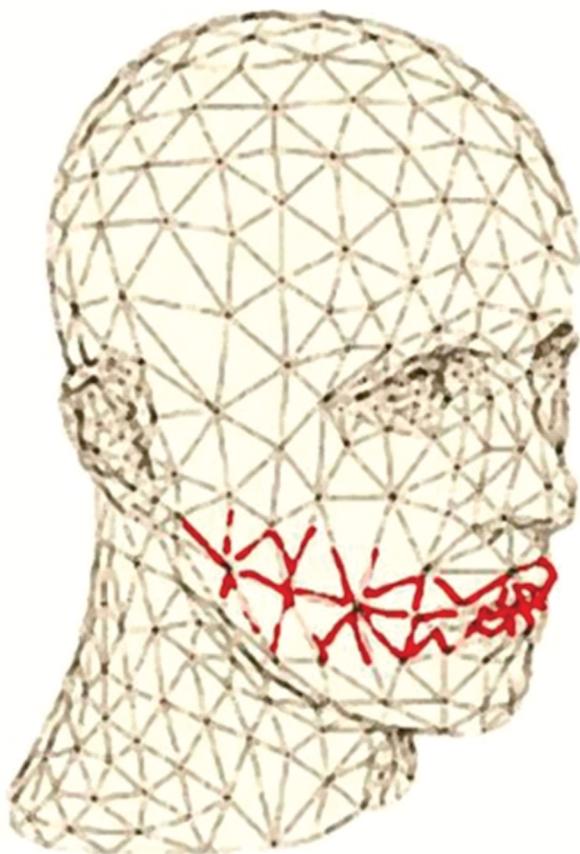


William Alves de Melo Júnior  
Andrea Abreu Calista

# MUCOSITE ORAL:

UM ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA



William Alves de Melo Junior

Andrea Abreu Calista

Organizadores

**MUCOSITE ORAL:**  
**UM ENFOQUE MULTIDISCIPLINAR**  
**EM ONCOLOGIA PEDIÁTRICA**

Campina Grande – PB

2017

Copyright © 2017 dos Organizadores.

Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.

M942 Mucosite oral : um enfoque multidisciplinar em oncologia pediátrica / William Alves de Melo Junior, Andrea Abreu Calista (orgs). – Campina Grande-PB: EDUFCG, 2017.

181 p.

ISBN 978-85-8001-200-2  
Referências.

1. Medicina. 2. Oncologia. 3. Pediatria. I. Melo Junior, William Alves de. II. Calista, Andrea Abreu.

CDU 616-006

**EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - EDUFCG**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG**  
**editora@ufcg.edu.br**

Prof. Dr. Vicemário Simões  
**Reitor**

Prof. Dr. Camilo Allyson Simões de Farias  
**Vice-Reitor**

Prof. Dr. José Helder Pinheiro Alves  
**Diretor Administrativo da Editora da UFCG**

Yasmine Lima  
**Editoração Eletrônica**

#### **CONSELHO EDITORIAL**

Anubes Pereira de Castro (CFP)  
Benedito Antônio Luciano (CEEI)  
Erivaldo Moreira Barbosa (CCJS)  
Janiro da Costa Rego (CTRN)  
Marisa de Oliveira Apolinário (CES)  
Marcelo Bezerra Grilo (CCT)  
Naelza de Araújo Wanderley (CSTR)  
Railene Hérica Carlos Rocha (CCTA)  
Rogério Humberto Zeferino (CH)  
Valéria Andrade (CDSA)

## **SUMÁRIO**

<b>PREFÁCIO .....</b>	<b>07</b>
Andrea Abreu Calista	
<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>09</b>
Andrea Abreu Calista e William Alves de Melo Junior	
<b>EPIDEMIOLOGIA DAS NEOPLASIAS MALIGNAS NA PEDIATRIA .....</b>	<b>11</b>
Maria José Estevão dos Santos	
<b>TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA.....</b>	<b>31</b>
Giulyanne Sabryne de Farias Silva Jéssica Morgana Almeida Monteiro	
<b>EFEITOS COLATERAIS FREQUENTES NA QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA .....</b>	<b>51</b>
Ádylla Maria Alves de Carvalho e Andrea Abreu Calista	
<b>ASPECTO CLÍNICO DA MUCOSITE ORAL .....</b>	<b>85</b>
William Alves de Melo Júnior José Renato Oliveira Silva	
<b>RECURSOS TERAPÊUTICOS PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL .....</b>	<b>117</b>
Carolina de Lourdes Lopes Rêgo Dário José de Macêdo Edvaildo Ferreira da Silva Júnior Fernanda Suely Barros Dantas Maria José Estevão dos Santos Markeynya Maria Gonçalves Vilar Pinto	

**LASERTERAPIA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL RÁDIO E QUIMIOINDUZIDA:  
UMA EXPERIÊNCIA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO.....147**

William Alves de Melo Júnior  
Andrea Abreu Calista  
Danyllo Guimarães Morais Barros  
Isaac Wilson Pereira de Almeida  
Viviane Costa Silva  
Edvaldo Ferreira da Silva Júnior

**Organizadores .....177**

**Autores.....179**

## **PREFÁCIO**

*Andrea Abreu Calista*

Se refletirmos sobre a autopercepção do sujeito com câncer, perceberemos a complexidade dos fatores envolvidos no processo de se perceber acometido com uma doença crônica e potencialmente fatal. A criança que se depara com a necessidade de enfrentar tal situação traz à tona nossa fragilidade, como profissionais de saúde, em dar todo o suporte exigido para que o curso desta doença ocasione o menor impacto possível em sua qualidade de vida.

Laserterapia é uma modalidade de terapia recente que tem sido implantada em diversos serviços de tratamento oncológico, com o intuito de transformar uma realidade antes devastadora no estado geral do paciente com câncer, a mucosite oral, que interfere negativamente não apenas na qualidade de vida, mas também no curso do tratamento.

*Mucosite oral: um enfoque multidisciplinar em oncologia pediátrica* vem abordar o câncer, suas terapias e efeitos colaterais, dando ênfase à mucosite oral e à terapia instituída como protocolo no Hospital Universitário Alcides Carneiro de Campina Grande, apresentando aos graduandos e profissionais de enfermagem, odontologia e medicina, o impacto que essa nova

modalidade terapêutica tem proporcionado às crianças da oncopediatria.

Convido-lhes para a leitura de um livro produzido por quem tem levado esse conforto à vida dessas crianças, e que apresenta uma realidade vivenciada por alunos da Universidade Federal de Campina Grande, Universidade Estadual da Paraíba e Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, que voluntariamente se dedicam a essa missão e têm inovado no processo de cuidar, cumprindo uma importante função das instituições de ensino: produzir conhecimento e aplicá-lo de forma a garantir a todos o direito integral à saúde.

Apreciem a leitura!

## APRESENTAÇÃO

Caro leitor, seja bem-vindo! Nas páginas seguintes, você encontrará o entusiasmo, a paixão e o zelo de uma equipe que tem se dedicado a levar o conhecimento científico adquirido na graduação à prática clínica na oncopediatria do Hospital Universitário Alcides Carneiro, com o intuito de proporcionar maior conforto e melhorar a qualidade de vida das crianças da oncopediatria. Agora, esta equipe traz a experiência e o conhecimento advindos dessa interação para você, objetivando aproximá-lo desse conhecimento e lhe fazer adentrar nessa nova perspectiva de abordagem de prevenção e tratamento da mucosite oral.

Aprecie e compartilhe esse conhecimento. Use-o em benefício da ciência e da sociedade.

Gostaríamos de agradecer a todos que colaboraram para tornar esse sonho possível: à Universidade Federal de Campina Grande e à Universidade Estadual da Paraíba, berço da maior parte dos integrantes desta equipe; aos profissionais, cuidadores e crianças da oncopediatria do Hospital Universitário Alcides Carneiro, que permitiram o acesso, a interação e o desenvolvimento do nosso projeto; e aos profissionais do Serviço de Arquivo Médico e Estatística, por nos auxiliar na coleta dos dados referentes aos pacientes atendidos no referido hospital.

Descruzemos os braços, continuemos a luta. Seja mais um a modificar o cenário da mucosite oral. Colabore, desmistifique e reverta a dor em sorrisos!

Andrea Abreu Calista

William Alves de Melo Junior

---

## EPIDEMIOLOGIA DAS NEOPLASIAS MALIGNAS NA PEDIATRIA

---

Maria José Estevão dos Santos

---

O câncer na infância compreende um conjunto de patologias relativamente raras que, embora altamente curável se diagnosticado precocemente, representa uma das principais causas de morte entre crianças e adolescentes.<sup>1</sup>

Os pacientes portadores de neoplasias malignas são, em sua maioria, submetidos a um conjunto de tratamentos invasivos que provoca efeitos indesejados, interferindo na qualidade de vida e no aumento dos custos em saúde.<sup>2</sup>

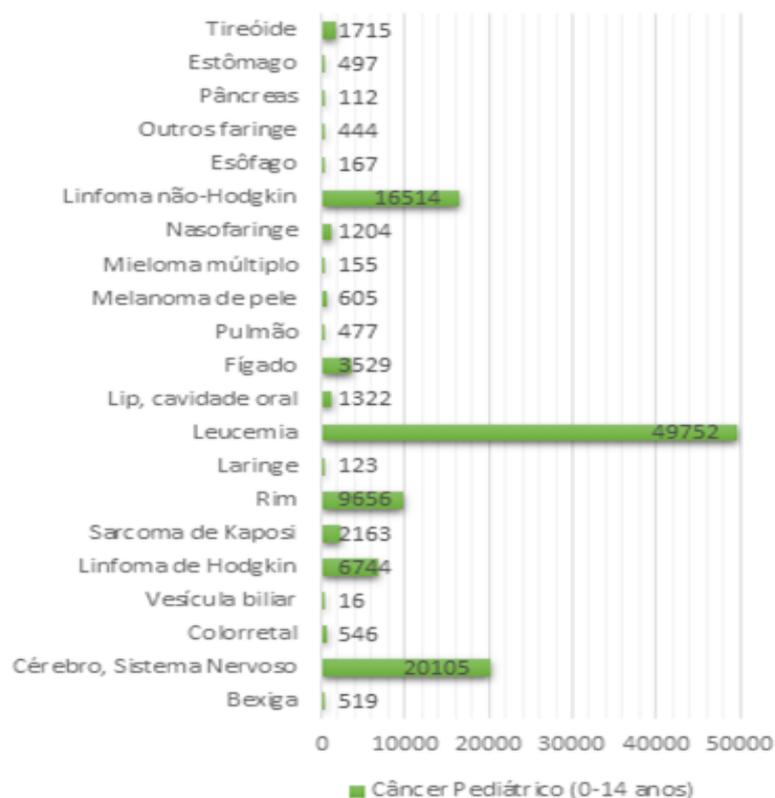
Como estudos epidemiológicos sobre o câncer pediátrico e suas complicações são escassos em relação aos realizados sobre adultos, neste capítulo faremos uma análise dos dados

mais recentes sobre sua incidência e mortalidade, bem como sobre a incidência da Mucosite Oral (MO). Iniciaremos com a epidemiologia das neoplasias malignas pediátricas no mundo e no Brasil e, em seguida, continuaremos com as taxas dos tumores pediátricos na Paraíba e em um dos seus principais municípios, Campina Grande, dando destaque a um dos hospitais desse local, o Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), que fornece tanto o tratamento do câncer pediátrico quanto o auxílio na prevenção e no tratamento da mucosite oral.

## VISÃO GERAL DO CÂNCER PEDIÁTRICO DO MUNDO

O câncer pediátrico representa de 1% a 3% de todos os tumores malignos na maioria das populações. Em alguns países em desenvolvimento, onde a população de crianças chega a 50%, a proporção do câncer infantil representa de 3% a 10% do total de neoplasias. Já nos países desenvolvidos, essa proporção diminuiu, chegando a cerca de 1%.<sup>3</sup> Segundo dados colhidos de estimativas mundiais do projeto GLOBOCAN 2012, da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*), da Organização Mundial da Saúde (OMS), foi estimado um total de, aproximadamente, 164 mil casos novos de tumores pediátricos (0 a 14 anos) em todo o mundo, no ano de 2012.<sup>4,5</sup> De acordo com o Gráfico 01, é possível observar como o câncer pediátrico estava distribuído no mundo nesse ano.

GRÁFICO 01 – DISTRIBUIÇÃO DO CÂNCER PEDIÁTRICO NO MUNDO EM 2012



Fonte: Adaptado de Ferlay *et al.*, 2012.<sup>4</sup>

A faixa etária limite para a definição do câncer na infância, na maioria dos estudos, compreende a faixa de 0 a 14 anos, a exemplo do projeto GLOBOCAN,<sup>4</sup> porém também são utilizadas faixas etárias mais abrangentes, a exemplo do Instituto Nacional do Câncer (INCA),<sup>3</sup> cujo limite varia de 0 a 19 anos. Neste capítulo, utilizaremos a faixa etária do INCA,

visto que esta engloba aquela, tendo assim maior abrangência epidemiológica.

De acordo com o Gráfico 01, internacionalmente, a neoplasia pediátrica com maior incidência é a leucemia. Do total de leucemias, 75% são leucemias linfoides agudas (LLA),<sup>6</sup> sendo mais comum entre os menores de 15 anos;<sup>7</sup> 20% são leucemias mieloides agudas (LMA); e 5%, leucemias mieloides crônicas (LMC). Na infância, não há casos de leucemias linfoides crônicas (LLC).<sup>6</sup> Em segundo lugar, estão os linfomas, representados pelos linfomas não-Hodgkin e linfomas de Hodgkin, principalmente. E em terceiro, há os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC), que têm como tipos mais comuns o astrocitoma e o meduloblastoma, os quais predominam no sexo masculino e ocorrem, principalmente, em crianças menores de 15 anos, com um pico na idade de 10 anos.<sup>7</sup>

Em 2012, do total de leucemias que ocorreram em todas as faixas etárias, aproximadamente 15% ocorreram em crianças e adolescentes. A leucemia apresentou incidência variando de 25% a 35% na maioria das populações. Em segundo lugar, estão os linfomas, que correspondem, aproximadamente, a 14% dos cânceres pediátricos, sendo o linfoma não-Hodgkin o que possui maior incidência (correspondendo a 70% dos linfomas pediátricos) e, em terceiro lugar, os tumores pediátricos do SNC.<sup>4</sup>

A incidência das neoplasias pediátricas também difere muito entre as regiões mais desenvolvidas e menos desenvolvidas, quando relacionamos dados referentes ao ano 2012 do projeto GLOBOCAN. Em regiões desenvolvidas, como América

do Norte e Europa Ocidental, a taxa de sobrevivência para crianças e adolescentes com câncer, nos últimos anos, aumentou drasticamente, estando, atualmente, em torno de 80%. Para este progresso, diagnósticos precisos e tratamento adequado são essenciais.<sup>8</sup> No entanto, a maior parte das crianças do mundo vive em áreas com recursos limitados, apresentando carência de infraestrutura e dificuldade de acesso aos serviços de saúde,<sup>5</sup> assim, não surpreendentemente, as estimativas de sobrevivência são mais baixas, sobretudo, nos países em desenvolvimento, variando entre 5% e 40%.<sup>8</sup>

No que tange aos continentes mundiais, observa-se, também, que a ocorrência do câncer pediátrico descreve diferenças geográficas e étnicas nos estudos epidemiológicos. Dentre todos os tipos de câncer que acometem a população da África, aproximadamente 4,3% são tumores pediátricos, sendo esse continente, dentre todos, o que apresenta maior percentual de câncer infantojuvenil. Em segundo lugar, destaca-se a América Latina, apresentando incidência de 1,6% de câncer pediátrico, dentre todos os casos novos de câncer no ano de 2012. Em seguida, tem-se o continente asiático com estimativa por volta de 1,2%, e a Europa com apenas 0,4%, aproximadamente.<sup>4</sup>

No continente americano, a incidência do câncer pediátrico era maior na América Central (aproximadamente 2,4%). A América do Sul estava em segundo lugar, com taxa de aproximadamente 1,5%, em um total entre 11 e 13 mil casos novos de neoplasias malignas pediátricas em 2012.<sup>4</sup>

No que tange à América do Sul, comentaremos a seguir como se encontram as taxas de neoplasias malignas pediátricas

no Brasil, um dos maiores países, em extensão e população, que a compõem.

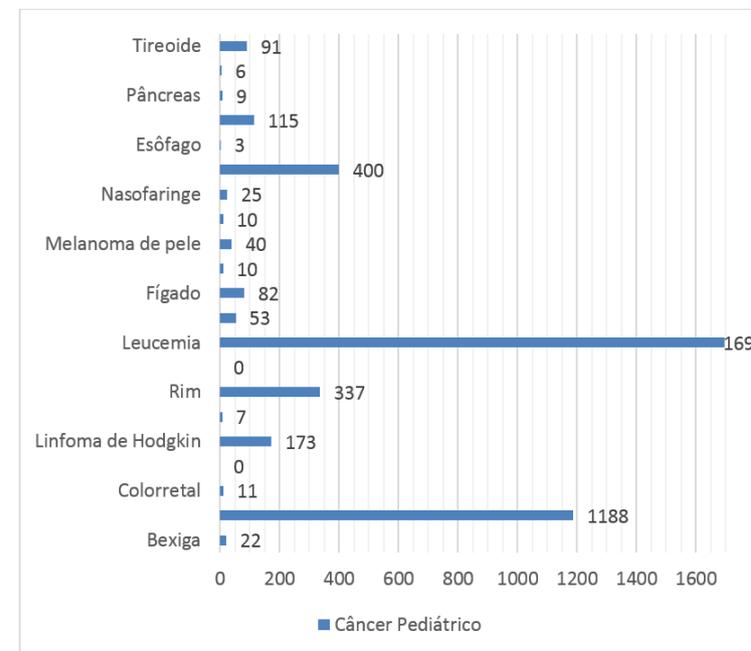
## NEOPLASIAS MALIGNAS PEDIÁTRICAS NO BRASIL

O Brasil, maior país da América do Sul, conta com mais de 190 milhões de habitantes.<sup>9</sup> Atualmente, segundo o Ministério da Saúde, existem no Brasil 234 Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e Unidades de Assistência de Alta Complexidade (UNACON), com habilitação para tratar 31 tipos de neoplasias malignas infantis em quase todo o país. Contudo, ainda há desigualdade de acesso geográfico a esses serviços.<sup>1</sup>

O projeto GLOBOCAN estimou para o Brasil, no ano de 2012, 437.592 casos novos de câncer, excluindo os tumores de pele não melanoma. Destes, 6.035 correspondem a tumores pediátricos (0 a 14 anos), ou seja, a incidência do câncer pediátrico, em 2012, corresponde a aproximadamente 1,5% dos casos totais de câncer no país, sendo mais incidente em crianças e adolescentes do sexo masculino (3451 casos) do que no sexo feminino (2584 casos).<sup>4</sup>

O Gráfico 02 mostra detalhadamente a distribuição do câncer pediátrico no Brasil em 2012. A partir dele, podemos observar que, entre todas as neoplasias malignas infantis, a leucemia representa aproximadamente 30% dos casos totais de neoplasias pediátricas; em seguida, e com valores aproximados, encontram-se os tumores do SNC (19,8%), os linfomas (9,5%) e os tumores renais (5,6%).

GRÁFICO 02 - DISTRIBUIÇÃO DO CÂNCER PEDIÁTRICO NO BRASIL EM 2012



Fonte: Adaptado de Ferlay *et al.*, 2012.<sup>4</sup>

O GLOBOCAN estimou 2.189 óbitos por câncer pediátrico (de 0 a 14 anos), no Brasil para o ano de 2012. Destes, a maioria ocorreu em crianças com leucemia (cerca de 30,6%) e com tumores do SNC (cerca de 24,3%),<sup>4</sup> sendo que, em 2011, as neoplasias ocupavam a segunda posição (7%) de óbitos de crianças e adolescentes (de 1 a 19 anos), perdendo somente para óbitos por causas externas, configurando-se como a doença que mais mata crianças e adolescentes no Brasil.<sup>4</sup> Abaixo, o Quadro 01 mostra detalhadamente essa distribuição de mortes.

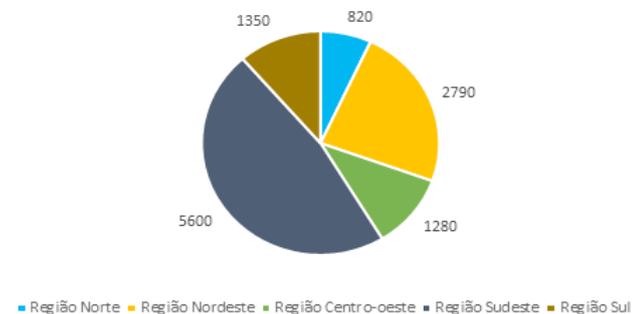
QUADRO 01 - DISTRIBUIÇÃO DOS ÓBITOS POR CÂNCER PEDIÁTRICO NO BRASIL EM 2012

TIPO HISTOLÓGICO	TODOS OS CASOS	CASOS PEDIÁTRICOS (0-14 ANOS)
<b>TOTAL (exceto câncer de pele não melanoma)</b>	<b>224694</b>	<b>2189</b>
Pulmão	28285	16
Colorretal	17607	7
Estômago	16077	4
Fígado	10070	39
Pâncreas	9879	1
Esôfago	9811	1
Cérebro, Sistema Nervoso	9659	532
Leucemia	7373	758
Linfoma não Hodgkin	5012	141
Laringe	4750	1
Outros Faringe	4123	4
Cavidade Oral	4082	6
Bexiga	4021	4
Vesícula Biliar	3525	2
Rim	3291	94
Mieloma Múltiplo	2976	1
Melanoma de Pele	1952	4
Tireoide	775	2
Linfoma de Hodgkin	594	18
Nasofaringe	364	7
Sarcoma de Kaposi	89	-

Fonte: Adaptado de Ferlay *et al.*, 2012.<sup>4</sup>

As regiões Sudeste e Nordeste são as que apresentaram os maiores números de casos novos de câncer pediátrico, 5.600 e 2.790, respectivamente, seguidas pelas regiões Sul, Centro-Oeste e Norte,<sup>3</sup> como é observado no Gráfico 03.

GRÁFICO 03 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS NOVOS DE CÂNCER PEDIÁTRICO NAS REGIÕES DO BRASIL, 2012



Fonte: INCA, 2014.<sup>3</sup>

Com relação à mortalidade, a região Nordeste é a segunda a apresentar o maior número de óbitos (583) por essas doenças, perdendo apenas para a região Sudeste com 785 mortes. Em três anos (2010 a 2012), 1.776 crianças e adolescentes foram a óbito por câncer pediátrico no Nordeste.<sup>10</sup>

Dos 583 óbitos registrados na região Nordeste em 2012, 35 foram registrados no estado da Paraíba,<sup>10</sup> estando entre os três estados do Nordeste que apresentam menor número absoluto de óbitos por câncer pediátrico no ano de 2012. A seguir, o Quadro 02 mostra essa relação em valores absolutos.

QUADRO 02 - NÚMERO DE ÓBITOS POR CÂNCER PEDIÁTRICO REGISTRADOS NOS ESTADOS DA REGIÃO NORDESTE, NO ANO DE 2012

UF	ESTADO	Nº DE ÓBITOS
SE	Sergipe	23
RN	Rio Grande do Norte	30
PB	Paraíba	35
AL	Alagoas	36
PI	Piauí	43
MA	Maranhão	78
PE	Pernambuco	91
CE	Ceará	109
BA	Bahia	138

Fonte: INCA, 2012.<sup>10</sup>

## EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER PEDIÁTRICO NO ESTADO DA PARAÍBA

O estado da Paraíba possuía, em 2014, uma população total de 3.943.885 habitantes.<sup>11</sup> Sua capital, João Pessoa, é a cidade mais populosa do estado. Outros municípios com população superior a 100 mil habitantes são Campina Grande, Santa Rita, Patos e Bayeux.<sup>12,13</sup> De acordo com o Cadastro Nacional dos Estabelecimentos de Saúde (CNES), em julho de 2015, o estado da Paraíba contava com sete estabelecimentos de saúde destinados ao atendimento de pacientes oncológicos,<sup>14</sup> contando com as modalidades quimioterápica, radioterápica e cirúrgica.<sup>7</sup>

Segundo informações do Registro Hospitalar do Câncer (RHC), a Paraíba apresentou 99 casos novos de neoplasias malignas pediátricas (0 a 19 anos) no ano de 2010.<sup>15</sup>

Três hospitais no estado da Paraíba recebem destaque em seus serviços de oncologia, por tratarem e acompanharem crianças e adolescentes com câncer de todo o estado. São eles: a Fundação Napoleão Laureano, que oferece serviços de quimioterapia e radioterapia, localizada em João Pessoa; o Hospital Escola da Fundação Assistencial da Paraíba (Hospital Escola da FAP), que também oferece os serviços de quimioterapia (adulto) e radioterapia (adulto e infantil), localizado no município de Campina Grande; e o Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), com grande destaque por ser o único do município a oferecer o serviço de quimioterapia infantil, localizado também em Campina Grande.<sup>14</sup>

A população estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2014), na cidade de Campina Grande, é de 402.912 habitantes.<sup>16</sup> Este município presta assistência à saúde de toda sua população e de outros municípios pactuados com a Secretaria Municipal de Saúde de Campina Grande.<sup>17</sup> Com relação à área oncológica, 48 municípios paraibanos estão pactuados com Campina Grande.<sup>18</sup> Portanto, os dados referentes ao setor de Oncologia registrados nos hospitais dessa cidade não são exclusivos do município.

Em 2012, foram registrados 40 novos casos de câncer infantojuvenil (0 a 19 anos) nesse local; destes, 19 foram registrados no Hospital Escola da FAP e 21 no HUAC.<sup>15</sup> Entre 2010 e 2012, 14 óbitos por câncer pediátrico foram registrados no município de Campina Grande.<sup>10</sup>

No que tange ao Hospital Escola da FAP, tem-se que, no período de 2010 a 2012, foram registrados 48 casos novos de neoplasias malignas pediátricas, dos quais 14 ocorreram no ano 2010, 15 foram registrados em 2011 e 19, em 2012,<sup>15</sup> sugerindo um sensível aumento no número de casos novos de câncer pediátrico a cada ano nesse hospital.

Quanto ao tipo histológico que mais acomete crianças e adolescentes no Hospital Escola da FAP, tem-se que, do total de casos registrados no período de 2010 a 2012 (48 casos), 27% foram casos de leucemias, seguidos por casos registrados como neoplasias malignas (25%) e casos de linfomas (10,4%). Ainda sobre o total de casos, 26 ocorreram no sexo masculino e 22, no sexo feminino. Com relação aos casos de leucemia, a faixa etária mais atingida foi entre 2 e 8 anos de idade.<sup>15</sup>

A seguir, vamos aprofundar nossa análise sobre os registros de câncer pediátrico no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), órgão suplementar da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), que se constitui como hospital geral de referência para o SUS.<sup>17</sup>

## HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO

Atualmente, o HUAC está habilitado para atender os procedimentos de média complexidade das principais áreas da saúde, bem como realizar procedimentos de complexidade secundária e terciária dessas especialidades. No que se refere aos procedimentos de alta complexidade, o hospital realiza quimioterapia adulta e infantil.<sup>19</sup>

De março de 2012 a maio de 2015, foi realizado um total de 13.535 consultas somente no ambulatório de Oncologia (adultos, adolescentes e crianças). Destas, 5.004 foram destinadas a pacientes com câncer pediátrico (0 a 19 anos). Deste total de consultas ambulatoriais (adulto e pediatria), 4.527 foram realizadas no ano de 2014, sendo 1.922 prestadas a crianças e adolescentes.<sup>20</sup>

No mesmo período (março de 2012 a maio de 2015), foram registradas 971 internações na ala de Oncologia pediátrica e um total de 20.206 quimioterapias. Do total de internações, 316 ocorreram somente no ano de 2014, assim como 5.957 dos tratamentos quimioterápicos.<sup>20</sup>

Segundo o Registro Hospitalar de Câncer – Integrador RHC, entre os anos 2010 a 2013, foram registrados, no HUAC, 84 casos novos de câncer pediátrico. Destes, 31 foram casos de leucemias, sendo a Leucemia Linfoblástica de Células Precursoras

a mais frequente (19 casos), seguida pelos casos registrados como neoplasias malignas (14 casos) e linfomas diversos (07 casos).<sup>15</sup>

Os casos do hospital, desse período, estão bem distribuídos quanto ao sexo (aproximadamente, 47% do sexo feminino e 53% do sexo masculino)<sup>15</sup> e à faixa etária, não sendo possível discutir sobre incidência mais relevante dos diversos tipos de câncer pediátrico no sexo masculino ou feminino, ou que foi mais expressivo em alguma faixa etária específica.

Em 2013, foram diagnosticados 136 novos casos de pacientes portadores de câncer, sendo que 17,6% desses casos ocorreram na faixa etária entre 1-17 anos de idade, notando-se um aumento, embora pequeno, do número de registros, quando comparado com anos anteriores.<sup>15</sup>

Analisando os dados do Quadro 03, referentes à incidência do câncer pediátrico no HUAC no ano 2013, notamos que a leucemia continua sendo o tipo histológico de câncer infantil com maior frequência (33,3% dos casos totais), seguida pelos linfomas (12,5%), confirmando, assim, as estimativas internacionais.

(continua...)

QUADRO 03 - NÚMEROS DE CASOS DE CÂNCER PEDIÁTRICO, SEGUNDO O TIPO HISTOLÓGICO, REGISTRADOS NO HUAC EM 2013

TIPO HISTOLÓGICO	TOTAL
Todos os tipos	24
Carcinoma	1
Histiocitose Maligna	1
Leucemia Aguda	2
Leucemia Linfoblástica de Células Precursoras Tipo B	1
Leucemia Linfocítica de Células Grandes Tipo Granulares	2
Leucemia Mieloide Aguda	1
Leucemia Mielonocítica Aguda	1
Leucemia	1

(...continuação)	
Linfoma de Hodgkin, Esclerose Nodular	1
Linfoma não-Hodgkin	1
Linfoma Maligno	1
Meduloblastoma de Células Grandes	1
TIPO HISTOLÓGICO	TOTAL
Meduloblastoma	1
Nefroblastoma	2
Neoplasia Maligna	2
Neuroblastoma	2
Osteossarcoma	1
Rabdomiossarcoma embrionário	1
Tumor Pseudopapilar Sólido	1

Fonte: Registro Hospitalar de Câncer – Integrador RHC.<sup>15</sup>

Quanto à mortalidade em 2014, segundo o Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) do hospital, foi registrado um total de 12 óbitos por câncer infantojuvenil, sendo que 3 destes óbitos ocorreram na ala da Oncopediatria e 9 no setor da Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI Pediátrica).<sup>20</sup>

Quanto aos efeitos adversos ocasionados pelo tratamento oncológico, tem-se a Mucosite Oral (MO) como uma das complicações mais frequentes, principalmente em crianças. A sua incidência pode variar muito em pacientes de mesma idade, com diagnósticos e regimes de tratamento semelhantes e estado de saúde bucal equivalente, não tendo relação com sexo ou raça, mas sim com fatores genéticos e outros fatores ainda não compreendidos.<sup>21</sup>

É certo que algum grau de mucosite oral ocorre em aproximadamente 40% dos pacientes em tratamento quimioterápico, e pelo menos 75% dos doentes em preparação para transplante de células hematopoiéticas (HCT) desenvolvem mucosite oral, sendo essa incidência ainda maior em crianças,

principalmente nas que realizam radioterapia de cabeça e pescoço concomitante.<sup>21</sup>

A Oncologia Pediátrica do HUAC conta com o auxílio da técnica de Laserterapia, realizada através do Projeto de Extensão da UFCG *A Laserterapia na Prevenção e Tratamento das Complicações Bucais em Oncologia*. Em 2014, este projeto foi responsável por 363 aplicações da técnica de laserterapia em pacientes pediátricos, contribuindo, dessa forma, tanto para o impedimento do aparecimento da lesão oral, quanto para sua melhora de forma mais rápida e menos dolorosa, nos casos em que seu aparecimento foi inevitável. Em 2015, o número de aplicações aumentou para 518 em 105 crianças/adolescentes, uma média de 52 pacientes/mês.<sup>22</sup>

Considerando que um paciente em tratamento pode ser acometido por mais de uma lesão após apenas uma sessão de quimioterapia, e que este quadro pode repetir-se várias vezes durante o tratamento, tem-se a noção da importância da técnica terapêutica fornecida aos pacientes pela instituição.

Dessa forma, percebe-se a grande importância que o Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) tem no papel do diagnóstico e tratamento do câncer infantil para a maioria dos municípios do estado da Paraíba, bem como na prevenção e no tratamento de complicações advindas da terapia.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quando nos deparamos com a porcentagem que representa a incidência de todos os tumores malignos pediátricos,

não conseguimos compreender de imediato o quão expressivo é o câncer na infância. No entanto, quando colocamos essa incidência em números absolutos, aquela pequena porcentagem transforma-se em aproximadamente 164 mil casos novos de câncer infantil no mundo.<sup>4</sup>

As possibilidades atuais de cura das crianças acometidas por câncer têm aumentado bastante para aquelas que recebem diagnóstico precoce e tratamento adequado. Entretanto, nota-se que a cura do câncer está, ainda, extremamente ligada a questões socioeconômicas, fazendo essa taxa variar desde cerca de 80% nos países desenvolvidos a, no máximo, 40% nos países ainda em desenvolvimento.<sup>8</sup>

Essas taxas nos mostram que a desigualdade de acesso ao diagnóstico e ao tratamento em serviços especializados contribui para que o câncer na infância constitua um grande problema de saúde pública, necessitando, por isso, de uma maior mobilização pública para melhor preveni-lo e tratá-lo.

Portanto, observa-se que os serviços de saúde pública precisam fornecer à população uma melhor intervenção no câncer pediátrico e, sobretudo, investir na prevenção do câncer. Caso contrário, esses serviços não terão recursos suficientes para dar conta das necessidades de diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos. Devem ainda investir em mais estudos epidemiológicos sobre o câncer infantil, a fim de melhor acompanhar a situação dessa doença crônica na infância futuramente.

## AGRADECIMENTOS

Aproveitamos o espaço para agradecer pelo empenho e pela colaboração de Thayse Mota Alves, bem como aos técnicos do HUAC que contribuíram para a coleta dos dados aqui utilizados, sem os quais não seria possível proporcionar esta análise epidemiológica.

## REFERÊNCIAS

1. Grabois MF *et al.* Assistência ao câncer entre crianças e adolescentes: mapeamento dos fluxos origem-destino no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 47, n. 2, p. 368-378, 2013.
2. Vieira DL *et al.* Tratamento odontológico em pacientes oncológicos. *Oral Sciences*, v. 4, n. 2, p. 37-42, 2012.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência do câncer no Brasil. INCA. Rio de Janeiro, 2014. [acesso em: 1 jul. 2015.]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>.
4. Ferlay J *et al.* GLOBOCAN 2012 v1.0. Câncer Incidência e Mortalidade em todo o Mundo: IARC - Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer, 2013. [acesso em: 25 jul. 2015.]. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>.
5. Silva DS. Câncer da Infância e da Adolescência: tendência de mortalidade em menores de 20 anos no Brasil. Rio de Janeiro, 2012.
6. Iyeyasu H, Lopes A, Lopes LF. *Oncologia para a Graduação*. 3. ed. São Paulo: Lemar – Livraria e Editora Marina, 2013.

7. Mutti CF, Paula CC, Souto MD. Assistência à Saúde da Criança com Câncer na Produção Científica Brasileira. *Revista Brasileira de Cancerologia*. v. 56, n. 1, p. 71-83, 2010.
8. Teresa CS, Jesse JJ. Histopathologic Diagnosis of Pediatric Neoplasms: a review of international consultations. *Arch Pathol Lab Med Nov*. 2013 [acesso em 01 jul. 2015]; p.137. Disponível em: <http://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.5858/arpa.2012-0571-OA>.
9. Organização Pan-Americana da Saúde. Saúde nas Américas. Edição 2012: Volume Regional [internet]. 2012 [acesso em 30 jun. 2015]. Disponível em: [http://www.paho.org/Saludenlasamericas/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=250&Itemid=..](http://www.paho.org/Saludenlasamericas/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=250&Itemid=..)
10. Instituto Nacional do Câncer. Atlas Online de Mortalidade [internet]. 2012 [acesso em 05 jul. 2015]. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>.
11. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. DATASUS. Informações de Saúde (TABNET): indicadores de saúde e pactuações [internet]. 2014 [acesso em 10 jul. 2015]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0201>.
12. Governo do Estado da Paraíba [internet]. 2015. [acesso em 07 jul. 2015]. Disponível em: <http://www.paraiba.pb.gov.br/>.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Estimativas da População Residente no Brasil e Unidades da Federação com Data de Referência em 1º de Julho de 2014 [internet]. Ago. 2014 [acesso em 07 jul. 2015]. Disponível em: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2014/estimativa\\_dou\\_2014.pdf](ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2014/estimativa_dou_2014.pdf).
14. Ministério de Saúde. CNESNet. Secretaria de Atenção à Saúde. Consulta de leitos por estado e município [internet]. 2015 [acesso em 05 jul. 2015]. Disponível em: [http://cnes.datasus.gov.br/Mod\\_Ind\\_Tipo\\_Leito.asp?VEstado=](http://cnes.datasus.gov.br/Mod_Ind_Tipo_Leito.asp?VEstado=).
15. Instituto Nacional do Câncer. Integrador RHC – Registro Hospitalar do Câncer. Tabulador Dados [internet]. [acesso em 05 jul. 2015] Disponível em: <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/>.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Estimativa da população de Campina Grande, Paraíba em 2014 [internet]. 2014 [acesso em 11 jul. 2015]. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/temas.php?lang=&codmun=250400&idtema=130&search=paraiba|campina-grande|estimativa-da-populacao-2014->.
17. Pereira AVL. Avaliação da Satisfação dos Usuários do Setor de Internamento de um Hospital Público em Campina Grande [internet]. Recife, 2013. [acesso em 11 jul. 2015]. Disponível em: <http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2013pereira-avl.pdf>.
18. Gouveia R. Câmara dos Deputados [internet]. Brasília, jun. 2008. [acesso em 10 jul. 2015]. Disponível em: [www.camara.gov.br/sileg/integras/577297.doc](http://www.camara.gov.br/sileg/integras/577297.doc).
19. Ribeiro DF. Qualidade em Serviços Públicos de Saúde: a percepção dos usuários do Hospital Universitário em um município paraibano [internet]. Recife, 2010. [acesso em

- 10 jul. 2015]. Disponível em: <http://www.cpqam.fiocruz.br/bibpdf/2010ribeiro-df.pdf>.
20. Costa RNS. Divisão de Registro Hospitalar. Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME). 2015.
21. Treister NS. Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. Medscape [internet]. [acesso em 07 fev. 2017]. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1079570-overview#a6>.
22. Melo Júnior WA. A laserterapia de baixa potência no tratamento e prevenção das complicações bucais em Oncologia. Relatório final. Campina Grande: PROBEX UFCG, 2015, 101p.

---

## TERAPÊUTICA ONCOLÓGICA

---

Giulyanne Sabryne de Farias Silva

Jéssica Morgana Almeida Monteiro

---

O tratamento do câncer inclui diferentes modalidades, como os tratamentos cirúrgico, quimioterápico, radioterápico, hormonioterápico e imunoterápico, o transplante de medula óssea ou a combinação de mais de uma terapêutica. O tratamento tem objetivo paliativo e curativo, o qual irá depender de alguns fatores, como localização, tamanho, grau de agressividade do tumor, idade do paciente e estágio da doença.

Quimioterapia, radioterapia e cirurgia oncológica são as três categorias principais para o tratamento do câncer e serão abordadas neste capítulo. A radioterapia e a cirurgia oncológica têm como objetivo o controle local da doença; por sua vez, a quimioterapia tem ação sistêmica.

## QUIMIOTERAPIA

Um breve histórico da origem da quimioterapia nos remete ao ano de 1865, quando Lissauer verificou que o arsênico apresentava potencial antitumoral, combatendo a leucemia crônica. Durante a I e a II Guerra Mundial, constatou-se que a exposição persistente ao gás mostarda coincidia com o desenvolvimento de aplasia medular e linfóide. A partir dessa verificação, a mostarda nitrogenada passou a ser avaliada quanto ao seu potencial cancerígeno por diversos pesquisadores. Em 1943, os agentes alquilantes foram utilizados pela primeira vez em linfomas de Hodgkin. Em 1957, o 5-fluorouracil, que é um dos quimioterápicos largamente utilizados até os dias atuais, foi sintetizado. E os avanços na descoberta de novas drogas antineoplásicas continuam até os dias atuais.<sup>1</sup>

A quimioterapia consiste no emprego de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, com o objetivo de tratar as neoplasias malignas, atuando em nível celular, interferindo no seu processo de crescimento e divisão, não destruindo seletiva ou exclusivamente as células tumorais.<sup>2</sup>

Sua classificação pode ser feita de acordo com a sua estrutura química e função, a saber: agentes alquilantes, análogos da platina, antimetabólitos, agentes que atuam na topoisomerase, e quimioterápicos que agem nos microtúbulos.

## AGENTES ALQUILANTES

É a classe de drogas antineoplásicas mais antiga. O mecanismo de ação consiste na capacidade de realizar ligações covalentes com átomos de enxofre, nitrogênio, oxigênio e fósforo do DNA. Pela interação entre o agente alquilante e o DNA, há a formação de ligações cruzadas entre suas fitas simples, estabilizando a dupla hélice, impossibilitando a sua adução e promovendo quebras na sequência da molécula de DNA. Os agentes alquilantes podem ser subclassificados, de acordo com seu mecanismo de ação, em: mostardas, nitrosureias, tetrazinas, azidas e alquilantes antitumorais não classificados.<sup>3</sup>

## ANÁLOGOS DA PLATINA

A platina é baseada em um elemento metálico, enquanto que a maioria das drogas é orgânica. Este quimioterápico existe em seis estados de oxidação, entretanto, as formas *cis* parecem ser as de maior atividade antineoplásica. Seu mecanismo de ação consiste em ligações covalentes com o DNA, interferindo em sua replicação; age também na replicação do RNA e na síntese de proteínas. Os seus análogos foram desenvolvidos para diminuir os principais efeitos colaterais, nefrotoxicidade e ototoxicidade. Os principais análogos da platina são, em uso clínico, a carboplatina e a oxaliplatina.<sup>3</sup>

## ANTIMETABÓLITOS

Representam a classe de drogas antineoplásicas com maior espectro de ação na prática oncológica e são categorizados como análogos do ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inibidores da ribonucleotídeo redutase.

### AGENTES QUE ATUAM NA TOPOISOMERASE

DNA topoisomerase são enzimas nucleares que controlam e modificam a estrutura topológica do DNA, possibilitando a realização de funções celulares. O irinotecano e o topotecano agem inibindo a topoisomerase tipo I, e o etoposide e a doxorubicina inibem a topoisomerase II. A dactenomicina, além de inibir a topoisomerase II, também inibe a síntese de DNA e RNA.<sup>4</sup>

### QUIMIOTERÁPICOS QUE AGEM NOS MICROTÚBULOS

Os microtúbulos são peças vitais em várias funções celulares. Além de formarem o fuso mitótico, participam também da quimiotaxia, do transporte celular, da ancoragem de receptores e da transmissão de sinais de receptores. São constituídos por duas subunidades de tubulinas, alfa e beta, formando heterodímeros. Os alcaloides da vinca impedem a formação do fuso celular por disfunção dos microtúbulos. Os taxanos estabilizam os microtúbulos, impedindo a despolimerização do fuso celular da metáfase para a anáfase.<sup>3</sup>

No Quadro 01, apresentamos os principais quimioterápicos utilizados na clínica oncológica.

QUADRO 01 – QUIMIOTERÁPICOS UTILIZADOS EM ONCOLOGIA

ALQUILANTES	Alquil-sulfonados	Busulfan
	Compostos de platina	Cisplatina Carboplatina Oxaliplatina
	Nitrosureias	Lomustine Carmustine
	Mostarda nitrogenada e derivados	Mecloretamina Ciclofosfamida Clorambucil Melfalano Ifosfamida
ANTIMETABÓLITOS	Análogos do ácido fólico	Ácido fólico Metotrexato Raltitrexato
	Análogos de pirimidina	Citarabina 5-fluorouracil Gencitabina Capecitabina
	Análogos de purina	6-mercaptopurina 6-tioguanina Cladribina
	Inibidores da ribonucleotídeo redutase	Azatioprina Hidroxiureia Fludarabina
PRODUTOS NATURAIS E ANÁLOGOS	Alcaloides e derivados	Vincristina Vimblastina
	Inibidores da topoisomerase I	Topotecan
	Inibidores da topoisomerase II	Etoposide Teniposide Taxanos Irinotecano Vinorelbina
	Enzimas	L-asparaginase
	Antibióticos e derivados	Daunorubicina Doxorubicina Bleomicina Mitomicina C Epirubicina Idarubicina Mitoxantrona Actinomicina-D

Fonte: Adaptado de Simões, Gama, Winheski.<sup>5</sup>

## USO DO QUIMIOTERÁPICO

Quanto ao tipo e à forma de tratamento, a escolha ocorrerá em conformidade com o objetivo do tratamento quimioterápico e, assim, são denominados diferentes tipos de quimioterapia. A quimioterapia adjuvante é dita quando indicada após retirada cirúrgica completa do tumor ou após radioterapia curativa e na ausência de metástases detectáveis. Será classificada como neoadjuvante, prévia ou citorrredutora, quando a quimioterapia é indicada antes da cirurgia ou radioterapia, com a finalidade de reduzir o risco de metástase ou promover a redução de tumores passíveis de tratamento locorregional. Pode ainda ser curativa, quando é indicada com finalidade de cura; e paliativa, quando visa ao controle de sintomas, não repercutindo na sobrevida do paciente.<sup>5</sup>

Quanto à sua administração, geralmente é por via intravenosa, em uma central de quimioterapia. Pode ser sistêmica, quando a administração do medicamento ocorre por via endovenosa, e regional, quando instalada dentro de fluídos específicos (ex.: medula espinhal), com a finalidade de atingir espaços que a quimioterapia sistêmica não consegue atingir, ou por via de cateterização arterial. Existem algumas drogas que são administradas por via oral na forma de comprimidos, proporcionando uma maior comodidade ao paciente.<sup>5</sup>

Para aumentar a eficiência da quimioterapia, uma estratégia que vem sendo adotada é a poliquimioterapia, no sentido de conseguir a erradicação de células cancerosas.<sup>2</sup> Consiste na utilização de mais de um agente citotático em combinação, ten-

do como finalidade retardar o mecanismo de resistência tumoral. A quimioterapia pode ser usada como tratamento concomitante à radioterapia, com o objetivo de potencializar o efeito desta. Em combinação, pode ser utilizada tanto no cenário adjuvante, como ocorre nos cânceres de cabeça e pescoço; neoadjuvante, como nos casos de câncer de reto médio e baixo, para tentar fazer uma cirurgia menor e conseguir preservar o esfíncter anal; ou mesmo como tratamento definitivo, substituindo o papel que seria da cirurgia, como no câncer de colo do útero.<sup>5</sup>

Alguns critérios são utilizados para elencar o paciente como candidato à administração da quimioterapia, conforme demonstrado no Quadro 02.

QUADRO 02 - CRITÉRIOS NÃO RÍGIDOS PARA ADMINISTRAÇÃO DA QUIMIOTERAPIA

CONDIÇÕES GERAIS DO PACIENTE	- Menos de 10% de perda do peso corporal desde o início da doença
	- Ausência de contraindicações clínicas para as drogas selecionadas
	- Ausência de infecção ou infecção presente, mas sob controle
CONTAGEM DAS CÉLULAS DO SANGUE E DOSAGEM DE HEMOGLOBINA	- Leucócitos >4.000/mm <sup>3</sup>
	- Neutrófilos >2.000/mm <sup>3</sup>
	- Plaquetas >150.000/mm <sup>3</sup>
	- Hemoglobina >10g/dl
DOSAGENS SÉRICAS	- Ureia <50 mg/dl
	- Creatinina <1,5 mg/dl
	- Bilirrubina total <3,0 mg/dl
	- Ácido úrico <5,0 mg/dl
	- Transaminases <50UI/ml

Fonte: Adaptado de Riul, Aguillar, 1999.<sup>6</sup>

## RADIOTERAPIA

O tratamento radioterápico teve seu início em 1895, com a descoberta dos raios-X (RX), pelo físico Roentgen; e das substâncias radioativas naturais, por Becquerel. Os primeiros resultados de tratamento datam de 1922 para o câncer de laringe.<sup>7</sup>

Definida como o emprego de terapêutica ionizante, a matéria-prima da radioterapia, como o próprio nome diz, é a radiação, que é basicamente constituída por energia. A quantificação de transferência dessa energia para determinada massa de material é a mesma da dose de radiação, expressa em Gray (1 Gray, ou Gy, equivale a 1 Joule por kg). A depender da quantidade de energia, quando a radiação é absorvida, ela pode provocar excitação dos elétrons do meio ou mesmo arrancá-los (deslocá-los) de sua camada orbital, causando uma ionização, processo essencial para a ocorrência dos efeitos biológicos da radiação.<sup>7</sup>

São definidos, em geral, dois tipos de radiação: eletromagnética (RX ou gama), constituída basicamente por energia; e corpuscular (elétrons, partículas alfa e beta, prótons e nêutrons), que possuem massa de repouso.<sup>8</sup>

Os RX ou gama são idênticos na sua constituição, mas enquanto os primeiros são produzidos artificialmente após colisão de elétrons de grande velocidade com a matéria nos tubos de RX ou Aceleradores Lineares (AL), os raios gama são produzidos por isótopos naturais, como o cobalto-60. O seu uso para as diferentes finalidades depende da sua energia: quando da ordem de milhares de elétrons-volt, têm poder de penetração limitado e são utilizados no tratamento de tecidos superficiais, como pele e mucosas; quando a magnitude é da ordem de

milhões de elétrons-volt, são utilizados no tratamento de lesões mais profundas e possibilitam poupar a pele dos seus efeitos.<sup>9</sup>

A radiação corpuscular mais difundida na prática clínica são os elétrons, utilizados principalmente no tratamento de lesões superficiais. Diferentemente da eletromagnética, há uma relação diretamente proporcional entre a energia do feixe e a dose entregue aos tecidos superficiais (pele).

Na Figura 01, podemos observar como os raios-X interagem com a matéria orgânica e produzem seus efeitos em nível celular, contribuindo dessa forma para a morte celular e consequente destruição da massa tumoral.

FIGURA 01 – INTERAÇÃO E EFEITOS DOS RAIOS-X NA MATÉRIA ORGÂNICA



Fonte: Polowski, 2008, p.37.<sup>9</sup>

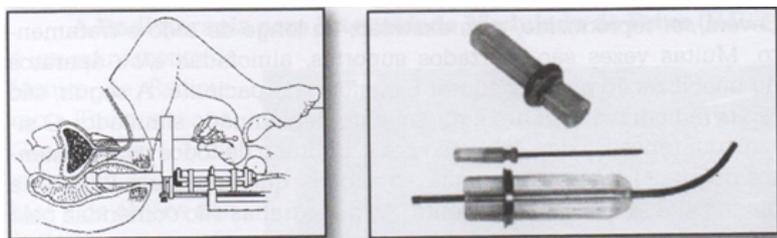
Há três tipos distintos para aplicação clínica da radiação: Braquiterapia, Teleterapia (ou Radioterapia Externa) e Isotopototerapia, os quais elucidaremos a seguir.

## BRAQUITERAPIA

Nesta terapia, fontes radioativas na forma de aplicadores especiais (agulhas, sementes ou fios) são colocadas em contato direto com o volume-alvo. A absorção da dose varia de acordo com o inverso do quadrado da distância ( $1/\text{distância}^2$ ), o que permite que altas doses sejam liberadas no tecido a ser tratado, que está próximo da fonte ou do aplicador, em decorrência do alto gradiente da dose que ocorre em curto espaço físico, poupando os órgãos normais adjacentes. A administração da dose pode ser realizada durante dias, ou em poucos minutos, a depender da quantidade de radiação emitida por unidade de tempo. As fontes podem ser alocadas temporariamente, como no uso das fontes de irídio-192 em tratamento de ATD (alta taxa de dose) nos tumores de colo uterino; ou permanentemente, como as sementes de iodo-125 no tratamento dos tumores de próstata com BTD (baixa taxa de dose).<sup>9</sup>

Na Figura 02, encontram-se exemplos dos aplicadores utilizados na braquiterapia do câncer de próstata e do colo uterino.

FIGURA 02- BRAQUITERAPIA DA PRÓSTATA E APLICADORES UTILIZADOS NA BRAQUITERAPIA DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO



Fonte: Polowski, 2008, p.39.<sup>9</sup>

Diferentemente da teleterapia, na qual os padrões homogêneos de dose são almeçados para o volume-alvo por meio da análise das curvas de isodose e arranjos de campo, na braquiterapia a dose decai constantemente com o incremento da distância à fonte, sendo máxima junto dela. Em termos de volume, definimos cinco conceitos importantes: o volume-alvo - contém o tumor e áreas presumidas de disseminação; o volume de tratamento - volume coberto por uma isodose relevante e que contém, pelo menos, o volume-alvo; o volume de referência - volume coberto pela isodose de referência, descrito para fins de comparação entre diversos centros; o volume irradiado - é aquele que recebe uma dose significativa, tendo em vista a tolerância do tecido; e os órgãos de risco: são os órgãos que estão próximos do volume-alvo e que podem limitar a dose prescrita.<sup>9</sup>

## TELETERAPIA OU RADIOTERAPIA EXTERNA

Nesta modalidade, certa distância física interpõe o paciente e a fonte emissora. Para esses equipamentos, a fonte fica aproximadamente a 100 cm do volume a ser tratado. É a modalidade mais difundida na prática clínica. Seus efeitos são basicamente locais, diferentemente da atuação sistêmica dos quimioterápicos. A fonte irradiante se posiciona externamente ao paciente, podendo-se utilizar de diversas máquinas, como gerador convencional de raios-x, a unidade de Co-60 e, mais comumente, os aceleradores lineares.<sup>9</sup>

O tratamento é realizado, via de regra, com uma dose diária, excepcionalmente utilizando-se mais de uma aplicação

em intervalo menor que 24 horas. Um aspecto importante é a assiduidade, pois as células tumorais aumentam a velocidade de multiplicação quando o tratamento é iniciado – efeito conhecido como repopulação acelerada. Esse fenômeno pode ser importante dependendo do tumor, e já foi caracterizado em cânceres de cabeça e pescoço. Um único dia perdido durante o tratamento pode representar menor chance de controle tumoral.<sup>9</sup>

Algumas técnicas são definidas: 2D (Técnica Convencional) - leva apenas duas dimensões, com arranjos de campos simples e grande margem de segurança devido às imprecisões; 3D (Radioterapia Conformada Tridimensional) - a lógica, neste tipo de tratamento, se pauta na diminuição de efeitos colaterais nos tecidos normais, com possibilidade de escalonamento de dose e ganho terapêutico; assim, o planejamento 3D facilmente suplantou o de duas dimensões, pois permite o delineamento preciso da região anatômica a ser tratada, diminuindo as margens e incertezas; Radiocirurgia - aplica uma dose de radiação única ou em pouquíssimas frações (máximo de cinco) a um pequeno alvo com “precisão cirúrgica”, intracraniano ou não, e evita a aplicação de doses altas de radiação nos tecidos vizinhos sadios; e IMRT (Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe) - é uma modalidade na qual a intensidade do feixe varia de acordo com o campo de tratamento, com vários pequenos feixes de diferentes intensidades, obtidos com o uso de um colimador dinâmico, lâminas que se movem para interceptar o feixe, o que torna a dose conformada ao tumor e significativamente menor nos tecidos adjacentes.<sup>9</sup>

A prescrição da radioterapia passa por diversas etapas, desde a discussão multidisciplinar realizada em conjunto com

cirurgiões e oncologistas clínicos, até a elaboração e execução do melhor plano de tratamento irradiante, que envolve o radio-oncologista e uma complexa equipe de técnicos e físicos. A radioterapia é recomendada em várias situações, destacando as seguintes modalidades:

- a) Exclusiva: o paciente é submetido unicamente ao tratamento radioterápico. Indicado quando o tumor é radiocurável, nos estádios iniciais ou por contraindicação da cirurgia;
- b) Pré-operatória: para promover uma regressão do tumor de modo a ter, na cirurgia, o menor volume de ressecção com margens seguras de metástase;
- c) Pós-operatória: a irradiação do leito cirúrgico e das áreas de drenagens vai promover a segurança do não retorno do tumor extirpado macroscopicamente, esterilizando profilaticamente as células neoplásicas liberadas na operação ou destruindo os restos de tumor nas ressecções incompletas;
- d) Associada: é conjugada com quimioterapia que atua no organismo como um todo e seu efeito citostático potencializa a radioterapia, trazendo melhores resultados devido ao seu efeito localizado;
- e) Paliativa: para obter regressão parcial de tumores avançados ou de metástases, para aliviar dores, reprimir sintomas e melhorar o estado geral do paciente, utilizando-se doses reduzidas.

## CIRURGIA

A primeira cirurgia eletiva realizada para tratamento de um tumor sólido visceral foi realizada na cidade americana

de Kentucky, em 1809, por Ephraim McDowell, que removeu um tumor do ovário com cerca de 20 kg em uma paciente. A cirurgia foi bem-sucedida e a paciente viveu mais 30 anos após a cirurgia. Esse cirurgião realizou mais 12 cirurgias para tratamento desse tipo de tumor. As principais dificuldades encontradas nos primórdios da cirurgia foram: o problema da dor, sangramento, infecções, cuidados com a assepsia e antissepsia.<sup>5</sup>

A cirurgia oncológica está inserida no contexto do tratamento do paciente com câncer desde a biópsia incisional ou excisional para firmar o diagnóstico histopatológico, passando pelo estadiamento cirúrgico como no câncer de ovário, até as grandes ressecções radicais, como as hepatectomias.<sup>3</sup>

É o método terapêutico mais antigo e utilizado até os dias atuais para o tratamento de câncer em tumores sólidos. A cirurgia, em alguns tumores sólidos, pode ser a única modalidade terapêutica no intuito de cura, podendo ser paliativo em grande parte dos pacientes com câncer diagnosticado tardiamente ou pela falta de rastreamento.

No planejamento para a realização da cirurgia, o cirurgião-oncologista deve conhecer toda a história natural da doença, do estadiamento e da biologia tumoral. É de fundamental importância que o cirurgião esteja apto a planejar e executar procedimentos diagnósticos, bem como o estadiamento da doença; orientar e encaminhar para outras opções de tratamento complementares, neoadjuvantes e/ou coadjuvantes; procurar sempre estar inteirado dos procedimentos paliativos; e realizar procedimentos complementares no tratamento da doença, quando necessário.

## DIAGNÓSTICO

No planejamento do diagnóstico da neoplasia, devem-se incluir os aspectos etiológicos, anatômicos, histopatológicos e funcionais, realizado conjuntamente com a anamnese, o exame físico geral e local-regional, os exames complementares e a biópsia. É fundamental que o cirurgião avalie as condições clínicas do paciente antes de definir o tratamento, pois o planejamento terapêutico deve estar fundamentado nos meios diagnósticos mais completos.<sup>5</sup>

## ESTADIAMENTO

O estadiamento deve mensurar a extensão da doença no órgão, avaliando a extensão ou não do tumor em órgãos ou estruturas adjacentes e a ausência ou presença de metástase, tendo como objetivo orientar o planejamento terapêutico, indicar o prognóstico, comparar os resultados obtidos em diferentes centros, sempre usando uma linguagem comum e universal para se referir aos tumores, proporcionando a continuidade das pesquisas. O planejamento terapêutico deve estar associado a um excelente estadiamento para que o cirurgião possa definir o tratamento apropriado e os resultados não sejam prejudicados.<sup>5</sup>

O sistema de estadiamento mais utilizado e recomendado universalmente é o TNM, que foi elaborado conjuntamente pela American Joint Commillee on Cancer (AJCC) e pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). A TNM avalia três componentes principais da história natural da doença: ex-

tensão do tumor primário (T), disseminação para linfonodos regionais (N) e metástase a distância (M).<sup>5</sup>

## CLASSIFICAÇÃO DOS PROCESSOS CIRÚRGICOS EM ONCOLOGIA

As cirurgias para o tratamento das neoplasias malignas estão classificadas conforme a necessidade de cada paciente, que será definida pelo cirurgião.

No Quadro 03, apresentamos as modalidades cirúrgicas utilizadas em Oncologia.

QUADRO 03 – MODALIDADES CIRÚRGICAS UTILIZADAS EM ONCOLOGIA  
(continua...)

1. DIAGNÓSTICO – BIÓPSIA	<p>PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina</p> <p>Biópsia agulha grossa (tru-cut)</p> <p>Incisional</p> <p>Excisional</p> <p>Linfonodo sentinela</p>
2. ESTADIADORA	<p>Laparoscopia</p> <p>Mediastinoscopia</p> <p>Linfonodo Sentinela</p> <p>Laparotomia</p>
3. CURATIVA	<p>Excisão local com margem adequada</p> <p>Ressecção local ampliada</p> <p>Ressecção e linfadenectomia em monobloco ou dibloco</p> <p>Amputações e desarticulações</p>
4. PALIATIVA	<p>Ablação endócrina (Orquiectomia, ooforectomia)</p> <p>Citorredução</p> <p>Higiênica</p> <p>Hemostáticas</p> <p>Antiálgica</p> <p>Desobstrutivas</p>

(...continuação)

5. PROFILÁTICA	<p>Colectomia – Polipose Adenomatose Familiar</p> <p>Tireodectomia – mutação germinativa de RET</p> <p>Mastectomia – mutação germinativa BRCA1</p> <p>Gastrectomia total I - mutação germinativa no gene de E-caderina</p> <p>Orquipexia (Criptorquidia)</p>
6. OUTRAS	<p>Cirurgia das metástases</p> <p>Implante de sistemas para infusão de drogas</p> <p>Cirurgia reconstrutora</p> <p>Citorredução + quimioterapia hipertérmica intraperitoneal</p> <p>Cirurgia a laser</p> <p>Criocirurgia</p> <p>Radiofrequência</p>

Fonte: Adaptado de Lopes, Chammas, Iyeyasu, 2013, p.224.<sup>3</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento do câncer não deve ser baseado apenas em quimioterapia, radioterapia e cirurgia oncológica. O paciente exige cuidados de equipes diferentes da área de saúde; sem essa multidisciplinaridade, o sucesso do tratamento fica comprometido. Dentre os fatores que têm contribuído substancialmente para os progressos da oncologia, está o fato de o manejo dos pacientes com câncer ser feito por profissionais cada vez mais capacitados, com a devida formação prática e teórica, capazes de integrar as diversas modalidades diagnósticas e terapêuticas do câncer e oferecer este tipo de abordagem ao paciente, com obtenção de melhores taxas de cura.

Além do planejamento terapêutico, é importante que a equipe multidisciplinar possa dar suporte aos pacientes oncoló-

gicos para o enfrentamento da doença, pois o câncer requer tratamento prolongado e passível de efeitos adversos. Dessa forma, cabe à equipe fornecer e orientar os pacientes sobre as medidas preventivas da doença, as opções de tratamentos, os efeitos colaterais do tratamento e suas consequências, tornando-os participantes ativos nas decisões relacionadas aos seus cuidados.

## REFERÊNCIAS

1. Lucetti LT. Efeito da pentoxifilina e da dexametasona na resposta inflamatória e nas alterações da motilidade digestiva associadas à mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil em ratos [dissertação] [internet]. Fortaleza, 2009. [acesso em 26 jun. 2015]. Disponível em: [http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/2440/1/2009\\_dis\\_ltlucetti.pdf](http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/2440/1/2009_dis_ltlucetti.pdf).
2. Bonassa EMA. Enfermagem em Quimioterapia. São Paulo: Atheneu, p. 277. 1992.
3. Lopes A, Chammas R, Iyeyasu H. Oncologia para Graduação. 3. ed. São Paulo: Lemar, 2013.
4. Branco A, Pinto AC, Braz-Filho R, Silva *et al.* Rubrofusarina, um policetídeo natural inibidor da topoisomerase II- $\alpha$  humana. Rev Bras Farmacogn [internet]. v.18, p.703-8, 2008.
5. Simões JC, Gama RR, Winheski MR. Câncer: Estadiamento e Tratamento. São Paulo: Lemar, 2008.
6. Riul S, Aguillar OM. Quimioterapia Antineoplásica: revisão da literatura. REME. Minas Gerais, v.3, n.2, p.60,1999.
7. Silva CRL *et al.* Dicionário Ilustrado de Saúde. 6 ed. São Paulo: Yendis, 2011.
8. Paixão LMS. Variação do peso corporal e fatores associados em pacientes com câncer submetidos à radioterapia [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília, 2010.
9. Polowski CA. Princípios da Radioterapia. In: Simões JC, Gama RR, Winheski MR. Câncer: estadiamento e tratamento. São Paulo: Lemar, p. 37-9, 2008.

---

## **EFEITOS COLATERAIS FREQUENTES NA QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA**

---

Ádylla Maria Alves de Carvalho

Andrea Abreu Calista

---

Os tratamentos oncológicos apresentados no capítulo anterior nos dão a dimensão do avanço que as pesquisas científicas trouxeram para aumentar o índice de cura e sobrevida dos pacientes acometidos pelo câncer.

No entanto, mesmo com todo o investimento científico e tecnológico, a ciência não conseguiu desenvolver essas terapêuticas sem que efeitos indesejados ocorram. Os quimioterápicos e a radiação ionizante, mesmo com toda a acurácia na dosagem e pontos de atuação, ainda produzem efeitos danosos, denominados efeitos colaterais, que prejudicam o bem-estar do indivíduo submetido à terapia e que podem chegar ao ponto de promove-

rem patologias adicionais que interferem na qualidade de vida e são capazes de abreviar o tempo de vida desses pacientes.

É essencial para o estudante e profissional da área de saúde ter o conhecimento dessas alterações que ocorrem no tratamento nos diversos tipos de câncer no intuito de atuar na prevenção, desenvolvendo ações que possam minimizar a ocorrência desses efeitos; na orientação do paciente que se submeterá ao procedimento, para que ele possa enfrentá-lo munido do conhecimento do que irá suceder; bem como para intervir no tratamento dessas reações, garantindo uma melhor recuperação e qualidade de vida para os pacientes.

Neste capítulo, iremos abordar os efeitos colaterais mais comuns e significativos relacionados às terapias mais largamente empregadas nos diversos tipos e estágios do câncer: a quimioterapia e radioterapia.

## INTRODUÇÃO

O câncer é considerado uma patologia crônico-degenerativa e, nos dias atuais, vem se assumindo como um problema de saúde pública. A qualidade de vida dos pacientes sofre alterações significativas desde o momento do diagnóstico até o início e a adesão ao regime terapêutico. Fatores, como a incerteza da expectativa de vida, a mudança no conceito de saúde-doença e as respostas orgânicas aos possíveis tratamentos, interferem diretamente na vida do paciente e dos que o rodeiam.

Uma das modalidades terapêuticas de suma importância para o tratamento do câncer é a quimioterapia (QT), representa-

da pela utilização de substâncias químicas isoladas, ou em combinação, que irão interferir no processo de crescimento e divisão celular por meio da destruição das células tumorais, juntamente, com as células normais que possuem características semelhantes.<sup>1</sup>

A principal função do uso de medicamentos é a possibilidade de tornar problemas de saúde resolutivos, aumentando a expectativa de vida, promovendo a erradicação de determinadas doenças, minimizando o sofrimento psíquico e fisiológico dos indivíduos. Sendo que, se usados de maneira inadequada e/ou levar a ocorrências de efeitos colaterais, podem contribuir para elevação de custos em saúde.<sup>2</sup>

A expressão efeito colateral compreende um problema de saúde não ocasionado pela doença de base e que se manifesta como uma lesão não intencional, resultando em incapacidade temporária, permanente e/ou ampliação do tempo de permanência aos cuidados prestados.<sup>2</sup>

## EFEITOS COLATERAIS FREQUENTES NA QUIMIOTERAPIA

Para realizar uma avaliação integral de um paciente oncológico, é fundamental que os profissionais possuam conhecimento da doença de base, assim como o respaldo necessário para identificar efeitos esperados e adversos dos medicamentos utilizados.

Durante o tratamento antineoplásico, as lesões tornam-se ainda mais intensas, pois o tratamento quimioterápico atua em células pouco diferenciadas ou com alto metabolismo, atingindo, além das células blásticas, as células normais do organismo.<sup>3</sup> Nossa pele, assim como cabelos, unhas e mucosas, pode

sofrer alterações decorrentes do nosso estado imunológico, sofrendo ainda com influências dos tratamentos antineoplásicos, dos tumores internos e de doenças sistêmicas.<sup>4</sup>

#### ALTERAÇÕES DOS FÂNEROS E ANEXOS CUTÂNEOS

Nesta categoria, encontram-se os efeitos colaterais que envolvem a pele e seus anexos.

#### ALOPECIA

A alopecia é o efeito colateral cutâneo mais frequente do tratamento quimioterápico, sendo que existem dois tipos de alopecias causadas por medicamentos: o eflúvio anágeno e o eflúvio telógeno. O eflúvio anágeno caracteriza-se por perda capilar devido à interrupção abrupta da atividade mitótica da matriz capilar, o que leva ao afinamento ou à falta de produção do cabelo, sendo visualizada geralmente após uma ou duas semanas do início da quimioterapia. Já no eflúvio telógeno, os pelos irão migrar precocemente para uma fase de repouso, subsequentemente levando à queda dos cabelos e pelos normais.<sup>5</sup>

As manifestações cutâneas desencadeadas por quimioterápicos não são raras, porém, exibem um manejo complicado. Os agentes antineoplásicos que ocasionam o eflúvio anágeno levam à queda capilar difusa, com início abrupto; apesar da perda capilar ser intensa, cerca de 10% dos folículos pilosos se encontram em fase de repouso à época de administração da medicação e isso é o que caracteriza uma perda incompleta dos ca-

belos. Com a realização de ciclos repetidos do tratamento, pode ocorrer alopecia total. Assim, a pele e seus anexos representam um dos alvos mais acometidos do tratamento quimioterápico.<sup>4,5</sup>

No Quadro 01, apresentamos os quimioterápicos isolados que mais frequentemente causam alopecia.

QUADRO 01 - AGENTES QUIMIOTERÁPICOS ISOLADOS QUE MAIS FREQUENTEMENTE CAUSAM ALOPECIA

ALOPECIA COMPLETA	Ciclofosfamida (altas doses)
	Doxorrubicina
	Docetaxel
	Dactinomicina
	Irinotecano
	Topotecano
	Bleomicina
	Paclitaxel
ALOPECIA INCOMPLETA	Etoposídeo
	Ifosfamida
	Mitomicina C
	Fluorouracil
	Melphalan
	Mitoxantrona
	Gencitabina
	Metotrexate
	Alcaloides da vinca

Fonte: Adaptado de Sanches Junior, Brandt, Moure, Pereira, Criado, 2010.<sup>5</sup>

#### ALTERAÇÕES UNGUEAIS, SUBUNGUEAIS E PERIUNGUEAIS

Os quimioterápicos têm, como principal mecanismo de ação, a indução da morte celular por meio da apoptose, sendo que os efeitos no tecido cutâneo, geralmente, são decorrentes de reações tóxicas e não alérgicas. É possível visualizar sinais de toxicidade cutânea em 65% dos casos.<sup>4,6</sup>

As alterações nas unhas podem se manifestar de diversas formas, ocorrendo desde diminuição na velocidade do crescimento, linhas de colorações diferentes (linhas de Mees), hiperpigmentação, fragilidade, depressões transversais (sulcos de Beau), paroníquia, leuconíquia transversa estriada (linhas de Muehrcke), onicomadese, onicomíose, foto-onicólise, onicólise com abscessos assépticos subungueais, até granulomas piogênicos subungueais e das dobras periungueais.<sup>4-5</sup>

Em prática, todos os agentes antineoplásicos podem desencadear uma diminuição da velocidade de crescimento, linhas de Mees, sulcos de Beau e uma fragilidade ungueal.<sup>5</sup> Já a hiperpigmentação ungueal pode se apresentar clinicamente como uma melanoníquia difusa ou longitudinal, podendo decorrer do uso de hidroxiureia, ciclofosfamida, fluoropirimidinas, como o 5-Fluorouracil (5-FU), e principalmente os antracíclicos, como a daunorrubicina e doxorrubicina.<sup>4-5</sup> Na Figura 01, temos um exemplo de hiperpigmentação ungueal causada por ciclofosfamida.

FIGURA 01 – HIPERPIGMENTAÇÃO UNGUEAL DECORRENTE DO USO DE CICLOFOSFAMIDA



Fonte: Sanches Junior, Brandt, Moure, Pereira, Criado, 2010.<sup>5</sup>

A onicólise dolorosa e os abscessos subungueais provêm do uso dos antracíclicos (doxorrubicina) e dos taxanos (docetaxel/paclitaxel), que apresentam um modo de ação similar, porém, um perfil diferente de efeitos colaterais cutâneos (ECC).<sup>5-6</sup>

O aparecimento de paroníquia, unhas encravadas e granuloma piogênico relaciona-se com a utilização dos inibidores de tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), como o gefitinibe e o erlotinibe.<sup>5</sup> A Figura 02 apresenta o granuloma piogênico ocasionado pelo uso de cetuximabe.

FIGURA 02 - GRANULOMAS PIOGÊNICOS EM DOBRAS UNGUEAIS DE PÉ APÓS USO DE CETUXIMABE



Fonte: Sanches Junior, Brandt, Moure, Pereira, Criado, 2010.<sup>5</sup>

#### HIDRADENITE ÉCRINA NEUTROFÍLICA

É uma afecção rara, que não possui uma especificidade, frequentemente ocorre quando são usados quimioterápicos com-

binados, o que dificulta determinar quais drogas são responsáveis.<sup>5</sup> A Hidradenite Écrina Neutrofílica (HEN) também é conhecida como hidradenite écrina palmoplantar, e existem três variações: a clássica, relacionada a neoplasias e quimioterapia; a que se associa a infecções por pseudomonas; e a pediátrica idiopática.<sup>7</sup> A droga mais referida para o desencadeamento da HEN é a citarabina, porém outras como etoposide, 5-FU, ciclofosfamida, bleomicina, doxorubicinametotrexate e tiotepa estão implicadas.<sup>5</sup>

As lesões cutâneas podem se apresentar como: pápulas, placas papulosas, máculas e nódulos, podendo se distribuir de forma única ou múltipla, caracterizadas por serem eritematosas, purpúricas ou hipercrômicas; podem ser dolorosas e ter surgimento abrupto, principalmente palmoplantar. As lesões surgem entre os primeiros dois dias e a terceira semana do início da terapia, em que o principal achado histológico é a presença de um infiltrado neutrofílico nas glândulas écrinas. Na maior parte dos casos, o quadro clínico pode ser precedido por febre, mas pela HEN ser um efeito colateral autolimitado, habitualmente as lesões regredem espontaneamente sem cicatrizes ou sequelas, a partir de um mês após suspensão da droga, não necessitando de tratamento específico.<sup>5-7</sup>

#### ERITEMA ACRAL OU SÍNDROME ERITRODISESTÉSICA PALMOPLANTAR

O eritema acral ou Síndrome Eritrodisestésica Palmoplantar (SEPP), descrita em 1974, é conhecido por diversas sinonímias: eritema palmoplantar, síndrome mão-pé, síndrome de Burgdorf e eritema tóxico das palmas e plantas.<sup>5</sup> A SEPP, como

podemos observar na Figura 03, é um quadro cutâneo associado ao uso de TXN, especialmente o docetaxel (DCX); pode ocorrer ainda no tratamento com fluoropirimidinas, principalmente, a capecitabina (pró-droga oral do 5-FU) e com citarabina. Clinicamente, pode variar do simples aparecimento de eritema até placas edematosas e incide, em especial, em regiões acrais.<sup>5-6</sup>

FIGURA 03 - SÍNDROME ERITRODISESTÉSICA PALMOPLANTAR POR DOXIRRUBICINA



Fonte: Sanches Junior, Brandt, Moure, Pereira, Criado, 2010.<sup>5</sup>

Esse tipo de reação é dose-dependente, o que pode limitar o tratamento com os quimioterápicos. Depois da mucosite e da alopecia, é a reação adversa cutânea mais comum a essas drogas.<sup>5</sup> Em geral, essa reação é resolvida espontaneamente

após cessação do tratamento, porém pode ocorrer recidiva com a reintrodução da droga.<sup>9</sup> Em casos de dor limitante, é recomendada a elevação das pernas, o uso de corticosteroides e a aplicação de compressas frias. É usado, como forma de prevenção, o resfriamento das regiões acrais durante a administração da medicação para diminuir a perfusão local do fármaco.<sup>6</sup>

#### ERUPÇÃO ACNEIFORME

A erupção acneiforme, ou *rosacea-like*, é o efeito colateral que mais se relaciona com a utilização dos inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). Estima-se que ocorra em 60% a 80% dos pacientes, apresentando erupções autolimitadas, papuloeritematosas, monomórficas, foliculares que podem evoluir para pústulas, com prurido associado, surgindo com maior frequência na face, na região central do tórax, no dorso superior e menos comum nos membros. Habitualmente, surge entre o 10º e o 14º dia de tratamento com o EGFR.<sup>5,8</sup>

O Quadro 02 vem apresentar outras reações cutâneas mediadas pelo uso de quimioterápicos.

QUADRO 02 - REAÇÕES CUTÂNEAS MEDIADAS PELO USO DE QUIMIOTERÁPICOS

REAÇÃO ADVERSA	DROGAS ASSOCIADAS
ACNE	Agentes antirreceptores do fator de crescimento epidérmico, dactinomicina, fluoximesterona, medroxiprogesterona, vimblastina
ACANTOSE NIGRICANTE	Dietilestilbestrol
ERITRODERMIA	Clorambucil/bussulfan, cisplatina, metotrexate, mitomicina-C intravesical
ERUPÇÃO FIXA À DROGA	Dacarbazina, hidroxiureia, paclitaxel, procarbazona.

ERUPÇÃO LÍQUEN PLANO ATRÓFICO-SÍMILE	Hidroxiureia
ERUPÇÃO LIQUENOIDE	Hidroxiureia, tegafur
ERUPÇÃO TIPO DERMATOMIOSITE	Hidroxiureia, tamoxifeno, tegafur
ERITEMA NODOSO	Bussulfan, dietilestilbestrol
EXACERBAÇÃO DE DERMATITE HERPETIFORME	Ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina
FOLICULITE	Dactinomicina, daunorrubicina lipossomal, fluorouracil, metotrexate
FENÔMENO DE RAYNAUD	Bleomicina, bleomicina/ vimblastina, bleomicina/ vimblastina/ cisplatina, bleomicina/ etoposide/ cisplatina, bleomicina/ cisplatina/ velban, bleomicina/ vincristina, bleomicina/ vincristina/ cisplatina, bleomicina/ vincristina/ doxorubicina, bleomicina/ doxorubicina/ dacarbazina/ vimblastina, mostarda nitrogenada/ vincristina/ procarbazona/ prednisona, vincristina
LÚPUS INDUZIDO POR DROGA	Aminoglutetimida, dietilestilbestrol, hidroxiureia, leuprolide, tegafur
HIRSUTISMO	Dietilestilbestrol, fluoximesterona, tamoxifeno
PENFIGOIDE BOLHOSO	Dactinomicina/metotrexate
PORFIRIA CUTÂNEA TARDA	Bussulfan, ciclofosfamida, dietilestilbestrol, metotrexate
PSEUDOLINFOMA CUTÂNEO	Tamoxifeno
PSORÍASE PUSTULOSA	Aminoglutetimida
REAÇÃO ESCLERODERMA-SÍMILE	Bleomicina, docetaxel
TELANGIECTASIA	Carmustina, hidroxiureia
ÚLCERAS DA PERNA	Hidroxiureia

Fonte: Santiago, Gonçalo, Reis, Figueiredo, 2011.<sup>8</sup>

#### ALTERAÇÕES DAS MUCOSAS

A Mucosite Oral (MO) é uma resposta inflamatória tóxica, sendo a principal reação limitante da dose da maioria dos quimioterápicos. Afeta a mucosa do trato gastrointestinal gerando dor intensa, prejuízos na alimentação e na comunicação verbal. Cerca de 40% dos pacientes que estão em tratamento apresentam alguma complicação oral.<sup>5,9</sup>

Em pacientes submetidos à quimioterapia, a ocorrência de MO varia entre 40% e 76%; em indivíduos sujeitos a transplantes de medula óssea, ocorre em 75% dos casos.<sup>9</sup> As drogas que possuem maior relação com o desenvolvimento da MO são: metotrexate, fluorouracil, dactinomicina, topotecano e bleomicina.<sup>5</sup>

Devido às células do epitélio oral possuírem alto índice mitótico, com uma renovação a cada 7 ou 14 dias, elas tornam-se mais vulneráveis aos efeitos de toxicidade das drogas quimioterápicas.<sup>5</sup> Uma MO severa também influencia a qualidade de vida do paciente, levando a perda de peso, alimentação dependente da gastrostomia, aumento da utilização de opioides, maior número de sala de emergência, assim como elevação dos custos com hospitalização e tratamentos não previstos.<sup>10</sup>

Existem alguns instrumentos que medem o grau da MO, sendo essenciais para determinar possíveis déficits de autocuidado dos pacientes e, a partir de então, traçar estratégias para as ações de cuidados que serão específicas.<sup>9</sup> Este efeito adverso será mais bem abordado nos próximos capítulos e é apresentado na Figura 4.

FIGURA 4 – MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À TERAPIA ONCOLÓGICA



Fonte: Campos, Carvalho, Castro, Simões, 2013.<sup>11</sup>

## ALTERAÇÕES VASCULARES

É comum observarmos nos dias atuais uma maior descrição das diversas alterações vasculares decorrentes do uso de quimioterápicos, provavelmente, devido à ocorrência da atuação direta da droga sobre as fibras arteriolares ou sobre o Sistema Nervoso Autônomo (SNA). A vasodilatação, com *flushing* e eritema, pode ser resposta ao uso dos TXN, 5-FU, bleomicina, cisplatina, gefitinib, carmustina, dacarbazina, asparaginase, ciclofosfamida e doxorrubicina. Sendo possível, ainda, ocorrerem manifestações de vasoespasmismo com livedo, necroses distais e fenômeno de Raynaud, que são ocasionados pelo uso de cisplatina e bleomicina.<sup>12</sup>

### FLUSHING

Essa alteração consiste no eritema temporário do pescoço, da face, das orelhas, do tórax superior ou do abdome superior, onde ocorre uma vasodilatação transitória ocasionada pelo SNA ou pela interação direta de drogas circulantes que atuam na musculatura da parede vascular.<sup>12,13</sup>

Alguns nervos do SNA também controlam as glândulas sudoríparas, assim o *flushing* intercedido por nervos é conhecido por *flushing* “úmido”; já o *flushing* “seco” é aquele mediado por substâncias que atuam diretamente na musculatura vascular.<sup>12</sup> Inúmeras drogas podem produzir o *flushing*, como acetilcisteína, paracetamol, amitriptilina, ácido acetilsalicílico, atropina, entre outros.<sup>13</sup> É notório que agentes biológicos, como a bleomicina e o L-asparaginase, causam o *flushing* no período próximo da infusão, assim como outras drogas: metotrexate,

5-FU, ciclofosfamida, doxorubicina, etoposídeo, dacarbazina, carboplatina e cisplatina.<sup>12</sup>

## REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Em prática, todos os quimioterápicos podem levar a erupções de hipersensibilidade, sendo que os derivados de agentes biológicos, como mitomicina-C, bleomicina, L-asparaginase e paclitaxel (devido ao seu diluente, o óleo de castor cremophor EL) exibem uma elevada incidência de reações de hipersensibilidade.<sup>12</sup>

Analisando a classificação de Gel & Coombs, a grande parte dos efeitos colaterais de hipersensibilidade é do tipo I, isto é, IgE-mediada. Caracteriza-se por se apresentar em forma de prurido, urticária, angioedema e anafilaxia, ocorrendo dentro da primeira hora após uso da droga, porém, também surge tardiamente em até 24 horas após o uso da medicação.<sup>12</sup> O Quadro 03 mostra as mais distintas erupções de hipersensibilidade, sua imunopatogenia e os agentes mais implicados.

QUADRO 03 - ERUPÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE, SUA IMUNOPATOGENIA E AGENTES INDUTORES

MORFOLOGIA	TIPO DE REAÇÃO DE GEL & COOMBS E MECANISMO IMUNOPATOGÊNICO	DROGAS
Urticária, angioedema, prurido, broncoespasmo e anafilaxia	Tipo I (IgE-mediada)	L-asparaginase, bleomicina, bussulfan, carboplatina, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, citarabina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirrubicina, etoposídeo, 5-fluorouracil, mecloretamicina, melphalan, metotrexate, mitomicina-C, mitotane, mitoxantrona, paclitaxel, pentostatina, procarbazina, tenoposide, tiotepa, trimetrexate, viscristina
	Grau I <i>Flushing</i> transitório ou erupção eritematosa; febre ≥ 38°C	
	Grau II Eritema extenso; <i>flushing</i> ; urticária; dispneia; febre ≥ 38°C	
	Grau III Broncoespasmo sintomático com ou sem urticária; indicação de medicamento parenteral para o tratamento; angioedema ou edema; hipotensão	
	Grau IV Anafilaxia	
	Grau V Morte	

Urticária localizada	Ainda não totalmente esclarecido: Tipo I (IgE-mediada) ou anafilatoide ou liberação direta de mediadores mastocitários	Doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina
Anemia hemolítica	Tipo II (anticorpos IgM ou IgG citolíticos)	Oxaliplatina
Vasculite	Tipo III (complexo antígeno-anticorpo)	Bussulfan, ciclofosfamida, citarabina, hexametileno, hidroxiureia, levamisol, 6-mercaptopurina, metotrexate, mitoxantrona, tamoxifeno
Dermatite de contato alérgica	Tipo IVa (linfócito T sensibilizado)	Mecloretamina tópica, cisplatina tópica, daunorrubicina tópica, doxorubicina tópica, 5-fluorouracil tópico e EV, mitomicina-C intravesical
Exantema	Tipo IVb (linfócito T sensibilizado)	Bleomicina, carboplatina, cis-dicloro-trans-hidroxi-bis-isopropilamina de platina, clorambucil, citarabina em alta dose, docetaxel, dietilestilbestrol doxorubicina intravesical, etoposide, 5-fluorouracil, hidroxiureia em alta dose, metotrexate, mitomicina-C, mitotane, mitoxantrona, paclitaxel, pentostatina, procarbazina
Necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson	Tipo IVc (linfócito T CD8+, granzimas, perforinas, Fas)	Asparaginase, bleomicina, clorambucil, cladribina, citarabina, doxorubicina, 5-fluorouracil, metotrexate, procarbazina
Pustulose exantemática generalizada aguda	Tipo IVd (linfócito T e monócitos produtores de IL-8, GM-CSF)	Pemetrexed (droga antifolato), imatinib e azatioprina

Fonte: Criado, Brandt, Moure, Pereira, Sanches Júnior, 2010.<sup>12</sup>

## Reações locais

Os efeitos colaterais a medicamentos são um grave problema de saúde pública, representando 6,5% do total das hospitalizações.<sup>14</sup> As drogas antineoplásicas recebem uma classificação dependendo do seu potencial de agressão aos vasos sanguíneos e tecidos circunvizinhos, podendo ser não irritantes, irritantes ou vesicantes.<sup>12</sup>

A toxicidade local ocorrerá nos tecidos adjacentes à área de administração do medicamento, onde será possível visualizar reações imediatas, como queimação, eritema, desconforto local e até mesmo reações de cunho sistêmico.<sup>15</sup> Realizar estudos quali-quantitativos da toxicidade do tratamento do câncer, de maneira padronizada, é fundamental para o estudo comparativo entre os vários tratamentos disponíveis, possibilitando uma uniformização da linguagem utilizada.<sup>16</sup>

As drogas não irritantes irão provocar o edema, sinal de alerta para indicar o local do extravasamento, sendo que não causarão necrose ou irritação tecidual, sendo exemplos: a bleomicina, a ciclofosfamida, o metotrexate, a tioguanina e a asparaginase. As drogas irritantes causam um dano tecidual, porém, não há evolução para necrose; provocam dor, eritema, inflamação no local da punção e trajeto venoso e formação de edema, sendo exemplos: o docetaxel, carmustina, fluorouracil e etoposide. Já as drogas vesicantes, como a dacarbazina, a doxorubicina, a dactinomicina, a melphalan, a vimblastina e a vincristina, irão desencadear uma grave irritação na pele, com relato de dor aguda, formação de edema, vesículas e necrose com dano estético e funcional.<sup>12</sup>

#### **EXTRAVASAMENTO DE MEDICAMENTO**

O extravasamento é definido como a saída de uma droga do vaso sanguíneo para os tecidos circunjacentes, podendo ser ocasionado por uma ruptura vascular ou por uma infiltração direta, e se caracteriza como evento adverso e não como efeito

colateral, tendo sido incluído neste capítulo pela relevância clínica dos seus efeitos.<sup>12,15</sup> Em adultos, a frequência dessa reação é estimada entre 0,1% e 6%, sendo mais comum em crianças, cuja gravidade do dano tecidual relaciona-se ao tipo de quimioterápico empregado, bem como à quantidade e concentração do medicamento administrado.<sup>12</sup>

Manifestações, como dor, endurecimento, edema, inflamação, celulite, vesículas, ulcerações e necrose tecidual secundária ao extravasamento, são as principais reações tardias desse evento, que normalmente são provocadas por drogas vesicantes, especialmente as capazes de se ligar ao ácido desoxirribonucleico (DNA). Em geral, alguns danos são reversíveis, porém outros não, a exemplo da necrose tissular grave, que pode agredir tendões e nervos.<sup>15</sup>

#### **RADIOTERAPIA**

O objetivo mínimo esperado por esta terapêutica é a redução considerável no tamanho do tumor, contribuindo assim para diminuir os riscos e melhorar a eficácia dos demais tratamentos utilizados, como a cirurgia e a quimioterapia. Alguns tipos de câncer podem, entretanto, ser tratados exclusivamente com esta terapia.<sup>17</sup>

Quando a radioterapia é utilizada, é necessário um adequado planejamento dos pontos do organismo em que a radiação será emitida no intuito de evitar, ao máximo, dano aos tecidos adjacentes e sua consequente desestruturação, o que promoveria prejuízo de sua função e repercussão danosa para o

indivíduo. No entanto, mesmo uma mínima alteração indesejada ocorre e a isso se dá o nome de efeito colateral.

Por esse motivo, tem sido cada vez mais restrito o uso dessa terapia em crianças e adolescentes, tendo em vista que pode acarretar prejuízos no desenvolvimento orgânico em longo prazo.<sup>18</sup>

Essa terapia é considerada como um tratamento pontual, visto que o local em que ocorrerá a emissão é prévia e cuidadosamente demarcado para restringir, ao máximo, o efeito ionizante às células cancerígenas. Os efeitos colaterais associados à radioterapia têm, portanto, uma restrição espacial, diferentemente dos efeitos indesejados dos quimioterápicos, que promovem reações mais sistêmicas. Dessa forma, iremos agora apresentar os efeitos colaterais mais comuns de acordo com os principais tipos de câncer tratados com radioterapia, realizando uma divisão pela localização regional dos tumores.

#### **EFEITOS COLATERAIS DA RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

A radioterapia de cabeça e pescoço também atinge células normais e pode assim causar alterações nos tecidos normais do indivíduo. Algumas das reações ocasionadas são favorecidas por características individuais de quem se submete à terapia, entre as quais, o desenvolvimento ósseo e dentário, a predisposição genética, a sensibilidade do tecido irradiado, a capacidade de reparo tecidual e as doenças concomitantes que o paciente possa apresentar.<sup>19</sup>

O câncer de cavidade oral é considerado problema de saúde pública mundial e estima-se que, em 2012, ocorreriam 300 mil novos casos e 145 mil óbitos decorrentes das neoplasias de lábios e boca.<sup>20</sup> A radioterapia apresenta um grande risco de desenvolvimento de efeitos colaterais e, por esse motivo, não é indicada inicialmente no carcinoma espinocelular bucal. No entanto, é altamente indicada após a realização da remoção cirúrgica do tumor, principalmente com o intuito de evitar metástases. Entre as complicações frequentes associadas à radiação nessa região, estão a cárie de radiação, a osteorradionecrose, a xerostomia e a mucosite.<sup>21</sup>

Na radioterapia de tumores de laringe, há uma incidência de cura maior que 80%, demonstrando a eficácia da terapêutica. Os efeitos colaterais decorrentes da irradiação podem envolver as glândulas salivares, ocasionando desde sialose até necrose; a pele suprajacente, causando desde eritema até ulceração; as mucosas, causando desde dor leve até mucosites de graus variados e ulcerações; e a própria laringe, causando desde rouquidão até dispneia, exigindo por vezes entubação.<sup>22</sup>

No que se refere ao câncer na glândula tireoide, a radioterapia também é indicada, uma vez que a glândula é particularmente sensível aos seus efeitos. Quando há irradiação direta do órgão, é comum ocorrer hipotireoidismo, que é a reação mais frequente, tireoidite, doença de Graves, adenomas, bócio multinodular e carcinoma, que podem se manifestar de forma precoce ou tardia. Quando a irradiação ocorre secundariamente, ou seja, quando o câncer tratado é próximo ou na região cervical e ocorre a irradiação secundária, os danos à glândula podem ser por lesão vascular, lesão celular direta e lesão da cápsula.<sup>23</sup>

No que tange aos tumores intracranianos, os que atingem o sistema nervoso central respondem por 1,9% de todas as doenças malignas e se manifestam como gliomas, tipo mais frequente, meduloblastomas, adenomas hipofisários ou tumores da medula espinhal.<sup>20</sup> A radioterapia é indicada, por exemplo, no tratamento dos tumores hipofisários, no entanto devem ser avaliados os riscos e comparados à incidência de sobrevivência com o controle do tumor e a influência na qualidade de vida do paciente, uma vez que são comuns a ocorrência de efeito colateral, como o hipopituitarismo, a lesão do trato óptico, as alterações dos vasos circunjacentes à hipófise, a necrose do lobo temporal, o déficit neurocognitivo e os tumores secundários à radiação.<sup>24</sup>

#### **EFEITOS COLATERAIS DA RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DO TRATO RESPIRATÓRIO**

A radioterapia é utilizada para tratamento do câncer em toda a via respiratória. Devido à localização, a laringe foi abordada no item anterior. O câncer de traqueia é bastante raro e, devido à pequena quantidade de casos, a terapia mais adequada ainda não está completamente definida. Além da remoção cirúrgica, é indicada a radioterapia antes ou após esse procedimento. Os efeitos colaterais decorrentes da radioterapia nesta área são edema, estenose e odinofagia.<sup>25,26</sup>

O câncer de pulmão era considerado raro até o início do século XX. No entanto, a exposição constante aos fatores de risco, destacando-se o hábito do tabagismo, tornou este o câncer mais frequente e a causa mais comum entre os óbitos relacionados às neoplasias em todo o mundo.<sup>20</sup>

O tratamento para câncer pulmonar geralmente ocorre em estágios avançados da doença, devido ao retardo no diagnóstico pelos sintomas inespecíficos que dificultam a diferenciação de outras patologias durante o desenvolvimento inicial do tumor. Além da quimioterapia e da cirurgia, a radioterapia também pode ser utilizada como coadjuvante no tratamento do câncer pulmonar e, entre os fatores adversos que pode desencadear, encontra-se a pneumonite por radiação, que consiste em uma reação inflamatória do tecido pulmonar, que pode ocorrer em até 85% dos pacientes submetidos à radioterapia torácica; e a bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP), menos comum e que consiste no depósito de tecido de granulação nas vias áreas terminais.<sup>27</sup>

#### **EFEITOS COLATERAIS DA RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL ALTO**

Nesta sessão, iremos incluir as neoplasias que atingem o esôfago e o estômago, por estarem situadas na região supradiaphragmática, e abordaremos a porção final do trato gastrointestinal no tópico seguinte.

O câncer de esôfago é o oitavo mais incidente no mundo,<sup>28</sup> apresenta prognóstico ruim, com sobrevida média de cinco anos e letalidade tão alta quanto sua incidência. Apresenta-se como adenocarcinomas ou como carcinomas de células escamosas, que respondem por 90% dos casos.<sup>20</sup> A radioterapia é utilizada antes e depois da ressecção cirúrgica e visa preservar principalmente as estruturas que se comunicam com o órgão: a laringe, no câncer

de esôfago cervical; ou o estômago, no câncer de esôfago distal. Essa terapêutica é utilizada tanto com exclusividade, garantindo o tratamento completo, quanto como terapia adjuvante.<sup>28</sup>

Os efeitos colaterais que podem ocorrer com a radioterapia para tratamento das neoplasias de esôfago variam conforme a dose da radiação e com as características individuais dos sujeitos, tais como idade e alterações clínicas prévias, mas são frequentes queimaduras e ressecamento da pele suprajacente, sialose, edema na mucosa oral, alterações no apetite e paladar, disfagia, constipação e fadiga.<sup>29</sup>

O câncer de estômago, por sua vez, representa a segunda causa de morte por câncer em todo o mundo, apesar de ter mostrado um declínio em sua ocorrência nos últimos anos. A radioterapia não é utilizada como tratamento exclusivo, mas é frequente seu uso após a remoção cirúrgica do tumor, em tratamentos paliativos e em quadros de alto risco relacionados ao tumor ou ao paciente que contraindicam outra intervenção.<sup>30</sup>

Os efeitos colaterais decorrentes da intervenção radioterápica sobre o estômago incluem alterações gástricas típicas, como pirose, gastralgia, náuseas, vômitos e perda de apetite.<sup>31</sup>

#### EFEITOS COLATERAIS DA RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DO TRATO GASTROINTESTINAL BAIXO

O câncer de cólon e reto teve uma incidência estimada de 32.600 novos casos no ano de 2014 apenas no Brasil.<sup>20</sup> O tratamento adequado das neoplasias nessa região consiste na remoção cirúrgica do tumor. Quando há comprometimento

adicional do esfíncter anal, é necessária a realização de um estoma no cólon, visto que o paciente perderá a capacidade de continência fecal. A quimioterapia e a radioterapia são utilizadas visando reduzir a possibilidade de comprometimento das áreas próximas, que são frequentemente comprometidas, mesmo após a ressecção cirúrgica.<sup>32</sup>

Os efeitos colaterais relacionados exclusivamente à radioterapia são difíceis de serem elencados, uma vez que as restrições que ocorrem na função gastrointestinal podem ser associadas também ao procedimento cirúrgico realizado. Os efeitos colaterais comuns são diarreia, constipação, alterações na motilidade intestinal e, ocasionalmente, efeitos da radiação nos órgãos do sistema geniturinário, alterando a função urinária ou sexual, alterações estas que são apresentadas tanto pelo sexo masculino quanto pelo feminino, mas que não se pode inferir com precisão se essas limitações que ocorrem são fisicamente causadas pela radiação ou pelo estado psicológico do indivíduo durante o tratamento. No entanto, é essencial conhecer essas alterações de forma a amenizar a apreensão do paciente que se depara com uma disfunção orgânica significativa para sua vida pessoal e social.<sup>33</sup>

#### EFEITOS COLATERAIS DA RADIOTERAPIA PARA CÂNCER NA REGIÃO PÉLVICA

Devido à diferença dos órgãos na região pélvica feminina e masculina, iremos iniciar a abordagem dos efeitos colaterais dos tipos de câncer que ocorrem nas mulheres; em seguida, abordaremos os tipos de câncer exclusivos da pelve masculina e, finalmente, as neoplasias comuns aos dois sexos.

O câncer de ovário teve sua incidência estimada, para o ano de 2012, em 238 mil novos casos no mundo. O diagnóstico geralmente ocorre de forma ocasional, durante realização de exames casuais, ou tardiamente, quando a neoplasia já apresenta sintomas, o que ocorre em um estágio avançado da doença.<sup>20</sup>

Como o diagnóstico em geral ocorre tardiamente, a radioterapia não é o método de escolha para tratamento deste câncer, no entanto, um tratamento exclusivo ainda não está completamente decidido.

Entre os fatores que tornam a terapia com radiação ionizante indesejável no tratamento do câncer de ovário estão os efeitos colaterais que poderiam ocorrer, uma vez que haveria a necessidade de irradiar toda a cavidade peritoneal para proporcionar uma cobertura adequada que garantisse a eficácia da terapia. Como é uma área extensa, a quantidade de radiação permitida torna-se insuficiente para ser eficaz e doses eficazes são incompatíveis com as preconizações mundiais de exposição à radiação.<sup>34</sup>

A radioterapia para o câncer da região uterina pode promover alterações estruturais capazes de comprometer a vida sexual normal da mulher, como estenose, fibrose e diminuição da profundidade vaginal, que tornam o ato sexual incômodo ou doloroso, bem como pode ocorrer diminuição da lubrificação e da libido e ausência de orgasmos, conduzindo a problemas de caráter social. Além disso, pode ocorrer diminuição da função ovariana, principalmente nas mulheres com idade maior que 39 anos, havendo diminuição da produção hormonal fisiológica, que poderá agravar ainda mais as disfunções sexuais.<sup>35,36</sup>

Partindo para os tipos de câncer da região pélvica do sexo masculino, temos o câncer de pênis, que é considerada a

doença mais antiga do mundo. Ocorre mais frequentemente após os 50 anos e representa 2% da incidência de todos os tipos de câncer no sexo masculino; e o câncer de testículo, que tem uma incidência maior na faixa etária entre 15 e 40 anos, e apresenta baixa taxa de mortalidade.<sup>37</sup>

A radioterapia é indicada como medida de controle no curso da patologia ou visando aumentar a sobrevivência dos pacientes, podendo ser empregada tanto no pré-operatório como no pós-operatório. Em casos de sarcoma de Kaposi, é possível conseguir realizar todo o tratamento unicamente com a radioterapia. Os efeitos colaterais dessa terapia incluem ulcerações da pele e mucosa, que regredem após a conclusão do tratamento, e fibrose do corpo do pênis.<sup>38</sup>

A irradiação pélvica no homem pode ocasionar ejaculação dolorosa, lesão do nervo pudendo, estenose ou obstrução das artérias penianas, e redução da secreção de testosterona, resultando, dessa forma, em disfunção erétil.<sup>39</sup>

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais comum no sexo masculino e 70% dos casos ocorrem em países desenvolvidos.<sup>20</sup> Um dos principais desafios é definir um prognóstico para o paciente, devido às morbidades associadas aos vários métodos terapêuticos.

Na radioterapia para câncer de próstata, há maior probabilidade de ocorrer disfunção erétil quando comparado ao emprego da prostatectomia radical.<sup>39</sup> Mas, em ambas as terapias, é significativa a ocorrência dessa alteração, podendo ocorrer em metade dos pacientes que se submetem à irradiação.<sup>40</sup> Outro efeito colateral de extrema importância na radioterapia

da próstata é a produção de novos tumores, tanto em campos da próstata que se encontravam sem alterações quanto de órgãos próximos, como o cólon e o reto. Porém, a incidência dessa alteração ainda não se encontra completamente estabelecida.<sup>41</sup>

Finalmente, temos o câncer de bexiga, comum em ambos os sexos, mas sendo mais frequente em homens. A radioterapia é indicada em poucos casos e apenas em estágios iniciais da doença, sendo mais eficaz para o tratamento a cistectomia radical. No entanto, quando utilizada a radioterapia diretamente para o câncer da bexiga ou quando a irradiação desta ocorre durante o tratamento de outras neoplasias na região pélvica, o efeito colateral de maior destaque é a cistite, inflamação da bexiga que promoverá a sensação de dor local e disúria, bem como pode contribuir para tornar os intercursos sexuais dolorosos.<sup>42</sup>

Todas essas alterações interferem na autoimagem do sujeito e podem desencadear frustração e um enfrentamento social deficiente, podendo levar a distúrbios psicológicos para os quais a equipe de saúde deve estar atenta a fim de identificar e intervir com orientações e alternativas para recuperar o mais precocemente suas funções orgânicas normais ou diminuir o impacto dessas alterações físicas no seu convívio pessoal e social.

#### **EFEITOS COLATERAIS DA RADIOTERAPIA PARA CÂNCER DE MAMA FEMININO**

O câncer de mama é o tipo de maior ocorrência em todo o mundo e é responsável por milhares de óbitos anualmente.<sup>20</sup> Devido à associação da mama com a imagem femini-

na, o câncer de mama apresenta também um impacto psicológico sobre as pacientes que são acometidas, e a reconstrução da mama tem sido uma preocupação dos profissionais para garantir uma melhor qualidade de vida após o tratamento da doença e solucionar o problema da autoimagem.

Além da remoção cirúrgica, tratamentos complementares como quimioterapia, hormonioterapia e radioterapia são largamente empregados para garantir uma remissão completa da doença e evitar metástases. A radioterapia pode ser utilizada antes do procedimento cirúrgico, visando diminuir o volume tumoral em casos de tumores em estágio avançado; ou depois do procedimento, para diminuir o risco de recidiva tumoral e metástase.<sup>43</sup>

Utilizar a radioterapia no tratamento do câncer de mama é uma estratégia essencial para conseguir a remissão completa da neoplasia e garantir a cura. No entanto, os efeitos colaterais são muito frequentes e, muitas vezes, interferem na qualidade de vida da paciente, apesar de serem transitórios em sua grande maioria. Esses efeitos incluem dor no local da aplicação, fadiga, alterações sensitivas e cutâneas locais, como a radiodermite, dor no membro superior ipsilateral, distúrbio funcional com prejuízo das atividades de vida diária, alterações pulmonares com anormalidades radiológicas, como aumento da densidade do tecido, pneumonite radioativa sintomática, fibrose pulmonar, déficit na ventilação e redução quantitativa nos testes de função pulmonar.<sup>44,45</sup>

A diversidade e a intensidade dessas alterações variam de acordo com a dose de radiação recebida e as características individuais das pacientes. No entanto, orientar os familiares e as pacientes sobre sua probabilidade de ocorrência para mantê-

-la consciente das limitações que podem surgir e o tempo de enfrentamento destas contribui para estabilizar emocionalmente e facilitar o seguimento da terapia. Esse conhecimento é essencial também para toda a equipe de saúde, para contribuir no planejamento dos cuidados a serem prestados, visando garantir alívio desses sintomas e melhorar a qualidade de vida das pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Guimarães RCR, Gonçalves RPF, Lima CA, Torres MR, Silva CSO. Ações de enfermagem frente às reações a quimioterápicos em pacientes oncológicos. *J Res: Fundam Care.* v.7, n.2, p.2440-52, 2015.
2. Martins TSS, Silvino ZR, Silva LR. Eventos adversos na terapia farmacológica pediátrica: revisão integrativa da literatura. *Rev Bras Enferm.* v.64, n.4, p.745-50, 2011.
3. Morais EF, Lira JAS, Macedo RAP, Santos KS *et al.* Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. *Braz J Otorhinolaryngology.* v.80, n.1, p.78-85, 2014.
4. Fabra DG, Kayo AP, Leal ARO, Salzano V *et al.* Alterações dermatológicas em pacientes oncológicos – adultos e crianças. *Arq Bras Ciên Saúde.* v.34, n.2, p.87-93, 2009.
5. Sanches Junior JÁ, Brandt HRC, Moure ERD, Pereira GLS *et al.* Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos: parte I. *An Bras Dermatol.* v.85, n.4, p.425-37, 2010.
6. Aline D, Castro LGM. Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos: o ponto de vista do dermatologista. *Rev Bras.* v.86, n.4, p.755-8, 2011.
7. Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Dermatoses neutrofilicas – Parte II. *An Bras Dermatol.* v.86, n.2, p.195-211, 2011.
8. Santiago F, Gonçalo M, Reis JP, Figueiredo A. Reações cutâneas adversas aos inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico: estudo de 14 doentes. *An Bras Dermatol.* v.86, n.3, p.483-90, 2011.
9. Araújo SNM, Luz MHBA, Silva GRE, Andrade EMLR *et al.* Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. *Rev Latino-Am Enfermagem.* v.23, n.2, p.267-74, 2015.
10. Allison RR, Ambrad AA, Arshoun Y *et al.* Multi-institutional, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of a mucoadhesive hydrogel (MuGard) in mitigating oral mucositis symptoms in patients being treated with chemoradiation therapy for cancers of the head and neck. *Cancer.* v.120, n.9, p.1433-40, 2014.
11. Campos L, Carvalho DLC, Castro JR, Simões A. Laserterapia no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia: relato de caso. *Rev Assoc Paul Cir Dent.* v. 67, n.2, 2013.
12. Criado PR, Brandt HRC, Moure ERD, Pereira GLS. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos – Parte II Adverse mucocutaneous reactions related to chemotherapeutic agents – Part II. *An Bras Dermatol.* v. 85, n.5, p.591-608, 2010.

13. Rivitti EA. Manual de dermatologia de Sampaio e Rivitti [recurso eletrônico]/ Evandro A. Rivitti. Dados eletrônicos. São Paulo: Artes Médicas, 2014.
14. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. *Rev Saúde Pública*. v. 45, n.1, p.129-35, 2011.
15. Correia JN, Albach LSP, Albach CA. Extravasamento de quimioterápicos: conhecimentos da equipe de enfermagem. *Revista Ciência & Saúde*. v. 4, n.1, p.22-31, 2011.
16. Saad ED, Hoff PM, Arnelós RP, Katz A *et al*. Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Common Toxicity Criteria Of The National Cancer Institute*. *Revista Brasileira de Cancerologia*. v.48, n.1, p.63-96, 2002.
17. Trindade BM, Campos TPR. Sistema computacional para dosimetria de nêutrons e fótons baseado em métodos estocásticos aplicados à radioterapia e radiologia. v.44, n.2, p.109-16, 2011.
18. Ministério da Saúde. Manual de Bases Técnicas da Oncologia. SAI/SUS. Sistema de Informações Ambulatoriais [internet]. 19 ed. 2015 [acesso em 22 jun. 2015]. Disponível em: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual\\_oncologia\\_19\\_edicao\\_2014.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/manual_oncologia_19_edicao_2014.pdf)
19. Santos MG, Silva LCF, Lins CA, Passos DD *et al*. Fatores de risco em radioterapia de cabeça e pescoço. *Rev Gaúch de Odontol*. v.58, n.2, p.191-6, 2010.
20. Instituto Nacional do Câncer. INCA. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância [internet]. Rio de Janeiro: INCA, 2014. [acesso em 22 jun. 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>.
21. Vidal AKL, Revoredo ECV. Radioterapia em tumores de boca. *Odontologia Clínico-Científica*. *Rev Odonto Recife*. v. 9, n. 4, p.295-8, 2010.
22. Couto J, Santos AP, Torres I. Doença da tiroide secundária à radioterapia. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. v. 8, n. 2, p.77-81, 2013.
23. Moreno C, Paiva I, Gomes L, Ruas L *et al*. Radioterapia dos tumores da hipófise – atualizações e controvérsias. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. v. 8, n. 2, 2013.
24. Delabio LC, Neiva JB, Saboia LV, Repka JCD. Carcinoma adenoide cístico de traqueia: ressecção traqueal transternal seguido de radioterapia com intensidade modulada. *Revista do Médico Residente*. v.13, n.4, p.272-6, 2011.
25. Morais DCR, Zangrandi ML, Marques CLTQ, Marques EQ. Carcinoma adenoide cístico localmente avançado de traqueia tratado com radioterapia associada à quimioterapia. *Revista Brasileira de Cancerologia*. v.59, n.1, p.75-80, 2013.
26. Barros JA, Carvalho TO, Pupo MZ. Pneumonite actínica e bronquiolite obliterante em organização pós-radioterapia. *Revista Brasileira de Medicina*. v.71, n.8, 2014.
27. Terciotti Junior V, Lopes LR, Coelho Neto JS, Carvalheira JBC *et al*. Eficácia local e complicações da terapêutica neoadjuvante no carcinoma epidermoide do esôfago: radio-

- terapia versus radioterapia associada à quimioterapia. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. v.38, n.4, p.227-31, 2011.
28. Klein CS, Dal Bosco SM. Câncer de esôfago e desnutrição: estudo de caso. *Revista Destaques Acadêmicos*. v.6, n.3, p. 54-8, 2014.
29. Sociedade Brasileira de Radioterapia. Tratamento de tumores abdominais com radioterapia [internet]. São Paulo 2014 [acesso em 26 jun. 2015]. Disponível em: <http://www.sbradioterapia.com.br/pdfs/tratamento-de-tumores-abdominais-com-radioterapia.pdf>.
30. Eberhardt AC. Perfil e qualidade de vida de pacientes com câncer de esôfago e estômago [internet]. Ijuí: UNIJUÍ, 2012 [acesso em 20 jun. 2015]. Disponível em: <http://bibliodigital.unijui.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/995/TCC.Ana.pdf?sequence=1>.
31. Chaves PL. Avaliação da qualidade de vida do paciente com câncer colorretal em quimioterapia ambulatorial [dissertação]. Porto Alegre: UFRGS, 2010.
32. França Neto PR, Queiroz FL, Staino IRFL, Lacerda Filho A. Quality of life assessment in the late postoperative period of patients with rectal cancer submitted to total mesorectal excision. *Journal of Coloproctology*. v.33, n.2, p.50-7, 2013.
33. Oliveira CF, Amaral N. Cancro de ovário (tumores epiteliais) [internet]. 2011 [acesso em 24 jun. 2015] p.391-412. Disponível em: [http://www.goemescam.com.br/BD\\_Arquivos/Cancro%20do%20ov%C3%A1rio%20\(tumores%20epiteliais\).pdf](http://www.goemescam.com.br/BD_Arquivos/Cancro%20do%20ov%C3%A1rio%20(tumores%20epiteliais).pdf).
34. Vieira SC, Sousa RB, Amaral EJR. Quando se deve preservar o(s) ovário(s) na cirurgia radical para câncer do colo do útero? *Femina*. v.38, n.2, 2010.
35. Francheschini J, Scarlato A, Cisi M. Fisioterapia nas principais disfunções sexuais pós-tratamento do câncer do colo do útero: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. v.56, n.4, p.501-6, 2010.
36. Souza KW, Reis PED, Gomes IP, Carvalho EC. Estratégias de prevenção para câncer de testículo e pênis: revisão integrativa. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. v.45, n.1, p.277-82, 2010.
37. Motta RT. Câncer de pênis. *Rev Hosp Santa Rosa*. v.2, n.2, p.48-53, 2011.
38. Fleury HJ, Pantaroto HSC, Abdo CHN. Sexualidade em oncologia. *Diagnóstico e Tratamento*. v.16, n.2, p.86-90, 2011.
39. Migowski A, Silva GA. Sobrevida e fatores prognósticos de pacientes com câncer de próstata clinicamente localizado. *Revista de Saúde Pública*. v.44, n.2, p.344-52, 2010.
40. Lourenço PR. Segundo tumor primário, radioinduzido, em pacientes com neoplasia de próstata, após radioterapia [internet]. São Paulo: UNESP, 2014 [acesso em 28 jun. 2015]. Disponível em: <http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/110670/000789910.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
41. Calado BN, Maron PEG, Vedocato BC, Barrese TZ *et al.* Carcinoma de células pequenas de bexiga. *Einstein* [inter-

- net]. 2014 [acesso em 28 jun. 2015]. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/eins/2014nahead/pt\\_1679-4508-eins-12-3-1679-45082014RC2975.pdf](http://www.scielo.br/pdf/eins/2014nahead/pt_1679-4508-eins-12-3-1679-45082014RC2975.pdf).
42. Bezerra TS, Rett MT, Mendonça ACR, Santos DE *et al.* Hipoestesia, dor e incapacidade no membro superior após radioterapia adjuvante no tratamento para câncer de mama. *Revista Dor*. v.13, n.4, p.320-6, 2012.
43. Silva ECS, Silva JM, Silva LF, Batista RF *et al.* Câncer de mama e qualidade de vida durante o tratamento radioterápico. *Ciências Biológicas e Saúde*. v.1, n.3, p.85-93, 2014.
44. Santos DE, Rett MT, Mendonça ACR, Bezerra TS *et al.* Efeito da radioterapia na função pulmonar e na fadiga de mulheres em tratamento para o câncer de mama. *Fisioterapia e pesquisa*. v.20, n.1, p.50-5, 2013.

---

## ASPECTO CLÍNICO DA MUCOSITE ORAL

---

William Alves Melo Júnior  
José Renato Oliveira Silva

---

Como mencionado no capítulo anterior, a mucosite oral (MO) é uma complicação comum e um problema clinicamente significativo para muitos tipos de câncer. É resultante de toxicidade e um dos efeitos colaterais mais comuns da radioterapia em região de cabeça e pescoço e da quimioterapia, no tratamento oncológico e para o transplante de células tronco hematopoiéticas.<sup>1,2</sup>

Ao exame físico, a MO é caracterizada por eritema, inchaço, ulceração das membranas mucosas e sangramento. Mucosites graves podem ter consequências negativas substanciais de ambos os desfechos clínicos (fadiga, interrupções ou

reduções da dose terapêutica, complicações com risco de morte e redução da qualidade de vida) e utilização de recursos (tratamento da mucosite e suas complicações, hospitalização e atendimentos de emergência, recursos humanos).<sup>1</sup>

Este capítulo irá falar sobre os aspectos clínicos da mucosite oral, compreendendo as suas características clínicas, histopatológicas, classificações, causas, fatores de risco e impacto econômico.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O termo mucosite oral foi mencionado pela primeira vez em 1980, sendo descrito como uma complicação oral decorrente de terapia antineoplásica, resultando em uma reação inflamatória da mucosa oral, extremamente dolorosa e debilitante.<sup>3</sup> É considerada atualmente a complicação não hematológica mais severa da terapia anticancerígena, afetando 40-80% dos pacientes submetidos à quimioterapia e quase todos aqueles submetidos à radioterapia da cabeça e pescoço.<sup>4</sup> A mucosite é uma reação inflamatória que pode afetar toda a mucosa gastrointestinal, com alta prevalência na região da orofaringe.<sup>5</sup>

Do ponto de vista clínico, é difícil, se não impossível, distinguir a mucosite infectada da não infectada. Quase sempre, uma combinação desses dois tipos de alteração ocorre, resultando na diminuição da espessura da mucosa, formação de pseudomembranas, vermelhidão e ulceração.<sup>6,7</sup>

FIGURA 01 - GRADAÇÃO DE MUCOSITE ORAL (OMS). A: MO GRAU I; B: MO GRAU II; C: MO GRAU III E D: MO GRAU IV



Fonte: Arquivo Melo Júnior. W.A.

As lesões orais levam a uma diminuição considerável da qualidade de vida desses pacientes, devido à disfagia (dificuldade de alimentação) com alimentos sólidos e líquidos, disartria (coordenação pobre dos músculos da fala) e odinofagia (sensação de dor ou queimação ao engolir); além disso, as lesões podem representar uma porta de entrada para infecções oportunistas.<sup>8</sup> Os sintomas podem variar de queimação oral a dor severa, sangramento espontâneo que interrompe a alimentação de rotina, o que pode, eventualmente, levar à caquexia e nutrição enteral via sonda nasogástrica.<sup>9</sup>

A manifestação clínica mais precoce na mucosa é o desenvolvimento de uma coloração esbranquiçada pela ausência de descamação suficiente da ceratina. Isso logo é seguido pela perda dessa camada e por sua substituição pela mucosa atrófica, a qual é edemaciada, eritematosa e friável. Subsequentemente, áreas de ulceração se desenvolvem com a formação de uma membrana superficial fibrinopurulenta amarelada e removível. Dor, ardência e desconforto são sintomas que podem se acentuar durante a alimentação ou a higiene bucal.<sup>10</sup> O aumento da severidade da MO pode ocasionar febre, risco de infecção, necessidade de nutrição parenteral total, uso de analgésicos intravenosos e mortalidade nos 100 primeiros dias.<sup>11</sup>

Do ponto de vista histopatológico, as lesões eritematosas de mucosa oral são caracterizadas por atrofia, que é associada a uma reação inflamatória na lâmina própria. Com a persistência do agente desencadeante – por exemplo, a ação secundária da quimioterapia ou radioterapia – a ulceração ocorre em pontos isolados que acabam por convergir de forma mais profunda para lesões maiores.<sup>12</sup>

O diagnóstico de mucosite é definido a partir das características clínicas. Com exames complementares, os estudos podem ser feitos a partir de amostras das lesões: quando há superinfecção devido a cândida, herpes vírus simples ou bactérias, é suspeito. Além disso, um exame de sangue pode revelar-se útil, pois neutropenia, trombocitopenia e desidratação são frequentemente associadas ao seu desenvolvimento. O diagnóstico diferencial inclui infecções orofaríngeas virais, bacterianas e fúngicas, além de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro.<sup>13</sup>

Alguns pacientes podem apresentar correlação entre lesões de MO e colonização fúngica por *Cândida*. Isso contribui para um diagnóstico precoce dessas infecções, por meio de um exame simples como a citologia esfoliativa, que resulta na indicação de tratamento mais apropriado para esses casos, amenizando, principalmente, os casos de mucosite resistente, culminando numa melhora na qualidade de vida dos pacientes afetados, e conseguindo, dessa forma, um melhor prognóstico e sucesso clínico.<sup>14</sup>

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM CRIANÇAS DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER

Mucosite foi a manifestação oral mais comum no estudo realizado por Subramaniam e colaboradores, afetando 20,6% dos pacientes portadores de leucemia. Entre as crianças que não estavam em tratamento, apenas 3,4% apresentaram mucosite.<sup>15</sup> Para a maioria dos pesquisadores, a MO é causada pelo tratamento quimioterápico e ocorre devido a um dinâmico processo, resultando na destruição das células basais. Afirmação semelhante é feita por Sonis, que mencionava que danos ao tecido conjuntivo também eram causados pelo contato direto com os agentes antineoplásicos.<sup>16</sup> Em outros estudos, a mucosite não foi a doença mais frequente, entretanto afetou aproximadamente 38,7% das crianças.<sup>17,18</sup>

Quanto mais jovem o paciente, maior a possibilidade de a quimioterapia acometer a cavidade bucal.<sup>19,3</sup> Enquanto cerca de 40% de todos os pacientes submetidos à quimioterapia apresentam efeitos colaterais na boca, este número eleva-se

para mais de 90% em crianças com menos de 12 anos de idade. Parece provável que o índice mitótico elevado das células da mucosa bucal, neste grupo etário, seja um fator adjuvante. Entretanto, apesar de sua alta prevalência, poucos estudos têm sido publicados relatando a redução da incidência e severidade da MO em crianças.<sup>20,21</sup>

Lesões mais graves da mucosa oral em crianças foram observadas após o primeiro mês de tratamento quimioterápico. As feridas e úlceras difíceis de curar estavam relacionadas a parâmetros sanguíneos, porém o reparo foi mais rápido quando os parâmetros morfológicos do sangue foram melhorados. As lesões de mucosite eram dependentes do nível de neutropenia e mais persistentes em crianças com aplasia de medula óssea (até três semanas), e crianças neutropênicas também apresentaram complicações fúngicas na mucosa oral<sup>22</sup>.

Até 80% das crianças em tratamento quimioterápico irão experimentar algum grau de mucosite, embora a incidência de mucosite oral difira de acordo com o tipo de câncer e tratamento.<sup>20</sup>

Problemas do tipo MO em crianças com leucemia estão relacionados a uma grande extensão de um nível reduzido de S-IgA, mieloperoxidase, peroxidase salivar e a quase metade do total de proteínas na saliva em comparação com os pacientes com leucemia aguda sem sintomas de MO.<sup>23</sup> Pacientes com aplasia ou neutropenia são particularmente expostos a perigosas complicações fúngicas.<sup>24,25</sup>

Estudo realizado indicou uma correlação entre o desenvolvimento da mucosite oral na sequência de um intenso tratamento citostático, com aumento alcalino em pH de saliva em crianças com leucemia.<sup>26</sup>

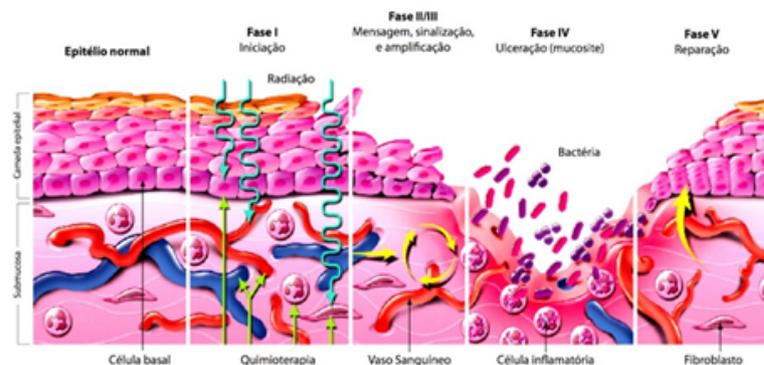
## CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

A história natural da MO foi concebida a partir de um modelo para explicar sua patogênese, proposto por Sonis e aceito pela Organização Mundial da Saúde. Nesse modelo, é observada uma sequência de eventos biológicos interdependentes, classificando-os em cinco fases: iniciação, geração de mensagem, amplificação do sinal, ulceração e cicatrização.<sup>26</sup>

Tal modelo pode servir como um novo paradigma para aumentar a nossa compreensão da patogênese das mucosites e para desenvolver agentes direcionados contra os órgãos dessas vias em desenvolvimento.<sup>27</sup>

Cada fase sequencial, apresentada na Figura 01, representa as ações de citocinas e os fatores de crescimento associados ao efeito de agentes quimioterápicos sobre o epitélio, a flora bacteriana oral e o estado geral do paciente.<sup>27,28</sup>

FIGURA 02 - FASES DA PATOGÊNESE NA MUCOSITE ORAL



Fonte: Adaptado de Sonis (2004).<sup>27</sup>

- (1) Fase I - Iniciação: envolve danos diretos ao DNA e outros componentes celulares que ocorrem imediatamente após a exposição à radiação ou quimioterapia.<sup>27</sup> Este dano inicial dá origem a uma cascata de eventos biológicos. Muitos desses eventos são mediados através da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), radicais livres que podem causar quebras no DNA do epitélio, bem como de células da submucosa, causando morte rápida a uma proporção relativamente pequena de células. Espécies reativas de oxigênio têm um longo alcance e amplo impacto nessa cascata de outros eventos biológicos subsequentes.<sup>27</sup>
- (2) Fase II - Geração de resposta: nesta fase, fatores de transcrição são ativados e afetam um número de genes que controlam a síntese proteica e a sinalização celular. Dos vários fatores de transcrição envolvidos, um dos mais importantes é o fator nuclear kappa B (NF-κB). Antes de ser ativado, o NF-κB está adormecido no citoplasma; uma vez ativado, ele se move para o núcleo, onde esta molécula reguladora controla cerca de 200 genes envolvidos com mucosite, incluindo os que codificam citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão celular. O aumento da síntese de citocinas interleucinas (IL)-1-β e a IL-6 também pode ser visto na mucosa. Outras enzimas, ativadas pela radiação, quimioterapia, e as espécies reativas de oxigênio incluem síntese de ceramida e esfingomielina, que pode aumentar a taxa de apoptose de células endoteliais, submucosas e fibroblastos.<sup>29</sup> Em conjunto, esses fatores de transcrição e outras substâncias servem para provocar uma variedade de proces-

so destrutivos que pode ser letal para as células epiteliais e fibroblastos circundantes. A destruição do fibroblasto está associada à geração de fibronectina, à produção de metaloproteinases e apoptose adicional. Todas essas mudanças ocorrem rapidamente e em tecido que, clinicamente, parece normal.<sup>3,27</sup>

- (3) Fase III - Amplificação do sinal: a terceira fase é composta por ciclos de retroalimentação que aumentam ainda mais o número e o nível de sinais de ativação. As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), que são secretadas após os danos da radiação ou quimioterapia, não só diretamente resultam em lesão do tecido, mas também aumentam a atividade de outros fatores, tais como sinalização NF-κB e proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). O resultado líquido é um ciclo contínuo de amplificação de lesão, que persiste após a agressão inicial de radioterapia ou quimioterapia. O interessante é que, apesar de todas essas alterações celulares que ocorrem durante os estágios iniciais da mucosite, alguns sintomas não são aparentes.<sup>3,27</sup>
- (4) Fase IV - Ulceração: é considerada como o período mais significativamente sintomático. Nesta fase, a destruição superficial do epitélio, com a exposição da lâmina própria, leva à dissolução da barreira protetora entre o meio interno e externo e as terminações nervosas estão expostas, levando à dor severa. A colonização da superfície ulcerada pela microbiota oral resulta na liberação de toxinas nos tecidos, com subsequente liberação de outras citocinas que causam

mais dano tecidual e levam a uma diminuição no número de neutrófilos. As bactérias podem também invadir a lâmina própria e penetrar nas paredes vasculares, o que leva à bacteremia e sepse. Esta fase é associada com a deterioração da saúde do paciente, além de um aumento nos custos com os cuidados prestados.<sup>4</sup>

- (5) Fase V - Cura: praticamente, todas as úlceras induzidas por quimioterapia e a grande maioria das úlceras por radiação induzida cicatrizam espontaneamente, embora este processo seja também biologicamente dinâmico. Os sinais da matriz extracelular, que ainda não foram plenamente caracterizados, células epiteliais adjacentes, vão direto migrar, proliferar e se diferenciar. As células epiteliais migram abaixo da pseudomembrana superficial para formar uma superfície de ferida intacta. Este evento é seguido por proliferação continuada até que a espessura da mucosa volte ao normal. No entanto, as células e os tecidos da mucosa subjacentes não reverterem ao seu estado normal original, assim prestando-se a lesões futuras e uma diferença na resposta a outros desafios que não podem ser de outra forma esperada.<sup>27</sup>

## HISTOLOGIA

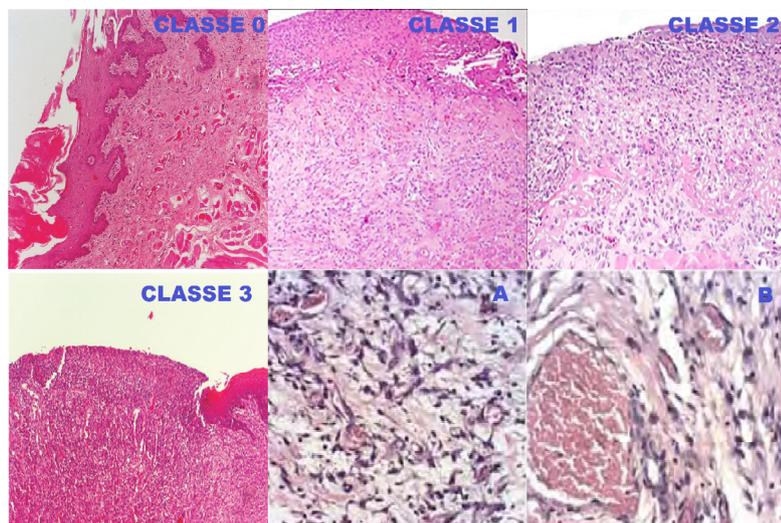
Inicialmente se observa uma vasodilatação dos vasos sanguíneos no tecido conjuntivo com um infiltrado inflamatório de células mononucleares, principalmente neutrófilos e acantose no tecido epitelial. Depois há um aumento no pro-

cesso inflamatório com a presença de um intenso infiltrado inflamatório com células polimorfonucleares e granulócitos, e hiperemia dos vasos sanguíneos, edema e ruptura do tecido epitelial com exposição do tecido conjuntivo subjacente (úlceras) e formação de tampão amorfo de células mortas, sangue e fibrina, que progride para um aumento na extensão de úlceras e abscessos, além da hiperemia grave, edemas, hemorragias, infiltrado inflamatório intenso, formado principalmente de células polimorfonucleares. E, finalmente, se inicia o processo de cicatrização com a reepitelização e normalização dos tecidos.<sup>30-32</sup>

A mucosite oral pode ser classificada em quatro classes, levando em conta o seu aspecto histológico, apresentado na Figura 02, e que seguem a sua evolução fisiológica, sendo elas:<sup>33</sup>

- Classe 0: epitélio normal e tecido conjuntivo sem vasodilatação; ausente ou leve infiltrado inflamatória; ausência de sangramento, úlceras e abscessos;
- Classe 1: hiperemia vascular leve; áreas de reepitelização; infiltrado inflamatório leve com uma prevalência de células mononucleares; nenhuma área hemorrágica, ulcerações ou abscessos;
- Classe 2: vermelhidão vascular moderada; áreas de degeneração epitelial; infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos; áreas hemorrágicas, edema e ulcerações ocasionais; ausência de abscessos;
- Classe 3: hiperemia grave e vasodilatação vascular; infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos; áreas hemorrágicas, edema, ulcerações e abscessos extensos.

FIGURA 03 – CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DA MUCOSITE ORAL



Fonte: Adaptado de Aras *et al* (2013); Ferrari (2009); Cuba (2015).<sup>30,31,34</sup>

## CLASSIFICAÇÃO DA MUCOSITE ORAL

A severidade da MO é comumente avaliada pela Escala de Toxicidade Oral, escala proposta pela Organização Mundial da Saúde, um instrumento simples e fácil de usar, adequado para o uso diário na prática clínica. Essa escala combina medidas subjetivas e objetivas da mucosite oral, na qual estão preconizados critérios, como presença de eritema e ulceração, dor local e capacidade de deglutição. Quando uma pontuação 0 (zero) é encontrada na escala, significa ausência de anormalidade detectada; a presença de eritema sem tratamento necessário caracteriza uma pontuação 1 (um); pontuação 2 (dois) é assinalada quando há quadro doloroso sem necessidade de

analgésicos, com dificuldade na alimentação; no caso de pontuação 3 (três), há presença de ulceração dolorosa exigindo o uso de analgésicos e impossibilitando a alimentação; por fim, caracteriza-se como um grau IV a presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral.<sup>35</sup>

Outra forma possível de realizar a avaliação da MO é pelos critérios de toxicidade preconizados pelo National Cancer Institute (NCI), que possui as classificações *Common Toxicity Criteria* (CTC) 2.0, *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) 3.0 e a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) 4.0. O NCI formulou os Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) versão 3.0, que são um conjunto de critérios para a classificação padronizada dos efeitos adversos de medicamentos utilizados na oncoterapia. Esses critérios estabelecem grau 0 (zero) na ausência de MO; grau I (um) quando há úlceras indolores, eritema ou dor leve na ausência de úlceras; grau II na presença de eritema doloroso, edema ou úlceras, mas alimentar-se ou deglutir é possível; grau III (três) na presença de eritema doloroso, edema ou úlceras com necessidade de nutrição parenteral; grau IV (quatro) quando há ulceração grave ou necessidade de nutrição parenteral ou entubação profilática; e grau V (cinco) em caso de morte relacionada à toxicidade.<sup>11</sup> Ela inclui duas escalas separadas no intuito de fazer avaliações subjetivas (funcional/sintomática) e objetivas (exame clínico) para mucosite.<sup>9</sup>

A Escala de Avaliação da Mucosite Oral (OMAS) foi desenvolvida e testada para fins de aplicações de investigação por um painel de especialistas, incluindo enfermeiros, higie-

nistas dentais, médicos, dentistas, estatísticos e representantes das indústrias farmacêuticas e de biotecnologia. A OMAS é uma escala objetiva, adequada para pesquisa e propõe medir eritema e percepções individuais. A dor associada a MO é assumida em decorrência de ulcerações visíveis e, de tal perspectiva, pode fazer sentido usar a superfície da ulceração como um indicativo para a dor. No entanto, a relação entre o tamanho e/ou extensão das lesões orais e a dor não é simples e, a esse propósito, outros mecanismos de dor experimentada pelos pacientes com MO, incluindo mecanismos neurobiológicos, não podem ser descartados.<sup>36,37</sup>

Existe um corpo de evidências recém-emergentes sugerindo que as avaliações da MO devem incluir um instrumento padronizado ou uma combinação de instrumentos que medem tanto o nível físico e os fatores funcionais, bem como a percepção do paciente.<sup>43</sup> Quase todos os pacientes com câncer bucal tratados com quimio-radioterapia desenvolvem profundas e dolorosas feridas características desse estado, por isso o interesse por essas complicações aumentou vertiginosamente.<sup>45</sup> Essa escala foi validada em um estudo multicêntrico, com alta reprodutibilidade interobservada, e apresenta forte objetivo de correlacionar as pontuações de mucosite com os sintomas dos pacientes.<sup>11,38</sup>

Entre outras escalas utilizadas para a classificação da gravidade da MO, pode-se destacar a do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), que também avalia, de forma geral, a toxicidade oral derivada do tratamento oncológico utilizado.<sup>11</sup>

O Índice de Mucosite Oral (IMO) corresponde a outro instrumento utilizado na classificação da MO.<sup>39</sup> Em 1996, Tardieu e colaboradores elaboraram a Escala Quantitativa de Mucosite Oral (TCTH), utilizada por alguns estudos para graduar a MO.<sup>40</sup> O *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) criou critérios de toxicidade comuns, que são também utilizados em estudos oncológicos para documentar a gravidade da mucosite oral.<sup>41,42</sup>

Entre as diversas escalas desenvolvidas para classificação da mucosite, a análise de 400 trabalhos mostrou que 43% dos estudos utilizam a escala do *National Cancer Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC), 38% utilizam Organização Mundial da Saúde (OMS), 10% dos estudos empregam escalas específicas e 5% usam escalas de grupos colaboradores, tal como a escala usada pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e pela *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).<sup>3</sup> Amplos recursos têm sido utilizados para encontrar ferramentas significativas que podem ser usadas para avaliação precisa da extensão e gravidade da MO e/ou o peso da MO para os pacientes.<sup>36,37</sup>

Entre os métodos utilizados para avaliar o grau de mucosite na prática clínica, é importante ressaltar que a adequada avaliação da mucosa se faz necessária antes de iniciar a radioterapia e a quimioterapia em cabeça e pescoço, bem como durante o tratamento. Um bom método de avaliação deve considerar o relato do paciente, seu estado físico e nutricional e uma detalhada inspeção da cavidade oral.<sup>43,3</sup>

Na Tabela 01, apresentamos uma comparação de escalas simples que se baseiam na combinação de variáveis.

TABELA 01 - COMPARAÇÃO DE ESCALAS QUE SE BASEIAM NA COMBINAÇÃO DE VARIÁVEIS.

CLASSIFICAÇÃO	GRAU 0 (NENHUM)	GRAU I (LEVE)	GRAU II (MODERADA)	GRAU III (GRAVE)	GRAU IV (RISCO DE VIDA)	GRAU V (MORTE)
NCI-CTC 2.0 Mucosite associada a Quimioterapia	Nenhuma alteração	Úlceras indolores, eritema ou dor leve na ausência de lesões	Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas deglutição possível	Eritema doloroso, edema, ou úlceras, mas requer hidratação intravenosa	Úlceração grave ou que exija suporte nutricional parentérico ou entérico ou intubação profilática	Morte relacionada à toxicidade
NCI-CTC 2.0 Mucosite associada a transplante de células-tronco hematopoiéticas	Nenhuma alteração	Úlceras indolores, eritema ou dor leve na ausência de lesões	Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas deglutição possível	Eritema doloroso, edema ou úlceras que impedem a deglutição ou requerendo hidratação ou apoio nutricional parentérica (ou enteral)	Úlceração grave, necessitando de intubação profilática ou resultando em pneumonia aspirativa (já foi documentado)	Morte relacionada à toxicidade
NCI-CTC 2.0 Mucosite associada a quimioterapia	Nenhuma alteração	Eritema na mucosa	Reação irregular formação de pseudomembranosa (manchas em geral > 1,5 cm e não adjacentes)	Reação pseudomembranas (manchas adjacentes geralmente > 1,5 cm)	Úlceração e sangramento ocasional não induzida pelo menor trauma ou abrasão	Morte relacionada à toxicidade
NCI-CTCAE 3.0 Exame clínico	Nenhuma alteração	Eritema na mucosa	Úlcerações desiguais ou pseudomembranas	Úlcerações ou pseudomembranas confluentes; sangramento ao mínimo toque	Necrose dos tecidos; sangramento espontâneo significativo; possíveis consequências fatais	Morte
NCI-CTCAE 3.0 Funcional e sintomatologia	Nenhuma alteração	Sintomas mínimos, dieta normal	Sintomática, mas pode comer e engolir; dieta modificada	Sintomática, incapaz de se alimentar ou se hidratar via oral adequadamente	Sintomas associados com possíveis consequências fatais	Morte
NCI-CTCAE 4.0	Nenhuma alteração	A mucosite oral assintomática ou ligeiros sintomas; dieta normal	Dor moderada, não interferindo na ingestão oral; dieta modificada indicado	Dor forte, interferindo na ingestão oral	Com risco de vida, intervenção urgente indicada	Morte
OMS	Nenhuma alteração	Dor oral, eritema	Eritema oral, úlceras, alimenta-se por dieta sólida	Úlceras orais alimenta-se unicamente por dieta líquida	Alimentação oral impossível	—
RTOG	Nenhuma alteração	Pode apresentar dor leve, analgésico não requerido	Mucosite desigual que pode produzir uma descarga inflamatória serossanguínea ou pode sentir dor moderada, exigindo analgesia	Confluência fibrinosa da mucosite, podendo incluir dor intensa que exige narcóticos	Úlceração, hemorragia ou necrose	—

Fonte: adaptado de Sonis *et al.* (2003); EPSTEIN *et al.* (2012).<sup>3,44</sup>

## CAUSAS E FATORES DE RISCO

O mecanismo pelo qual ocorre a MO se baseia no fato de que a mucosa oral apresenta alta atividade mitótica e alto

*turnover* celular. Devido ao alto grau de descamação celular, há necessidade contínua de multiplicação celular para recobrir a mucosa oral. Tecidos com alta atividade mitótica respondem rapidamente à radiação, uma vez que as fases mais sensíveis do ciclo celular são G2 e mitose.<sup>3</sup> A natureza radiobiológica ou tóxica dos protocolos radioterápicos em oncologia origina lesões da mucosa oral, causa danos às glândulas salivares, resultando na redução no fluxo, e alterações na composição da saliva e do seu pH, que são seguidas de mudanças na microflora bucal, elevando o desenvolvimento da infecção.<sup>45</sup>

O mesmo ocorre com os quimioterápicos, que são drogas que interferem no processo de proliferação e divisão celular. O fato de as membranas mucosas sofrerem constante renovação as torna extremamente sensíveis à ação desses quimioterápicos.<sup>46</sup>

Entre as drogas mais associadas às manifestações orais, encontram-se teniposide, paclitaxel, metotrexato, idarrubicina, epirrubicina, doxorubicina, cisplatina e citarabina, que estão associadas a mucosite, xerostomia, sangramento gengival e outras patologias da cavidade oral.<sup>18</sup> Metotrexato, bleomicina, doxorubicina, cisplatina, vimblastina e vincristina são drogas que produzem toxicidade direta de alguns de seus antimetabólicos; e outros agentes sintéticos como hidroxureia e hidrócloridrato de procarbazona levam a degeneração glandular, alterações no colágeno e displasia epitelial.<sup>47,48</sup> Dificuldade para cicatrização foi observada após infusão com metotrexato.<sup>22</sup>

Vários fatores afetam o curso clínico da mucosite. Em MO induzida por quimioterapia, as lesões são geralmente limitadas a superfícies não queratinizadas (língua lateral e ventral, bucal mucosa e palato mole).<sup>49</sup> Úlceras surgem tipicamente

dentro de duas semanas após o início da quimioterapia. Agentes selecionados, tais como antimetabólitos e agentes alquilantes, podem causar maior incidência e severidade da MO.<sup>50</sup> Já na mucosite oral induzida por radiação, as lesões são limitadas aos tecidos no campo de radiação, com tecidos não queratinizados afetados mais frequentemente. Dosagens de radiação em torno de 50 a 70 Gy são consideradas de risco para o desenvolvimento de MO, mas também podem aparecer em dosagens menores. O curso clínico da MO pode ser, por vezes, complicado por infecções locais, particularmente em pacientes imunossuprimidos. Infecções virais, tais como herpes, vírus simplex (HSV) e infecções fúngicas como a candidíase, por vezes, podem ser sobrepostas na mucosite oral.<sup>9,51</sup>

A imunossupressão induzida por quimioterapia, durante o período de condicionamento antes do transplante de medula óssea, altera secundariamente a capacidade de responder a estímulos antigênicos. A gravidade da mucosite nesses pacientes pode estar relacionada ao grau de imunossupressão.<sup>52</sup>

A mucosite ocorre em cerca de 40% dos pacientes após doses-padrão da quimioterapia e em muitos dos que receberam alta dose de quimioterapia, ou quimioterapia combinada com radioterapia, para câncer de cabeça e pescoço. As lesões típicas da MO curam dentro de aproximadamente 2-4 semanas após a última dose de quimioterapia estomatotóxica ou terapia de radiação. Em pacientes imunodeprimidos, como os submetidos a transplante de células hematopoiéticas, a resolução da MO coincide com estimulador de recuperação; no entanto, essa relação temporal pode ou não ser causal.<sup>9</sup>

Uma verdadeira avaliação quantitativa do impacto da mucosite é mais bem entendida quando a sua frequência é avaliada entre pacientes que recebem padrão cíclico, terapia mieloablativa para tumores sólidos comuns, tais como câncer de mama, pulmão e tumores do cólon e sarcomas. Um estudo recente relatou que, entre essa suposta população de baixo risco, a toxicidade da mucosa ocorreu durante 37% de 1236 ciclos de quimioterapia.<sup>53</sup> Não é de admirar que esquemas que empregam modalidade combinada quimio-radioterapia resultem em níveis mais altos de mucosite em relação à quimioterapia sozinha.

Em pacientes submetidos à irradiação total do corpo e/ou à alta dose de quimioterapia mieloablativa para transplante de células-tronco hematopoiéticas, a mucosite ocorre com uma frequência de 50% a 100%.<sup>54</sup>

Uma revisão da literatura revelou que a incidência de mucosite foi maior para aqueles que foram tratados com terapia de radiação com fracionamento alternado, seguido pelos tratados com radiação convencional e quimioradioterapia. Foi observado também que a taxa de hospitalização devido à mucosite severa foi de 16% para pacientes tratados com radioterapia isolada, 32% para aqueles com terapia de radiação com fracionamento alternado, e 50% para os doentes tratados com radioquimioterapia.<sup>55</sup>

Na quimioterapia, a mucotoxicidade pode ser administrada durante um único período, distribuída ao longo de não mais do que alguns dias.<sup>27</sup> Em contraste, a mucotoxicidade da radioterapia é administrada em múltiplas pequenas frações ao longo de um período de semanas. Assim, a lesão da mucosa in-

duzida por quimioterapia tende a ser aguda, desenvolve-se dentro de uma semana de administração de medicamentos e atinge o pico no espaço de duas semanas. Enquanto a mucosite induzida por radiação tem um curso mais crônico, começando tipicamente em doses cumulativas de cerca de 15 Gy e tornando-se plena em 30 Gy.<sup>27,56</sup> A incidência e a intensidade de lesão da mucosa sugerem uma complexidade em que a resposta de tecido contradiz a ideia de a mucosite ser um fenômeno “tudo ou nada”.<sup>26</sup>

A MO induzida por quimioterapia ocorre por dois mecanismos distintos: a toxicidade direta da quimioterapia sobre a mucosa e a mielossupressão gerada pelo tratamento. Sua patogênese está ligada à renovação celular diminuída nas camadas basais do epitélio, que se torna incapaz de repor satisfatoriamente as células descamadas. Células da orofaringe, dos epitélios bucal e intestinal, bem como da medula óssea, dividem-se rapidamente e são mais sensíveis aos efeitos da terapia antineoplásica.<sup>16,21</sup>

Essa interferência na manutenção da espessura epitelial da mucosa bucal resulta em inflamação, atrofia e ulceração localizada ou difusa. Paralelamente, a QT altera, também, a flora microbiana da cavidade bucal, a quantidade e a composição da saliva, e a maturação epitelial.<sup>57,21</sup>

Os riscos para mucosite oral incluem fatores relacionados com o paciente e o tratamento.<sup>50</sup> Os fatores de risco centrados no paciente incluem a má nutrição, o tipo de câncer (câncer hematológicos representam maior risco de que tumores sólidos), pacientes com menos de 20 anos, pacientes idosos, saúde oral deficiente (doença periodontal preexistente, por exemplo), neutropenia, má higiene oral, fatores genéticos, comprometimento da função salivar e uso de álcool e tabaco.<sup>58,28</sup> Os fatores

de risco relacionados ao tratamento antineoplásico são: o tipo agente quimioterápico utilizado; a dose do quimioterápico ou da radiação; a terapia concomitante; a radioterapia envolvendo a cabeça e pescoço.<sup>28</sup> Pacientes com diabetes também parecem ter uma maior possibilidade de desenvolver mucosite oral grave, recomenda-se, então, uma atenção maior a esses pacientes durante o tratamento, com orientação e cuidados específicos, tais como controle da glicemia e da medicação.<sup>59</sup> A incidência geral da mucosite pode ser variável, dependendo do diagnóstico, da idade do paciente, da condição prévia da cavidade oral, bem como do tipo, da dose e da frequência de administração de medicamentos farmacológicos.<sup>22</sup>

## IMPACTO ECONÔMICO

A MO pode ter consequências clínicas e econômicas significativas. A incidência de mucosite varia com o esquema de quimioterapia e radioterapia, sendo que os regimes de tratamento variam ao longo do tempo e entre os centros de tratamentos oncológicos.<sup>1,53</sup>

Ela está associada com dor intensa, que requer analgésicos opioides e, muitas vezes, resulta na perda de funções críticas, como a fala e a deglutição. A dificuldade em engolir pode levar a desidratação, perda de peso e necessidade de apoio nutricional, como reposição de fluidos, dietas líquidas e nutrição parenteral total. Além disso, os pacientes com mucosite oral possuem maior risco de infecção, por isso a terapia e a profilaxia antibiótica também são significativamente mais comuns entre

pacientes com mucosite. Reduções da dose não programadas ou a interrupção do tratamento devido à mucosite severa podem potencialmente comprometer a eficácia da terapia e resultar em diminuição da qualidade de vida.<sup>1,53</sup>

Os custos do tratamento para pacientes com mucosite são substancialmente mais elevados devido ao aumento das taxas de internação, ao uso de opioides e antibióticos, e a uma maior necessidade de fluidos e suporte nutricional. Os custos geralmente aumentam em função da gravidade da mucosite. Os tratamentos eficazes para prevenir ou reduzir a incidência e a gravidade da mucosite são necessários para diminuir a perda de função, minimizar os sintomas e diminuir os custos de tratamento.<sup>1</sup>

Estudos indicam que a mucosite provoca aumentos estatisticamente significativos nos custos médicos diretos, com média de aproximadamente 3,000 US\$,  $\pm$  1.000 US\$ por episódio de tratamento, sendo a hospitalização a maior contribuinte. O impacto econômico devido ao aumento da utilização de recursos de saúde é substancial. Infelizmente, as consequências clínicas e econômicas da mucosite raramente são quantificadas em ensaios clínicos. Assim, a relação real da mucosite para esses efeitos adversos nem sempre é clara.<sup>1</sup>

Em um modelo em que 100 pacientes são submetidos a um transplante de medula óssea para o tratamento de uma malignidade hematológica, provavelmente 45 pacientes irão desenvolver mucosite, dos quais 11 poderão desenvolver bacteremia. Com o tratamento preventivo dos casos de bacteremia, relacionados com mucosite oral, o tempo de internação seria reduzido em cerca de 11 dias por paciente, levando em

conta que o custo de um dia de internação fosse algo em torno de 4,500 US\$, o que resultaria numa economia financeira de 544.500 US\$ para os 45 pacientes. Prevenir mucosite oral resultaria numa redução de cerca 5 dias de internação em 45 pacientes, o que levaria a uma economia de 1.012.500 US\$ para 100 pacientes, considerando que o gasto com um dia de internação fosse de 4.500 US\$.<sup>60</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mucosite oral é uma das complicações mais frequentes causadas pelo efeito citotóxico da radioterapia em região de cabeça e pescoço, e da quimioterapia no tratamento oncológico e para o transplante de células-tronco hematopoiéticas. Essa complicação clínica pode promover um impacto muito grande na saúde geral do paciente, tanto pela sua morbidade quanto pelo seu impacto na qualidade de vida, podendo até mesmo levar o paciente a óbito. Ela também pode elevar consideravelmente o custo final do tratamento.

Observa-se que já existe uma boa compreensão de suas particularidades clínicas, biológicas, fisiológicas e histológicas, mas ainda se tem muito a descobrir sobre essa patologia, para, de certa forma, chegar a um protocolo de tratamento mais eficaz, pois existem vários tipos de tratamentos para a mucosite oral, mas ainda não existe uma concordância entre eles. Isso levaria a um melhor prognóstico para os pacientes que se submetem a terapias antineoplásicas, tanto na sua qualidade de vida quanto na sua evolução clínica frente ao tratamento.

Também não existe um consenso único com relação à classificação da mucosite oral. Existem diversas classificações para a mucosite oral, sendo necessária a criação de uma escala universal que abrangesse todos seus aspectos, o que facilitaria o seu diagnóstico e tratamento.

Este capítulo objetivou, de forma didática, elucidar de uma forma geral os aspectos clínicos da mucosite oral, voltado para os profissionais da área da saúde que convivem com essa patologia e buscam um melhor esclarecimento sobre essa complicação clínica.

## REFERÊNCIAS

1. Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *The Journal of Supportive Oncology*. v. 5, n.9, p. 13-21, 2007.
2. Santos PSS *et al.* Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *Revista Gaúcha de Odontologia*. v. 57, n.3 ,p.339-344, 2009.
3. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. v.100, n.9, p.1995-2025, 2004.
4. Campos MI, Campos CN, Aarestrup FM, Aarestrup BJ. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. **Mol Clin Oncol**. v.2, n.3, p.337-340, 2014.
5. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME *et al.* Predictors of oral mucositis in patients receivinghema-to-poietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. **J Clin Oncol**. v.22, p.1268-75, 2004.
6. Raj SV *et al.* Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. v.17, n. 11, p. 1371-1384, 2013.
7. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, Koning BDE *et al.* Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer*. v.8, p.366-71, 2000.
8. Barber C, Powell R, Ellis A, Ewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs. Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. v.15, p.427-440, 2007.
9. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. v. 52, p.61- 77, 2008.
10. Sasada IN, Vergara MC, Gregiani LJ. Oral mucositis in children with cancer – literature review. *RFO*. v. 18, n 3, p.345-350, 2013.
11. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB *et al.* Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Mucositis Study Group Cancer*. v.85, n.10, p.2103-2113, 1999.

12. Peterson DE, D'Ambrosio JA. Nonsurgical management of head and neck cancer patients. *Dent Clin North Am.* v. 38, p. 425-445, 1944.
13. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis. *Rev Med Chil.* v.139,p.373-81, 2011.
14. Simões CA, Castro JFL, Cazal C. Candida oral como fator agravante da mucosite radioinduzida. *Revista Brasileira de Cancerologia.* v.57, n.1, p.23-29, 2011.
15. Subramaniam P, Babu KL, Nagarathna J. Oral manifestations in acute lymphoblastic leukemic children under chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent.* v.32, p.319-24, 2008.
16. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* n. 34, p.39-43, 1999.
17. Torres EP, Ruíz MSR, Alejo GF, Hernández SJF *et al.* Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent.* v.34, p.275-80, 2010.
18. Morais EF, Lira JAS, Macedo RAP, Santos KS, Elias CTV, Arruda-Morais MLS. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol.* v.80, p.78-85, 2014.
19. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, Wright JT, Castleberry RP, Dasanayake AP. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993, 75:41-7.
20. Cheng KK, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer.* 2004, 40:1208-16.
21. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT *et al.* Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* v.73, n.4 , p.562-568, 2007.
22. Pels E. Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. *Wspolczesna Onkol.* v.16, n.1, p.12-15, 2012.
23. Karolweska E, Konopka T, Pupek M, Chybika A *et al.* Antibacterial potential of saliva in children with leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* v. 105, p. 739-44, 2008.
24. Epstein JB, Ransier A, Lunn R, Chin E *et al.* Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrowtransplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* v.81, n.3, p.291-6, 1996.
25. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V *et al.* Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* v.14, n.2. p. 753-62, 2006.
26. Hamerlak Z, Banach J. Wyniki leczenia ciężkich zapaleń jamy ustnej dzieci chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe. *Dent Med Probl.* v. 41, p.687-94, 2004.
27. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs.* v. 20, p.11-15, 2004.

28. Pico JL, Avila Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist*. v.3, p.446-451, 1998.
29. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodieci P, Juan G *et al.* Endothelial Apoptosis as the Primary Lesion Initiating Intestinal Radiation Damage in Mice. *Science*. v. 293, n. 5528, p.293-297, 2001.
30. Ferrari JCL. Utilização do laser de baixa intensidade (LILT) para tratamento da mucosite induzida em hamsters. Comparação clínica e histopatológica entre parâmetros de irradiação. Tese (Doutorado em Odontologia). Araraquara, Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, 2009.
31. Cuba LF. Aplicação tópica de Aloe vera e vitamina E em úlceras induzidas na língua de ratas submetidas à radioterapia: Avaliação clínica e histológica. Dissertação (Mestrado em Odontologia). Porto Alegre, Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2015.
32. Lopez TCC *et al.* Effect of laser phototherapy in the prevention and treatment of chemoinduced mucositis in hamsters. *Brazilian Oral Research*. v. 27, n.4, p. 342-348, 2013.
33. Lima V *et al.* Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. *European Journal of Oral Sciences*. v.13, n.3, p. 210-217, 2005.
34. Aras MH *et al.* Effect of dietary boron on 5-fluorouracil induced oral mucositis in rats. *European Journal of Dentistry*. v. 7, n.3, p. 310-314, 2013.
35. World Health Organization (WHO). Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization, 1979.
36. Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, Tenenbaum H, Wood R. Assessment of Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis Using a Patient-Reported Oral. *PLoS One*. v.9, n.3, p.91733, 2014.
37. Miaskowski C. Biology of mucosal pain. *J Natl Cancer Inst Monogr*. v. 29, p.37-40, 2001.
38. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm M *et al.* Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol*. v.19, n.8, p.2201-5, 2001.
39. Schubert MM, Williams BE, Lloid M, Donaldson G *et al.* Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation: development of an Oral Mucositis Index. *Cancer*. v.69, p.2469-77, 1992.
40. Tardieu C, Cowen D, Thirion X, Fraquin JC. Quantitative scale of oral mucositis associated with autologous bone marrow transplantation. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. p.381-7, 32B, 1996.
41. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of

- mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 may; v.15, p.1453-1461, 2014.
42. Zhao F, Chang VT, Cleelend C, Cleary JF *et al*. Determinants of Pain Severity Changes in Ambulatory Patients With Cancer: An Analysis From Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2Z02. *J Clin Oncol*. 2013; 20132013.50.6071.
  43. Naidu MUR, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK *et al*. Chemotherapy-induced and/or therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*. v.6, n.5, p.423-31, 2004.
  44. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A *et al*. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy. *CA CANCER J CLIN*. v.62, p.400-422, 2012.
  45. Adamietz IA, Rahn R, Bottcher HD, Schafer V *et al*. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Support Care Cancer*. v.6, p.373-7, 1998.
  46. Sawada NO, Nicolussi AC, Okino L, Cardozo FMC *et al*. Quality of life evaluation in cancer patients to submitted to chemotherapy. *MMF Rev Esc Enferm USP*. v.43, n.3, p.578-84, 2009.
  47. Bensadoun RJ, Magné N, Marcy PY, Dermand F. Chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients; new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. v.258, p.481-7, 2007.
  48. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. v.94, p.39-44, 2002.
  49. Lalla RV, Peterson DE. Oral mucositis. *Dent Clin North Am*. v. 49, n.1, p.167-184, 2005.
  50. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* .v. 39, n.2, p.91-100, 2003.
  51. Silva Junior FL *et al*. Mucosite oral induzida por radiação: uso de fatores de crescimento e de laser. *RGO - Revista Gaúcha de Odontologia*. v.58 ,n.4, p. 511-514, 2010.
  52. Bachmeier E, Mazzeo MA, López MM, Linares JA *et al*. Mucositis and salivary antioxidants in patients undergoing bone marrow transplantation (BMT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. v.19, n.5, p.444-50, 2014.
  53. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo, E. et al. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer** .v. 98, p.153-159, 2003.
  54. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. v.8, p.33-39, 2000.
  55. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ *et al*. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in

- patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* v.66, p.253-62, 2003.
56. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* v. 14, p.199-212, 2003.
57. Turhal NS, Erdal S, Karacay S. Efficacy of treatment to relieve mucositis induced discomfort. *Support Care Cancer.* v. 8, p.55-8, 2000.
58. Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs. Suppl:* 80-96. doi: 10.1188/14.CJON.S3.80-96. 2014.
59. Santos RCS *et al.* Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. *Revista da Escola de Enfermagem da USP.* 2011, v.45, n.6, p.1338-1344.
60. Ruescher TJ *et al.* The Impact of Mucositis on a-Hemolytic Streptococcal Infection in Patients Undergoing Autologous Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies. *Cancer.* v. 82, n. 11, p. 2275-2281, 1998.

---

## RECURSOS TERAPÊUTICOS PARA A PREVENÇÃO E O TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL

---

Carolina de Lourdes Lopes Rêgo

Dário José de Macêdo

Edvairdo Ferreira da Silva Júnior

Fernanda Suely Barros Dantas

Maria José Estevão dos Santos

Markeynya Maria Gonçalves Vilar Pinto

---

A mucosite oral (MO) configura-se como a complicação não hematológica mais severa da terapia antineoplásica, afetando 40-80% dos pacientes submetidos à quimioterapia e quase todos aqueles submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.<sup>1</sup> Tal complicação associa-se a aumento nos custos financeiros com o tratamento, estando intimamente relacionada com mais dias de febre, aumento do risco de infecção significativa, maior utilização de nutrição parenteral, mais dias de administração de narcótico e maior tempo de internação. Não inesperadamente, despesas hos-

pitulares para pacientes com MO são também significativamente maiores do que para os pacientes sem essa condição. Somado a esse fator financeiro, encontra-se a redução na qualidade de vida mediante o aumento da dor, da disfagia e da redução na comunicação do paciente, criando barreiras para a comunicação oral.<sup>2</sup>

## CLASSES PARA O MANEJO CLÍNICO

O manejo clínico da MO é quase eminentemente baseado na prevenção, seja inibindo os fatores de risco para a doença, seja atuando a fim de reduzir os danos. A Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer (MASCC) e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (ISOO)<sup>3</sup> dividem as intervenções disponíveis na literatura em sete sessões, sendo elas: cuidados orais; fatores de crescimento; agentes anti-inflamatórios; agentes antimicrobianos de revestimento, anestésicos e analgésicos; laser-terapia; crioterapia; e agentes naturais e derivados. Abordaremos a seguir, detalhadamente, cada uma dessas abordagens.

### CUIDADOS ORAIS

Em geral, pacientes que serão submetidos ao tratamento oncológico apresentam significativas necessidades odontológicas que demandam atendimento prévio à oncoterapia. Para garantir a oferta adequada dos cuidados orais básicos (COB), é importante que as atividades de higiene oral façam parte da rotina do paciente oncológico durante todo o seu tratamento.<sup>1</sup> Os principais objetivos de tais cuidados são: prevenir infecções oportunistas;

controlar a dor, reduzindo o desconforto; manter as funções orais atuantes, tais como a fala e a deglutição; e contribuir no manejo das complicações induzidas pela terapia oncológica.<sup>4</sup>

Promover a saúde bucal ajuda a minimizar o risco das sequelas oncotéricas, principalmente da mucosite, que pode dificultar ou impedir a continuidade do tratamento e impactar negativamente na qualidade de vida do paciente. Assim, as terapias para o tratamento da MO incluem abordagens profiláticas, como conscientização para a melhoria da higiene oral.<sup>5</sup>

Os COB têm importante participação na manutenção da saúde, da integridade e da função da mucosa. A finalidade deles é reduzir a influência da flora bacteriana oral, o sangramento e os sintomas de dor relacionados à terapia anticâncer, e prevenir infecções na mucosa oral (por exemplo, candidíase e gengivite), além da própria MO,<sup>5-7</sup> que pode promover sequelas sistêmicas. Em adição, a manutenção de uma higiene oral reduz o risco de complicações dentais, incluindo cáries e gengivite.<sup>6</sup>

Tanto a Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer (MASCC) quanto a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (ISOO) indicam que, antes do início da quimio ou radioterapia, o paciente realize uma consulta com um cirurgião-dentista a fim de eliminar fontes de infecções orais, eliminar fatores traumáticos e anatômicos que possam causar dor durante e após o tratamento (por exemplo, dentaduras mal ajustadas, aparelhos ortodônticos e restaurações deficientes).<sup>4</sup>

Sendo a mucosite uma das principais sequelas do tratamento antineoplásico, independente de sua classificação, a higiene oral efetiva é imprescindível, considerando a escovação dentária após cada refeição usando uma escova macia, creme

dental não abrasivo e enxágue bucal a cada duas horas com peróxido de hidrogênio ou solução salina alcalina.<sup>7</sup> Nenhum desses produtos apresenta efetividade na prevenção da MO, apesar de poderem estar associados à prevenção de outros aspectos, como exemplo a clorexidina, que é indicada como antisséptico oral. Estes cuidados estão relacionados a um tratamento oncológico com menor incidência de complicações orais e melhor qualidade de vida dos pacientes<sup>4</sup>.

#### TÉCNICAS DE ESCOVAÇÃO

Manter a higiene oral satisfatória está diretamente ligado a uma melhora e prevenção dos quadros mais graves de mucosite oral. Portanto, faz-se necessário aplicar técnicas efetivas para a melhor higiene da cavidade oral.

Quando se trabalha com crianças menores de seis anos ou com pouca habilidade manual, como as crianças que estão em tratamento antineoplásico, recomenda-se a técnica de Fones, que envolve três movimentos rápidos: “bolinha, trenzinho e vassourinha”. A bolinha se faz na face vestibular, no segmento anterior lingual ou palatino, e a escova deve ser posicionada verticalmente em relação ao longo do eixo do dente. O trenzinho é realizado na face oclusal dos dentes, com movimentos de “vai e vem”, enquanto a vassourinha é feita partindo da região cervical do dente até a oclusal ou incisal.<sup>8</sup>

Entre as técnicas de escovação, a de Bass é bastante fácil e capaz de manter resultados efetivos. Através de pressão firme, as cerdas são colocadas o máximo possível dentro do sulco gengival, realizando movimentos vibratórios curtos de medial para

distal, desalojando a placa bacteriana pela fricção das pontas das cerdas. É importante ressaltar que, em pacientes neutropênicos, essa técnica não é recomendada, pois pode provocar sangramento gengival.<sup>9</sup>

Apesar das técnicas, a noção de mudar o estilo de vida de alguém é a parte mais difícil de projetar um programa para pacientes que vão começar a praticar uma boa higiene oral. Os princípios da escovação e do uso do fio dental são fáceis de aprender, mas integrá-los na rotina diária é bem mais difícil e uma fonte de frustração aos que acreditam que, pelo fato de terem ensinado as técnicas, os pacientes mudarão seu comportamento.<sup>4</sup>

#### MUCOSITE ORAL E HÁBITOS ALIMENTARES SAUDÁVEIS

A alimentação saudável é fundamental para o sucesso do tratamento quimioterápico, não só por fortalecer o sistema imunológico, mas também por auxiliar na prevenção e no tratamento da mucosite oral.<sup>9</sup> A dieta deve receber atenção inicial desde o início do tratamento, pois o aumento da sensibilidade a alimentos quentes ou condimentados é sintoma precoce do aparecimento das lesões.<sup>10</sup>

Estudos demonstram uma efetiva evolução na remissão da mucosite naqueles pacientes que realizaram bochechos com chá de camomila industrializado, frio, três vezes ao dia; evitar alimentos muito ácidos, secos, duros ou picantes; restringir o sal; e evitar alimentos ou preparações muito quentes. No retorno dos pacientes, 73,9% não apresentaram mucosite e destes 64,7% referiram não ter restrições à consistência da dieta.<sup>10</sup>

A terapia nutricional com suplementação de glutamina, por via oral, também mostrou ser bastante efetiva no tratamento da mucosite, principalmente nos graus III e IV. Essa suplementação pode abrandar os efeitos tóxicos determinados pela radioterapia e quimioterapia, aumentando a tolerância do paciente a seus efeitos colaterais, entre eles a mucosite. Estudos realizados apontam que a glutamina retardaria a resposta inflamatória de citorredução ou infecções e ativaria os linfócitos T, resultando assim em uma menor severidade nas ulcerações, além de benefícios metabólicos e clínicos que incluem melhora das taxas de nitrogênio, redução do tempo de hospitalização, redução da taxa de infecção e proteólise muscular.<sup>11</sup> Dessa forma, modificar o padrão alimentar é um grande aliado da prevenção da mucosite oral por promover um cuidado oral adicional à higienização.

#### FATORES DE CRESCIMENTO

Dentre os fatores de crescimento citados na literatura que podem prevenir e tratar a MO, estão: L-glutamina, palifermina (KFG-1, ou Kepivance®), interleucina-11, Filgrastina G-CSF, fatores estimulantes de colônias de granulócitos humanos e melfalano. Destes, somente a palifermina, um fator de crescimento dos queratinócitos humanos recombinantes, é indicado para a prevenção da MO grave (graus III e IV) em pacientes que receberam quimio e/ou radioterapia e transplante de medula óssea (TMO) para malignidades hematológicas. A palifermina é um dos poucos componentes cujo protocolo foi

aprovado pela MASCC/ ISSO, sendo sua administração de 60 µg/kg/dia 03 dias antes e 03 dias depois do tratamento durante o condicionamento mieloblastivo<sup>4,12,13</sup> - e o único medicamento aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA/ EUA) e pela Agência Europeia de Medicamentos.

Relatos de estudos afirmam que os pacientes tratados com palifermina apresentam menores quantidades de dias de internação hospitalar, menor necessidade de analgésicos opioides, de terapia nutricional parenteral (TNP) e de transfusões sanguíneas.<sup>12,13</sup> Estudos também indicam que a palifermina poderia reduzir o uso endovenoso de narcótico através da analgesia controlada pelo paciente (ACP).<sup>7</sup> Seu uso está associado a uma menor incidência e severidade da MO, além de uma redução no quantitativo de dias de remissão da lesão, com redução entre 0,8 e 0,5 dias.<sup>12,13</sup>

Segundo a Agência Europeia de Medicamentos, a palifermina é disponibilizada na forma liofilizada (em pó) de cor branca, de uso único, cuja reconstituição deve ser feita com água destilada, administrada pela via endovenosa, não devendo ser administrada nas 24h que antecedem a quimioterapia citotóxica, nas 24 horas que se seguem, nem durante a administração da referida quimioterapia. É fotossensível, podendo ficar em contato com a luz por até 1 hora, havendo a necessidade de proteger o frasco para administração.<sup>14</sup>

Dentre os principais efeitos adversos relatados com essa intervenção, estão a formação de edemas, a hipertrofia das estruturas orais, a hipersensibilidade, a erupção cutânea, o prurido, a artralgia, a pirexia, a dor e o aumento de amilase e de lipase no sangue. Há frequência desconhecida de reações anafiláticas<sup>14</sup>.

Por mais que seu uso apresente uma arma terapêutica contra MO, o elevado custo da palifermina dificulta seu uso, sendo mais empregado nos TMO.<sup>2,12</sup>

## AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS

A resposta inflamatória à radioterapia e/ou quimioterapia desempenha um importante papel na patogênese da MO. Essa resposta se dá por meio da estimulação da produção e liberação de citocinas locais pela terapia oncológica, que vão atuar na potencialização da lesão tecidual.<sup>15</sup> A inflamação da mucosa oral favorece o rompimento da barreira tecidual que, junto à imunossupressão do paciente oncológico, facilita a entrada e colonização dessa mucosa por bactérias que fazem parte da microbiota bucal, oportunistas e/ou infecciosas.

O conhecimento dos mecanismos desencadeadores da MO conduziu a uma síntese dos agentes anti-inflamatórios mais utilizados na prevenção e no tratamento paliativo da mucosite oral em pacientes oncológicos que recebem radioterapia/quimioterapia, e também a uma melhor avaliação através de diversos estudos da eficácia desses agentes para a condição em questão.

Dos anti-inflamatórios utilizados para a prevenção e o tratamento da MO em pacientes com câncer, nenhum é realmente capaz de impedir o surgimento da mucosite. Todavia, o cloridrato de benzidamina é o único anti-inflamatório que possui um protocolo baseado em estudos da MASCC/ISOO, possuindo eficácia confirmada na redução da severidade das ul-

cerações e no alívio de sintomas, como dor e hiperemia, além da definição dos casos específicos para sua utilização.<sup>3</sup>

Fármacos como amifostina, misoprostol e azelastina não possuem diretrizes baseadas em evidências de prática clínica para sua utilização na prevenção e no tratamento paliativo da MO, porém são também utilizados em larga escala por apresentarem algum tipo de eficácia no alívio dos sintomas da MO oral.<sup>3</sup> Portanto, apesar da falta de evidências que apoiem a utilização de qualquer agente anti-inflamatório que não seja a benzidamina, o uso desses anti-inflamatórios continua a ser uma estratégia promissora na redução da dor e da gravidade da mucosite.<sup>10</sup> Por esse motivo, será feito, a seguir, um breve comentário sobre os fármacos mencionados anteriormente, com ênfase, principalmente, na benzidamina.

## CLORIDRATO DE BENZIDAMINA

O cloridrato de benzidamina é uma droga anti-inflamatória não-esteroidal (AINE) com propriedades anestésica, analgésica, antimicrobiana e, sobretudo, anti-inflamatória. Esse fármaco atua inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  e a Interleucina- $1\beta$ . Essas citocinas têm como principal local de atuação a camada submucosa e basal do epitélio bucal, estando entre as principais mediadoras do processo inflamatório, presente nas fases II e III da MO, fase de sinalização e fase de amplificação, respectivamente.<sup>16</sup>

Segundo as diretrizes da MASCC/ISOO sobre o manejo da mucosite,<sup>3</sup> uma recomendação possível é o uso de bochechos

com benzidamina somente na prevenção da MO oral em pacientes com câncer de cabeça e de pescoço que receberam dose moderada de radioterapia e que não receberam quimioterapia concomitante. As evidências desses estudos indicam benefício na utilização desse fármaco apenas em pacientes que receberam doses de radiação de até 50 Grays. Essa recomendação não é válida para pacientes que receberam doses maiores que 50 Grays ou que também realizaram quimioterapia, pois nenhum efeito benéfico foi comprovado. Para pacientes que receberam somente quimioterapia em alta dosagem, também não foi possível estabelecer qualquer orientação a favor ou contra o uso de benzidamina para a prevenção de MO, pois os dados foram insuficientes.<sup>15</sup>

Na análise de estudos duplo-cego, controlados com placebo e randomizados, foi verificado redução dos níveis de dor e da severidade da MO desenvolvida pelos pacientes que fizeram bochechos com cloridrato de benzidamina, sendo esta responsável por reduzir a necessidade de analgésicos sistêmicos e quadros de mucosite menos graves (graus II, I ou 0), principalmente pela redução de eritemas e ulcerações, havendo casos de pacientes em que a mucosite oral não evoluiu para os estágios grau III e/ou IV. Esses estudos constataram que a frequência de ocorrência da MO de grau III foi significativamente menor e começou a surgir mais tardiamente no grupo de pacientes que realizaram os bochechos profiláticos de benzidamina quando comparado ao grupo placebo.<sup>15</sup>

Além disso, segundo tais estudos, o bochecho profilático com cloridrato de benzidamina foi relatado como sendo eficaz e de boa aceitação e tolerância por crianças com idade superior a 6 anos de idade.

## AMIFOSTINA

A amifostina é um citoprotetor antioxidante seletivo de amplo espectro.<sup>16,17</sup> O princípio ativo desse fármaco atua nas diferenças fisiológicas entre as células normais e tumorais, protegendo seletivamente as células normais, deixando o tecido tumoral vulnerável à citotoxicidade de radiações ionizantes e de quimioterápicos que causam danos à célula ao se unirem ao DNA. Entretanto, importantes efeitos colaterais são relatados devido à ingestão desse fármaco, como náuseas, vômitos e hipotensão.<sup>16</sup>

Em estudos realizados com a finalidade de verificar a eficácia da amifostina, constatou-se redução do surgimento da MO e da frequência de gravidade da mucosite de graus III e IV.<sup>17</sup> No entanto, devido à ocorrência de evidências conflitantes em alguns estudos, não foi possível estabelecer que esse anti-inflamatório terá sempre efeito benéfico no caso em questão, tornando-se inviável a criação de um protocolo para o uso da amifostina na prevenção e no tratamento da MO em pacientes oncológicos.<sup>3</sup>

## MISOPROSTOL

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1, que possui propriedades anti-inflamatórias. Foi estudada a lavagem oral com misoprostol em um estudo duplo cego, randomizado, placebo controlado em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, que receberam radioterapia (RT) pós-operatória em um dos dois locais de estudo. Os dados mostraram uma diminuição nos escores médios de mucosite no grupo que

utilizou o tratamento com misoprostol somente na quarta e na quinta semana de RT, sem diminuição significativa nas sexta e sétima semanas. Em outro estudo, o misoprostol utilizado como enxaguatório bucal antes da deglutição não reduziu a incidência de MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam radioterapia ou quimioradioterapia.<sup>15</sup>

Por isso, uma nova sugestão foi desenvolvida pela MASCC/ISOO contra o uso de lavagem de boca com misoprostol para a prevenção da MO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam radioterapia.<sup>3</sup>

#### AZELASTINA

O cloridrato de azelastina possui ação anti-inflamatória, com base em seu efeito de supressão de leucócitos. Estudos confirmam que há provas suficientes para apoiar qualquer orientação para a utilização de azelastina para a prevenção de mucosite MO via terapia do câncer.<sup>15</sup>

#### AGENTES ANTIMICROBIANOS, AGENTES DE REVESTIMENTO, ANESTÉSICOS E ANALGÉSICOS

Vários agentes antimicrobianos tópicos têm sido examinados para a profilaxia e o tratamento de MO.<sup>3</sup> Entre os mais estudados e utilizados com essa finalidade, está o digluconato de clorexidina a 0,12% em solução aquosa.<sup>16,18,19</sup> Esse fármaco é de uso tópico e de liberação lenta. Atua ligando-se à mucosa oral, sugerindo, assim, que a diminuição da gravidade da mucosite MO esteja vinculada à prevenção da contaminação secundária das lesões.<sup>16</sup>

A clorexidina apresenta uma atividade antimicrobiana de amplo espectro, incluindo bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos, e tem sua ação antimicrobiana aumentada por meio do efeito de substantividade, isto é, ela possui um tempo de permanência ativa de aproximadamente 12 horas, exercendo uma ação bactericida inicial, imediatamente após o bochecho, combinada com uma ação bacteriostática prolongada. A sua formulação em veículo aquoso, sem álcool ou conservantes, pode diminuir o desconforto durante o seu uso, sem perda da eficácia.<sup>16</sup>

É importante que, antes do bochecho com essa solução, o paciente não tenha tido contato com qualquer substância que possua cálcio, detergentes aniônicos ou flúor em sua composição. Esses elementos podem influenciar as ligações da clorexidina na mucosa, reduzindo sua retenção e atividade antimicrobiana.<sup>16</sup>

O digluconato de clorexidina é amplamente utilizado na odontologia e assume uma posição de destaque por sua propriedade antimicrobiana bastante eficaz e por sua importância clínica. Um estudo realizado com a clorexidina, no qual os pacientes faziam bochechos com a solução na quantidade de 2 mL durante 1 minuto, realizados duas vezes ao dia, cessando após 10 dias, mostrou que essa substância não é efetiva na prevenção da mucosite. No entanto, sua ação antimicrobiana permitiu a redução da severidade das lesões, resultando em pacientes com graduações menores de MO, proporcionando assim mais conforto aos pacientes e evitando interrupções da terapia antineoplásica.<sup>16,18,19</sup>

Além disso, a radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia, em algum momento causa disgeusia, ou seja, alterações no paladar dos pacientes. Porém, pacientes que fizeram uso de clorexidina não relataram nenhuma alteração no paladar.<sup>18</sup>

## SUCRALFATO

O sucralfato é um fármaco à base de sal de alumínio de sacarose sulfatada.<sup>16,20</sup> É o principal agente de revestimento da mucosa<sup>3,20</sup> e tem sido utilizado no tratamento de úlceras duodenais desde 1968. Seu mecanismo de ação baseia-se na formação de um complexo aderente com exsudados proteicos, tais como a albumina, no local da úlcera. Esse complexo, ao aderir-se ao local da lesão, cobre e protege a superfície da mucosa.<sup>16,20</sup>

Segundo estudos avaliados pela MASCC/ISOO, nenhuma recomendação foi possível para o uso de bochechos de sucralfato na prevenção ou no tratamento de MO em pacientes que receberam quimioterapia ou radioterapia de cabeça e pescoço.<sup>3,20</sup> Entretanto, foi comprovada sua eficácia na redução da gravidade da mucosite<sup>21</sup> e no alívio significativo da dor, pois a sua propriedade de revestir a mucosa protege terminações nervosas que estejam expostas devido à lesão tecidual.<sup>20</sup>

## ANESTÉSICOS

É certo que a utilização de um anestésico tópico em ulcerações orais proporciona algum alívio da dor. No entanto, a falta de provas de alto nível impede o desenvolvimento de qualquer diretriz que recomende a sua utilização.<sup>3,20</sup> O benefício do anestésico é geralmente transitório e a maioria dos pacientes com mucosite grave acaba precisando também de analgésicos sistêmicos.

Por esse motivo, a experiência clínica sugere que a utilização de anestésicos tópicos pode ser útil para proporcionar alívio temporário e permitir a realização de atividades como comer ou fazer higiene oral, mas não deve ser utilizado como modalidade preventiva/curativa na MO.<sup>20</sup>

## ANALGÉSICOS

Os analgésicos sistêmicos, incluindo os opioides, são clinicamente usados no tratamento da dor na maioria dos pacientes com MO grave. No entanto, esses agentes têm efeitos secundários significativos e a eficácia pode variar de acordo com a medicação, dose e via de administração. Devido aos efeitos colaterais associados com a utilização sistêmica de opioides, tem sido indicado o uso desses agentes topicamente na cavidade oral.<sup>20</sup>

A utilização do analgésico tópico tem vantagens potenciais, como a entrega imediata do medicamento para o tecido afetado, o início rápido de ação e o aumento da concentração da droga no local, não apresentando exposição sistêmica. Contudo, essa prática inclui alguns desafios como a limitação do tempo de contato, a diluição do agente na saliva ou rápida depuração oral e o potencial para um sabor desagradável. Além disso, as secreções do tecido oral têm uma elevada atividade enzimática que pode afetar a droga ou o veículo de entrega.<sup>20</sup>

No caso de MO grave, pacientes em uso apenas de opioides ainda podem relatar dor significativa, levando à necessidade de descobrir maneiras para administrar esses agentes em que seja obtido alívio ótimo da dor, com efeitos secundários mínimos.<sup>20</sup>

A partir disso, foram desenvolvidas diretrizes a favor da utilização de analgesia com morfina controlada pelo paciente; do uso de fentanil pela via transdérmica, solução de morfina a 2% como enxaguatório bucal e lavagem bucal com solução de doxepin a 0,5%, para controle e alívio da dor causada pela MO em pacientes que estão em terapia antineoplásica.<sup>3,20</sup>

## MORFINA

Nenhuma diretriz foi possível quanto ao uso da morfina tópica no alívio da dor por falta de evidências suficientes. Contudo, foi comprovado que o uso de enxaguatório bucal com morfina a 2%, em casos de paciente com mucosite induzida por radioquimioterapia de cabeça e pescoço, provoca uma redução significativa da intensidade e duração da dor, menor comprometimento funcional grave e menor necessidade de analgésicos opioides sistêmicos.<sup>20</sup>

Com relação aos pacientes hospitalizados submetidos a transplantes, a evidência apoiou uma recomendação em favor da analgesia controlada pelo paciente (PCA). Segundo essa terapia, o paciente tem a capacidade de autoadministrar doses adequadas para alívio da sua dor. Essa administração deve ser feita via intravenosa, com morfina.<sup>20</sup>

## FENTANIL

O fentanil é um analgésico opioide, sintético, agonista, com forte atividade no receptor  $\mu$ -opioide. É 100 vezes mais

potente em atividade analgésica do que a morfina. Dessa forma, existe atualmente uma diretriz que sugere que o fentanil administrado via transdérmica pode ser eficaz no tratamento da dor devido a MO quimioinduzida por dose-padrão ou por doses elevadas antes do transplante de medula óssea (TMO).<sup>20</sup>

## DOXEPIN

O doxepin é um antidepressivo tricíclico com fortes propriedades analgésicas. Estudos mostraram forte efeito benéfico da doxepina, com alívio da dor, relatado dentro de 5 minutos de uso e persistindo por até 6 horas. Além disso, o controle da dor foi melhorado na segunda repetição da dosagem, sugerindo um potencial para um efeito cumulativo sobre o tempo. Dessa forma, uma nova diretriz foi criada para o uso desse fármaco, sugerindo que a lavagem bucal com uma solução de doxepin a 0,5% pode ser eficaz para o tratamento da dor devido a MO.<sup>20</sup>

Esses agentes podem ser úteis e deve ser considerada a sua prescrição para pacientes com contraindicações relativas ao tratamento com opioides.

## LASERTERAPIA

Diferentes terapêuticas têm sido utilizadas visando à melhora da sintomatologia dolorosa da MO e à prevenção de infecções secundárias. Nesse aspecto, destaca-se a fototerapia a laser de baixa intensidade. Por ser uma terapia não invasiva, é

considerada bem tolerada pelos pacientes, promovendo alívio da dor desde a primeira aplicação e acelerando o processo de cicatrização. Esses fatos vêm sendo associados à liberação de  $\beta$ -endorfina nas terminações nervosas próximas às lesões, bem como à bioestimulação dos tecidos.<sup>18</sup>

A laserterapia (LT) atua modulando uma gama de eventos metabólicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos.<sup>22,23</sup> A energia do laser é absorvida apenas por uma fina camada de tecido adjacente, além do ponto atingido pela radiação. Por essa razão, é recomendado que sejam utilizados lasers de baixo poder de penetração, com comprimento de onda entre 640-940 nm, e que essa aplicação seja realizada de modo pontual à lesão.<sup>22</sup>

Comparativamente, o diodo que emite luz vermelha visível tem menor poder de penetração, sendo mais indicado para reparação tecidual; enquanto o diodo com maior comprimento de onda e que, portanto, emite laser infravermelho, tem maior capacidade de penetração, com maior indicação para analgesia.<sup>22</sup>

O laser de baixa intensidade aumenta o metabolismo celular, através do fornecimento de energia que é rapidamente captada pelos cromóforos na cadeia respiratória das mitocôndrias, estimulando um aumento na produção de ATP, resultando em uma maior proliferação celular e síntese de proteínas.<sup>23</sup> Ocorre ainda a produção de colágeno, elastina e proteoglicanos, revascularização, contração da ferida, aumento da fagocitose pelos macrófagos, aumento da proliferação e ativação dos linfócitos e da força de tensão, acelerando o processo de cicatrização tecidual.<sup>19,22</sup>

Portanto, a LT atua na reparação da lesão da mucosa e ainda proporciona efeitos analgésicos e anti-inflamatórios,<sup>18,22,23</sup> melhorando a qualidade de vida do paciente e reduzindo a necessidade de uso de analgésicos e as despesas com essas medicações.<sup>22</sup>

Entre as diversas terapias utilizadas na prevenção e no tratamento da MO, apenas a LT é eficaz em reduzir a mucosite severa.<sup>21</sup> Outras terapias reduzem a frequência de aparecimento de MO de graus III e IV, porém uma vez surgida a mucosite severa, a LT é a mais eficaz no processo de regressão dessa lesão.<sup>1618</sup> Alguns estudos mostraram que, após 4 sessões pontuadas, a MO reduz de grau III para grau II.<sup>22</sup> Além disso, pacientes submetidos à oncoterapia e que fazem LT concomitante, tem chances até nove vezes maior de não desenvolver MO grau III, quando comparados com aqueles que também estão em terapia antineoplásica não recebendo essa terapia de luz.<sup>22</sup> Assim, a fototerapia a laser atua não somente na regressão da severidade da MO, como também na prevenção de MO severa.<sup>19,23</sup> A prevenção desse estágio é extremamente importante durante o curso da terapia antineoplásica, pois as limitações impostas pela MO severa, a exemplo da disfagia, podem levar à interrupção da oncoterapia,<sup>19,22</sup> condição bastante temida e evitada pelos profissionais de saúde, já que coloca em risco a vida do paciente.

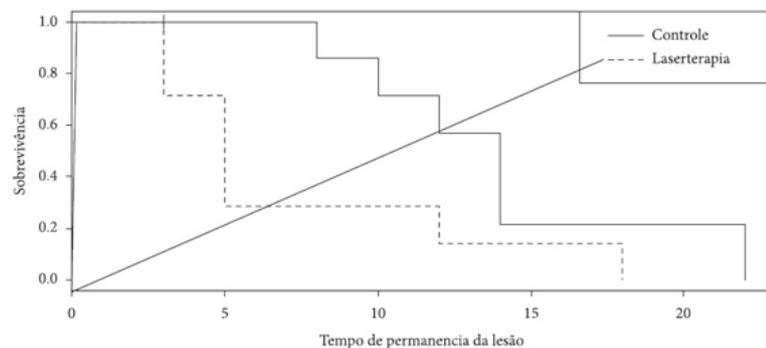
Com relação à utilização do laser de baixa intensidade, fatores como o comprimento de onda, a dose, a duração da irradiação, a potência do equipamento e o número de sessões têm notável influência no resultado da prevenção.<sup>18</sup> A MASCC/ISO<sup>3</sup> recomenda a utilização de um comprimento de onda de 650 nm, potência de 40 mW, e que cada centímetro quadrado

seja tratado com o tempo necessário para uma dose de energia tecidual de 2 J/cm<sup>2</sup>.

Em um estudo publicado em 2012, foi confirmada a eficiência do laser em relação ao processo de cicatrização ao correlacionar as curvas de sobrevivência das lesões de mucosite em dois grupos (grupo experimental e grupo controle), e obter valor estatisticamente significativo ( $p = 0,016$ ), através do teste de Man-Whitney.<sup>18</sup>

A seguir, o Gráfico 01, retirado desse estudo, apresenta as curvas de sobrevivência em relação ao tempo de permanência das lesões, demonstrando a relação entre os resultados do grupo experimental, tratado com laserterapia, e do grupo controle.

GRÁFICO 01 - CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA EM RELAÇÃO AOS TEMPOS DE PERMANÊNCIA DAS LESÕES



Fonte: Brito *et al.*, 2012.<sup>18</sup>

Esses resultados demonstraram-se satisfatórios, do ponto de vista clínico, em relação ao uso do laser no tratamento da MO, evidenciando sua eficácia como método terapêutico, uma

vez que reduz o tempo de permanência das lesões e a sintomatologia dolorosa. Dessa forma, o uso do laser proporciona maior conforto aos indivíduos afetados, não permitindo a interrupção da terapia antineoplásica, o que aumenta substancialmente sua efetividade.<sup>18, 23</sup>

## CRIOTERAPIA

A crioterapia consiste na aplicação de gelo na cavidade oral ou pela realização de bochechos com água gelada durante a administração dos fármacos quimioterápicos. Conduzindo à vasoconstrição e, conseqüentemente, à diminuição da circulação do fármaco na mucosa oral, impede que o agente quimioterápico chegue aos tecidos bucais em grande quantidade, reduzindo assim a toxicidade local e a gravidade do dano à mucosa.<sup>24</sup>

A crioterapia é uma modalidade de tratamento com inúmeros efeitos terapêuticos, de baixo custo, de fácil aplicação e acesso, que utiliza o frio como terapia. Responsável por provocar alterações neuromusculares importantes, em que o resfriamento aumenta a rigidez tecidual e, por conseguinte, reduz a viscoelasticidade dos tecidos.<sup>25</sup>

Essa terapia tem sido amplamente divulgada no tocante aos cuidados dos pacientes oncológicos que apresentam MO relacionada a tratamentos quimioterápicos e radioterápicos. Um comparativo do uso tópico da crioterapia e a utilização da solução fisiológica em temperatura ambiente comprova seu efeito protetor e terapêutico, com diminuição da gravidade da mucosite (graus III-IV).<sup>17</sup>

A duração e a intensidade da crioterapia ainda requerem investigação adicional. O efeito benéfico depende de vários aspectos: tempo de infusão do fármaco, adesão do paciente à técnica e tipo de transplante ao qual o paciente é submetido.<sup>24</sup>

A crioterapia tem sido utilizada para prevenir ou reduzir a MO em pacientes utilizando 5-FU, edatrexate e em alguns estudos no uso de altas doses de melfalan. A utilização desse mecanismo é simples e isenta de efeitos adversos, apresentando bons resultados.<sup>27</sup> Provavelmente, por seu efeito vasoconstritor, proporciona diminuição da concentração de drogas citotóxicas nas glândulas salivares e causa menor dano celular na mucosa do trato gastrointestinal.<sup>17</sup>

Há evidência, a partir de estudos com a colocação de pedaços de gelo durante a administração da quimioterapia, que apoiam a continuação da recomendação para o uso de crioterapia para a prevenção da MO em pacientes que receberam bolus de 5-FU.<sup>3</sup>

Os resultados com a utilização da terapia com o gelo mostram uma melhora significativa da MO, pois os pacientes apresentam considerável redução da gravidade da mucosite, diminuição da dor, diminuição da utilização de analgésicos opioides, melhora da ingestão alimentar e consequente diminuição da utilização de nutrição parenteral total.<sup>26</sup>

#### AGENTES NATURAIS E VARIADOS

Quando a MO já está instalada para o auxílio no desbridamento das lesões, na remoção do odor e na fluidificação da saliva, é recomendado solução de bicarbonato de sódio a 1%

para crianças abaixo de 2 anos, e a 3% para os demais pacientes na realização de limpeza na cavidade oral.<sup>27</sup>

Existe no mercado soluções para enxágue compostas por enzimas antibacterianas isentas de álcool. Além de procedimentos como limpezas e bochechos, recomenda-se ao paciente aumentar a ingestão de água, manter a boca sempre úmida, evitar alimentos ácidos e evitar jejum prolongado. A utilização de complexos vitamínicos A, B e E parece conferir importante redução no grau e no alívio dos sintomas da MO.<sup>19</sup>

Alguns resultados apontam favoravelmente para terapias tópicas, que não demandam alta tecnologia, atuam nos cofatores desencadeantes da ulceração, são de fácil aplicação na prática clínica e poderão contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes.<sup>17</sup>

Soluções que combinam empiricamente várias substâncias diferentes têm sido propostas e utilizadas por alguns serviços. Uma delas reúne solução de nistatina (5ml), xilocaína viscosa (79 ml), mylanta plus® (375 ml) e cloridrato de difenidramina (47 ml) ou uma outra mistura que incluía antibióticos (tetraciclina), antifúngicos (nistatina), corticoides (dexametasona ou hidrocortisona), anestésico (xilocaína) e antialérgico (cloridrato de difenidramina). Tal preparação é utilizada em bochechos, três vezes ao dia (cerca de 2ml a 3ml por dose), assim que se inicia a radioterapia e/ou quimioterapia.<sup>17</sup>

Apesar de estudada, nenhuma estratégia ou abordagem provou-se efetiva na prevenção e/ou tratamento da mucosite oral. Revisões sistemáticas e ensaios clínicos recentes identificaram intervenções potencialmente efetivas para a prevenção

da mucosite que incluem: alopurinol, fatores de crescimento e colutórios à base de povidona, enzimas hidrolíticas, amifostina, sulcrafate e antibióticos, mel, laser em baixa intensidade, higiene bucal, analgésicos e anti-inflamatórios.<sup>17</sup>

Tendo em vista a heterogeneidade em relação ao tratamento e à prevenção da mucosite, considera-se necessário o desenvolvimento de pesquisas com rigor metodológico para identificar a efetividade de terapias para a reparação celular da mucosa oral.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe uma gama de recursos terapêuticos que podem ser empregados na prevenção da MO, reduzindo a necessidade de tratamento dessa complicação. Faz-se necessário que assimilamos tal conteúdo a fim de aprimorar a assistência ao paciente oncológico nos diversos contextos em que essa assistência pode ser realizada, e ampliar a práxis individual de cada profissão.

Quanto à sua prática, deve-se ter em mente que cada um desses recursos demanda capacitação da equipe multidisciplinar e adequação do recurso à rotina da assistência e à relação risco-benefício e benefício-custo de cada recurso. A exemplo, por mais que a palifermina seja efetiva na prevenção da MO, o alto custo do seu esquema terapêutico pode inviabilizar seu uso em todos os pacientes, aumentando consideravelmente as despesas de saúde do indivíduo, o que pode desencadear efeitos colaterais. Diferentemente do que ocorre com a laserterapia, cujo custo maior ocorre somente na compra do equipamento e

na capacitação profissional, configurando-se, em longo prazo, como um recurso barato, eficiente, seguro e com poucas restrições ao uso. Quanto aos riscos da laserterapia, não há descrição na literatura de complicações nos casos em que a técnica foi realizada adequadamente.

De todos os métodos aqui descritos, somente a higiene oral adequada é sugerida para todos os tipos de tratamento oncológico, mesmo que não possua um protocolo cientificamente validado e aceito. A higiene oral configura-se, portanto, como o método de prevenção de infecções orais por excelência, mas insuficiente por si só na prevenção da MO.

A laserterapia surge como terapêutica eficaz e com estudos científicos suficientes para embasar seu uso na metodologia das práticas baseadas em evidência (PBE), como prova a MASCC/ISSO ao recomendar o uso do laser de baixa potência na prevenção da MO em pacientes que se submeteram ao TMO, e ao sugerir para aqueles com cânceres de cabeça e pescoço.

## REFERÊNCIAS

1. Campos MIC *et al.* Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Molecular and Clinical Oncology*. v.2, n.3, p. 337-340, 2014.
2. Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs*, v.18, n.6, p.80-96, 2014.

3. Lalla RV *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer [internet]. 2014 [acesso em 12 jun. 2015].
4. Elad S *et al.* Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Supportive care in cancer. v.23, n.1, p.223-36, 2014.
5. Bonan PRF *et al.* Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a MO induzida por radioterapia: revisão da literatura. R. Bras. Cancerol. v.51, n.3, p.235-242, 2005.
6. Erreira MT, Reis PED, Gomes IP. Antineoplastic chemotherapy extravasation prevent: an integrative review. Online Braz J Nurs. v.7, n.3, 2008.
7. Freire MCM, Macêdo RA, Silva WH. Conhecimentos, atitudes e práticas dos médicos pediatras em relação à saúde bucal. PesqOdonto Bras. v.14, n.1, p.39-45, 2000.
8. Lobão DS, Oliveira BM, Massara MLA, Viana MB, Nunes L. Condições da cavidade bucal e acompanhamento odontológico de crianças com leucemia linfocítica aguda. Rev-Med Minas Gerais. v.18 (4 Supl 1), p.25, 2008.
9. Assunção Júnior JNR, Raitz R, Cavalcanti BN, Teixeira VP. Uso de colutórios na prevenção e tratamento da MO. Revista Brasileira de Ciências da Saúde. abr./jun. 2006, ano III(8).
1. Schirmer EM, Ferrari A, Trindade LCT. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. Rev. Dor, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 141-146, 2012.
10. Albertini S, Ruiz MA. Nutrição em transplante de medula óssea: a importância da terapia nutricional. Arquivos de Ciências da Saúde. v.11, n.3, p.182-8, 2004.
11. Morais EF, Lira JAS, Macedo RAP, Santos KS *et al.* Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. Braz J Otorhinolaryngol. v.80, n.1, p.78-8, 2014.
12. Nooka AK *et al.* Pharmacoeconomic analysis of palifermin to prevent mucositis among patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood and Marrow Transplantation. v.20, n.6, p.8532-857, 2014.
13. Vadhan-Raj S, Goldberg JD, Perales MA, Berger DP *et al.* Clinical applications of palifermin: amelioration of oral mucositis and other potential indications. J. Cell. Mol. Med .v.17, n. 11, p.1371-84, 2013.
14. Agência Europeia de Medicamentos. Anexo I: Características do medicamento (kepivance). [acesso em 16 jun. 2015]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/>

pt\_PT/document\_library/EPAR\_\_Product\_Information/human/000609/WC500040541.pdf.

15. Nicolatou-Galatis O *et al.* Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. v.21, n.11, p.3179-3189, 2013.
16. Sasada INM, Murenato MC, Gregiani LJ. Mucosite oral em crianças com câncer: revisão da literatura. *RFO*. v.18, n.3, p.345-50, 2013.
17. Ferreira P, Gamba MA, Saconato H, Gutiérrez MCR. Tratamento da mucosite em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea: uma revisão sistemática. *Acta Paul Enferm*. v.24, n. 4, p.563-570, 2011.
18. Brito CA *et al.* Efeito da clorexidina e do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite oral. *Rev Odontol UNESP*. v.41, n.4, p. 236-41, 2012.
19. Gondim FM, Gomes IP, Firmino F. Prevenção e tratamento da mucosite oral. *Rev. Enferm. UERJ*. v.18, n.1, p.67-74, 2010.
20. Saunders DP *et al.* Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. v.21, n.11, p.3191-207, 2013.
21. Worthington HV *et al.* Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [The Cochrane Library [internet]. 5. ed. Londres: John Wiley & Sons, Ltd 2011.
22. Figueiredo ALP, Lins L, Cattony AC, Falcão AFP. Lasertapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev Assoc Med*. v.59, n.5, p.467-74, 2013.
23. Lino MDMC *et al.* Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J*. v.22, n.2, p. 162-5, 2011.
24. Santos TM, Castro MS, Zukerman, J. Uso da crioterapia como tratamento profilático da mucosite em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas: revisão da literatura [monografia]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.
25. Gregório OA, Cavalheiro R, Tirelli R, Fréz AR *et al.* Influence of cryotherapy application time on skin sensitivity. *Rev Dor*. v.15, n.1, p.1-9, 2014.
26. Santos PSS, Messagi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. *RGO*. v.57, n.3, p.339-44, 2009.
27. Giacomolli C, Friedrich HC, Unfer B, Horner R. Prevalência e medidas empregadas para o controle da mucosite oral induzida pelo uso de antineoplásicos em centro de transplante de medula óssea. *J Health Sci Inst* v.32, n.1, p.74-7, 2014.

---

**LASERTERAPIA NO TRATAMENTO DA  
MUCOSITE ORAL RÁDIO E QUIMIOINDUZIDA:  
UMA EXPERIÊNCIA NO HOSPITAL  
UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO**

---

William Alves Melo Júnior

Andrea Abreu Calista

Danyllo Guimarães Morais Barros

Isaac Wilson Pereira de Almeida

Viviane Costa Silva

Edvaildo Ferreira da Silva Júnior

---

A abordagem terapêutica oncológica não se limita ao combate das neoplasias, mas também se direciona ao cuidado integral dos pacientes. Os profissionais de saúde devem observar todas as particularidades dos indivíduos e perceber as alterações que podem ocorrer antes, durante e após os procedimentos relativos ao tratamento.

Como vimos nos capítulos anteriores, a mucosite oral (MO) é uma complicação muito comum decorrente da terapia antineoplásica. Ela influencia negativamente a qualidade de

vida e a recuperação do paciente, bem como reduz suas taxas de sobrevida. Para o tratamento delas, um recurso terapêutico considerado promissor é a laserterapia.<sup>1</sup>

Nesse contexto, discutiremos os aspectos fundamentais desse método. Abordaremos inicialmente as características do laser, os tipos de emissão dessa energia e seus mecanismos de ação nos tecidos biológicos. Em seguida, elucidaremos os principais protocolos que preconizam a utilização do laser no tratamento da MO e, por fim, exporemos a experiência de inclusão dessa terapia no setor de Oncologia Pediátrica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

## LASER: PECULIARIDADES E USO TERAPÊUTICO

O termo LASER é a sigla de *light amplification by stimulated emission of radiation*, que em português significa amplificação de luz por emissão estimulada de radiação. Essa energia apresenta características bem peculiares: é monocromática, diferindo da luz habitual que tem um espectro variado de cores; colimada, tendo suas ondas correndo paralelamente de forma organizada em direção única; e coerente, apresentando ondas com coincidência de vales e picos.

O equipamento emissor de laser é composto por três elementos essenciais: o meio ativo, que pode ser de dióxido de carbono, argônio, hélio-neônio, YAG, excímeros, corantes, rubi ou díodos semicondutores (arseneto de gálio e alumínio, por exemplo); uma fonte excitadora, que agitará as moléculas

ou átomos do meio de irradiação laser, cujo retorno ao estado de repouso gerará um fóton; e, por fim, dois espelhos, situados nas extremidades de uma câmara ressonante, que refletem a luz emitida de volta às moléculas ou aos átomos do meio laser, ocorrendo a emissão da luz que, ao incidir sobre outras moléculas ou átomos do meio, excita novos elétrons de órbitas menores, os quais, por sua vez, ao retornarem ao estado de repouso, liberam novos fótons que incidirão sobre outros átomos em repouso, gerando uma reação em cadeia.<sup>2</sup>

Os lasers são classificados em não cirúrgicos ou LILT (*Low-Intensity Laser Treatment*) e cirúrgicos ou HILT (*High-Intensity Laser Treatment*). Este último é ainda classificado quanto à forma de emissão em: contínuo, pulsátil ou *Q-switched*. Além disso, os lasers classificam-se também quanto ao comprimento de onda, sendo visíveis ou invisíveis; a exemplo, temos o vermelho visível (comprimento de onda entre 600 e 680nm) e infravermelho (com espectro na faixa de 700 a 940nm).<sup>3</sup> No entanto, existem lasers com emissão de feixes em outras cores (azul, verde, etc.).

Além dessas especificações, o laser é ainda classificado em laser de alta potência (LAP), com efeitos térmicos e aplicações em procedimentos cirúrgicos para diérese, vaporização e hemostasia; e laser de baixa potência (LBP), utilizado em procedimentos terapêuticos com potencial analgésico, anti-inflamatório e de bioestimulação, para prevenção ou reparo de danos teciduais.<sup>3</sup> Neste capítulo, serão abordados aspectos do LBP, tendo em vista que é o método terapêutico protocolado para uso no setor de oncopediatria do HUAC.

Os efeitos do LBP têm sido fundamentais para o sucesso terapêutico em processos patológicos diversos e têm se

apresentado como uma terapia promissora pelo baixo custo e pela facilidade de operacionalização. Quando utilizado para prevenção de danos teciduais por exposição a fatores de risco, como a radiação, atua estimulando funções celulares como a ativação de mastócitos e linfócitos, o aumento na produção de ATP mitocondrial e a proliferação de vários tipos de células. Esses fenômenos evitam ou diminuem o dano tecidual, por potencializar a capacidade de reação aos agentes nocivos.<sup>3</sup>

O processo de interação celular do LBP ocorre por meio da absorção da energia por fotorreceptores, sejam estes enzimas, membranas ou qualquer substância cuja composição atômica apresenta capacidade de ser excitada por fótons, como melanina, porfirina, hemoglobina e citocromo c oxidase. Esses fotorreceptores, ao absorverem a luz, assumem estado eletrônico excitado, gerando quatro ações primárias: modificam o estado redox e a aceleração da transferência de elétrons; alteram a estrutura e a atividade bioquímica pelo aquecimento transitório dos cromóforos; aumentam a produção de superóxido; e geram oxigênio molecular.<sup>4</sup>

Os mecanismos secundários desencadeados correspondem à transdução do fotossinal e à amplificação ao núcleo das células irradiadas, sendo somadas às alterações nos parâmetros de homeostasia das células (pH, Ca, AMPc, ATP e outros), que acontecem horas e até dias após a irradiação. Essas modificações ocorrem favorecendo o retorno da célula à homeostasia, fortalecendo seu potencial de resistência aos danos e estimulando a angiogênese, o fluxo sanguíneo e a capacidade proliferativa, contribuindo na resposta anti-inflamatória e no reparo tecidual.<sup>4</sup>

Como medida terapêutica, o LBP tem sido utilizado por diversos profissionais em diferentes processos patológicos.

Seu uso já comprovou ser eficiente no tratamento de queimaduras, contribuindo não apenas para o fechamento da lesão, mas atuando na transformação precoce de fibroblastos em miofibroblastos, bem como na expressão e organização das fibras elásticas, favorecendo a contração do tecido que, em geral, se perde após o reparo da lesão;<sup>4</sup> na analgesia de processos inflamatórios em tendões e articulações, como na coluna lombar, nos joelhos e no punho;<sup>5</sup> no alívio da sintomatologia de miosite, mucocele, osteorradionecrose, paralisia facial, parestesias, tonsilite e úlcera varicosa;<sup>6</sup> nas diversas patologias que atingem a cavidade oral, como na cicatrização periodontal, aftas, mucosites, herpes labial; e no controle do crescimento bacteriano e fúngico, quando associado a um corante (Terapia Fotodinâmica).<sup>7</sup>

A eficácia do LBP no tratamento da MO tem despertado interesse de diversos pesquisadores que têm implantado com sucesso esta técnica como rotina em diversas instituições de saúde. Seu uso tem alcançado resultados rápidos no processo cicatricial e diminuído a progressão das lesões nos casos em que a exposição ao agente agressor precisa ser mantida, como ocorre durante o tratamento rádio e quimioterápico para câncer.

A MO proveniente da terapia oncológica, discutida em capítulos anteriores, pode influenciar negativamente na qualidade de vida do paciente e no curso do tratamento, que muitas vezes necessita ser interrompido devido à debilidade física que ela promove. A terapia preventiva com LBP diminui a probabilidade de ocorrência da MO, em até três vezes, em pacientes susceptíveis e contribui para reduzir a severidade e o tempo de remissão, além de reduzir os sintomas associados (ardência, dor, falta de apetite e sangramento).<sup>8</sup>

Diversos estudos já foram realizados no intuito de determinar a potência, o tempo, os locais e a frequência de aplicação do laser. Dessa forma, não existe um único modelo a ser seguido. No Quadro 01, são apresentados alguns dos protocolos de laserterapia no tratamento da MO, relatados na literatura científica.

QUADRO 01 - PROTOCOLOS DE LASERTERAPIA

PROTOCOLO DA TERAPIA COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA (TLBP)	DURAÇÃO DA TERAPIA COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA (TLBP)
He-Ne 633nm, 25mW, 1J/cm <sup>2</sup> , E=1J	40s por sítio, por 5 dias consecutivos
He-Ne 633nm, 60mW, 1,5 cm <sup>2</sup> , E=0,6J	10s por sítio, uma vez ao dia, por 5 dias consecutivos
He-Ne 633nm, 60mW ou 25mW, 2J/cm <sup>2</sup> , E=2J	33s ou 80s em 9 pontos, durante 5 dias consecutivos, por 7 semanas
NIS, 45 mW, dose total 50-60J, 0,7 ou 0,8 J/cm <sup>2</sup>	Semanalmente por 15-20 min, até a remissão das lesões
GaAlAs 780nm, 60mW, 2J/cm <sup>2</sup>	5 dias consecutivos, durante 7 semanas
He-Ne 633nm, 60mW, 2J/cm <sup>2</sup>	5 dias consecutivos, durante 7 semanas
NIS, 600nm, 30 mW, 2J/cm <sup>2</sup> , E=2J	1 minuto diário, até a remissão das lesões
He-Ne (633nm), 10mW, 2J/cm <sup>2</sup>	3 minutos diários, durante 5 dias
LED, 645 nm, 7,8mW, 0,99J/cm <sup>2</sup> , E=2,34J	5 minutos, 3 vezes por dia, durante 7 dias
NIF, 780nm, 60mW, 4J/cm <sup>2</sup>	5 dias consecutivos
InGaAlP, 660nm, 50mW, 4J/cm <sup>2</sup> , E=0,8J	16,7s em cada sítio, por 10 dias
GaAIAs, 650-780nm, 40-60mW, 2J/cm <sup>2</sup>	Diariamente por 7-13 dias
InGaAlP, 660nm, 40mW, 4J/cm <sup>2</sup>	Diariamente até a remissão das lesões ou até o término do tratamento
GaAIAs, 830nm, 150mW	A cada 48h, até a remissão das lesões
GaAls, 660nm, 10mW, 2,5J/cm <sup>2</sup>	Antes de cada radiação fracionada
650 nm, potência de 40mW, 2 J/cm <sup>2</sup>	Tempo necessário para atingir 2J/cm <sup>2</sup>
ArGaAl, 660 nm, 30mW, 2J/cm <sup>2</sup>	69s, a cada 48 horas, até o desaparecimento dos sinais e sintomas
He-Ne, 632,8nm, 10mW, 1,8J/cm <sup>2</sup>	5 dias por semana
Diodo, 660nm, 30mW, 7,57J/cm <sup>2</sup>	10s por ponto
Diodo 660nm e 780nm, 15mW, 3,8J/cm <sup>2</sup>	10s para cada comprimento de onda, a cada 24 horas, por 5 dias

Fonte: Adaptado de Garcez, Ribeiro, Núñez, 2012; Rampini, Ferreira, Ferreira, Antunes, 2009; Cunha, 2010; Brito, Araújo, Granja, Souza, Lima, Oliveira, 2012; Lalla *et al.*, 2014.<sup>8-12</sup>

A Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer (MASCC) e a Sociedade Internacional de Oncologia Oral (ISOO) determinam orientações específicas a respeito da prevenção da MO. Baseados no princípio de fotobiomodulação do LPB, esses órgãos indicam seu uso para pacientes que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas com ou sem irradiação de corpo inteiro (nível de evidência II) e para pacientes que receberam radioterapia de cabeça e pescoço sem quimioterapia concomitante (nível de evidência III).<sup>12</sup>

Em um estudo realizado por Djavid com 45 pacientes que se submeteram à quimioterapia, a terapia com LBP mostrou-se eficiente na melhora do quadro clínico dos indivíduos, promovendo uma redução significativa na incidência e duração da MO de graus III e IV, diminuindo o risco de infecções secundárias e acelerando o retorno à nutrição normal, já que as lesões dificultam a alimentação.<sup>13</sup>

Oberoi e colaboradores, em uma metanálise, demonstraram que a laserterapia profilática reduz o risco global de MO grave e a duração dessa lesão em grau severo em pacientes com câncer e naqueles submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Além disso, minimiza o risco de dor intensa, a média geral dos escores de dor, a necessidade de administração de analgésicos opioides e possíveis interrupções não planejadas da rádio ou quimioterapia.<sup>14</sup>

A eficiência do laser na redução MO tem sido relatada há anos na literatura, como em um estudo retrospectivo realizado por Ciais e colaboradores.<sup>15</sup> Jadaud e Bensadoun comprovam isso através do uso da laserterapia em pacientes tratados com quimioterapia utilizando Fluorouracil, reduzindo a incidência de

complicações orais de 43% para 6%, além dos aspectos de frequência e gravidade da MO, possibilitando a continuidade do tratamento antineoplásico como originalmente programado.<sup>16</sup>

Estudos têm demonstrado a importância e eficácia do uso da laserterapia na prevenção e no tratamento da MO grau >III no curso da terapia antineoplásica. Ademais, ainda ressaltam as limitações impostas por essa complicação em grau elevado, que pode levar até mesmo à interrupção do tratamento. Além disso, em relação à utilização do LBP, fatores como o comprimento de onda, a dose, a duração da irradiação, a potência do equipamento e o número de sessões têm notável influência no resultado terapêutico, o que pode explicar os variados resultados e a heterogeneidade dos estudos.<sup>17</sup>

## A HISTÓRIA DA EXTENSÃO

Em vigência desde 2011, o Projeto de Extensão Universitária *A Laserterapia no Tratamento de Complicações Bucais em Oncologia* vem incorporando a rotina de assistência à saúde no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC). Ele dispõe de uma equipe multidisciplinar que atua permitindo o acesso de crianças e adolescentes à laserterapia, buscando a prevenção e o tratamento das complicações bucais decorrentes da terapia antineoplásica.

O HUAC é o hospital de referência no tratamento do câncer infantil no interior da Paraíba, oferecendo atendimento em ambiente ambulatorial para pacientes não institucionalizados e em ala especial, comportando 10 leitos. Presta assistência a pacientes oriundos de cidades e estados vizinhos, o que se

reflete no pronunciado quantitativo de crianças e adolescentes assistidos, justificando a necessidade deste projeto em face da proposta de cuidado defendida.

O somatório da vivência hospitalar e dos conhecimentos adquiridos em Oncologia, Odontologia Hospitalar, Onco-pediatria, Laserterapia e Cuidados Paliativos, faz com que este projeto compense uma lacuna importante no ensino universitário, oportunizando a contribuição de cada ciência da saúde dentro de suas atribuições, proporcionando o redimensionamento dos currículos dos cursos envolvidos, pois muitos desses conteúdos não pertencem às grades curriculares e/ou extracurriculares, trazendo ganho aos nossos discentes.

No âmbito da pesquisa, a nossa vivência também se mostra essencial e apresenta um crescimento e desenvolvimento notório do processo de conhecimento. Isso vem sendo pontuado a cada ano pelo fato de instigar os acadêmicos envolvidos na Extensão a divulgarem, em congressos nacionais e regionais, os resultados obtidos em nossas pesquisas, os quais comprovam a eficácia da laserterapia no tratamento e na prevenção da mucosite oral de nosso público-alvo.

As atividades desenvolvidas por este projeto de extensão promovem a melhoria da qualidade de vida dos pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia, à medida que proporcionamos diminuição da dor, do desconforto e das infecções oportunistas, limitando os dias de internação e reduzindo os custos financeiros envolvidos. Além disso, promove-se saúde através da educação direcionada aos pacientes e seus responsáveis, por meio de conversas durante os procedimentos realizados, utilizando-se da ludicidade, facilitando assim o processo de ensi-

no-aprendizagem, para que os mesmos sejam agentes ativos e independentes, promotores de seu próprio bem-estar e saúde.<sup>18</sup>

FIGURA 1: ATIVIDADE LÚDICA DE EDUCAÇÃO EM SAÚDE



Fonte: Arquivo Melo Júnior. W.A

FIGURAS 2 E 3: APLICAÇÃO DE LASERTERAPIA EM AMBULATÓRIO E ENFERMARIA



Fonte: Arquivo Melo Júnior. W.A

Sensibilizados pelas experiências negativas das complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica, pacientes e responsáveis, além da equipe profissional, com conhecimento da influência das manifestações nas condições gerais dos pacientes oncológicos, reconhecem o papel que a laserterapia desempenha, sendo um importante aliado na melhora e no conforto dos assistidos, o que possibilitou sua inclusão como parte da terapêutica auxiliar do protocolo de tratamento.

Orientado pelos aspectos gerais em saúde, o projeto propõe a integração de sua equipe multidisciplinar, possibilitando o aprofundamento dos conhecimentos, além da experiência hospitalar e clínica dentro de cada área de atuação profissional, beneficiando os pacientes assistidos e atuando diretamente na manutenção da qualidade de vida.<sup>18</sup>

## OS PROTOCOLOS EMPREGADOS

O LBP atua na mucosite oral como analgésico e anti-inflamatório local, ajudando na cicatrização das lesões orais e na melhora do fluxo salivar, repercutindo positivamente na

qualidade de vida do paciente, uma vez que os desconfortos e as dificuldades durante a deglutição, alimentação e higienização deixam de existir, sendo aspectos fundamentais para a continuidade e o sucesso do tratamento médico no qual ele se encontra.

Para a aplicação do LBP, foi usado um único aparelho, o Laser DUO da MMOptics, cujos parâmetros empregados para este estudo foram:

- Comprimento de Onda: 660nm (Laser Vermelho);
- Emissor de luz: Laser semiconductor (GaAlAs e InGaAlP)
- Spot de saída de 3mm<sup>2</sup>;
- Potência plena de 100mW;
- Frequência de modo contínuo;
- Modo de aplicação pontual;
- Energia 33,3 J/cm<sup>2</sup>.

#### **PROTOCOLO DE ADMINISTRAÇÃO DA LASERTERAPIA**

O primeiro passo antes das aplicações é o cadastramento dos pacientes participantes do projeto, que obtiveram liberação médica prévia; em seguida, os integrantes realizam uma avaliação clínica no prontuário e no próprio paciente a respeito da saúde geral, obtendo também dados sobre a condição hematológica, os dias de internação e as drogas empregadas na quimioterapia.

É necessário que, antes da realização de qualquer atividade ou coleta de dados, tenha sido entregue aos pacientes e aos seus responsáveis um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, juntamente com a explicação dos objetivos do projeto para uma total compreensão da finalidade e dos métodos

aplicados. Este projeto foi também submetido à apresentação do Comitê de Ética e Pesquisa, através da Plataforma Brasil, conforme determinação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sendo aprovado com o número do Parecer CEP 347.035/2013. Os dados obtidos têm finalidade exclusivamente científica, sendo assegurados a privacidade, o sigilo e a liberdade de participação dos pacientes, podendo estes retirar seu consentimento a qualquer momento sem que haja nenhuma penalidade.

Outra etapa importante antes da aplicação da laserterapia é a efetuação de exames físicos intraorais. Essa prática revela-se como uma ferramenta essencial na detecção de afecções bucais, como mucosite oral, cáries, leucoplasias e outras lesões. Ademais, contribui para um melhor progresso de cura da doença, diminuindo a ocorrência de possíveis interrupções no regime terapêutico, reduzindo o número de internações e auxiliando na promoção de um prognóstico positivo.<sup>19</sup>

Logo após o cumprimento dessas etapas, ocorre a aplicação de laserterapia. Ao término, são necessários a anotação nos livros de controle, a descrição da lesão, terapêutica e os aspectos do paciente que influenciam ou são fatores de risco para o desenvolvimento da mucosite oral, que é a principal complicação oral decorrente do tratamento antineoplásico. A partir dessas anotações, são realizadas ações educativas sobre a prática da higiene oral. As sessões ocorrem tanto na enfermaria da Oncologia Pediátrica, como no ambulatório de Quimioterapia Infantil e UTI Infantil.

Quanto ao procedimento propriamente dito, empregamos dois protocolos que são seguidos em todas as aplicações do projeto, os quais estão discriminados a seguir.

## PROTOCOLO 1

Primeiramente, é recomendada e ensinada aos pacientes a maneira correta da escovação, utilizando escovas de cerdas macias e do tamanho ideal para sua idade, creme dental com flúor e bochechos com colutórios após a escovação.

Logo após, os operadores, devidamente paramentados com jaleco, luvas, gorro e máscara, com o auxílio de uma lanterna, avaliam a condição oral dos pacientes. Antes da aplicação do laser, é fornecido ao paciente um óculos de proteção, também usado pelo operador. O laser é utilizado seguindo todas as recomendações de segurança. Antes das irradiações, as pontas ativas das canetas são desinfetadas com álcool 70% e cobertas com filme de PVC para evitar a contaminação cruzada; e, ao final, o filme de PVC é descartado juntamente com as luvas utilizadas com aquele paciente e a ponta das canetas desinfetada novamente.

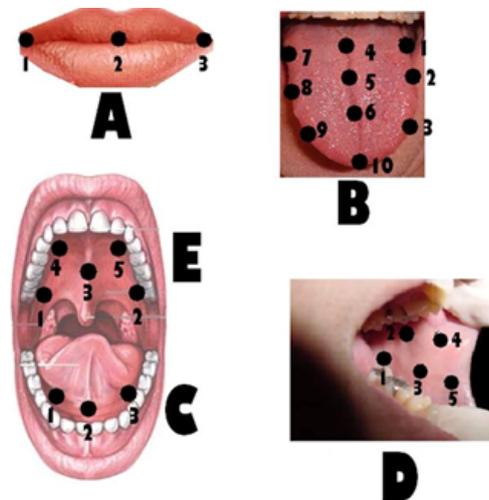
## PROTOCOLO 2 (MUCOSITE ORAL)

Dose (densidade de energia): 25J/cm<sup>2</sup> a 60J/cm<sup>2</sup>

Regiões de aplicação: A aplicação deve ser feita nas 8 regiões descritas a seguir e o número de pontos em cada uma vai depender da densidade de energia aplicada: 5 pontos na mucosa jugal direita e esquerda; 5 pontos no palato; 3 pontos no lábio inferior; 1 ponto no lábio superior; 3 pontos no dorso lingual; 3 pontos nas laterais da língua; e 3 pontos no assoalho bucal.

A Figura 01 apresenta esquematicamente os pontos de aplicação protocolados para este projeto.

FIGURA 04 – PONTOS DE APLICAÇÃO DA LASERTERAPIA SEGUNDO A TÉCNICA PONTUAL



Fonte: Melo Júnior. W.A.

Salienta-se a necessidade da irradiação sobre a lesão, além dos pontos de aplicação protocolados. Em pacientes que apresentem dor ao deglutir, pode-se fazer aplicação extraoral na região do pescoço, exceto em pacientes que possuem tumores localizados nesta região.

Número de pontos: Aplicar 4 pontos por região (quando dose de: 60J/cm<sup>2</sup>), 7 pontos por região (dose de 35J/cm<sup>2</sup>) e 10 pontos por região (dose de 25J/cm<sup>2</sup>). Nos casos em que a mucosite for bastante intensa ou abranger uma área extensa, dar preferência pela menor dose, aplicando em mais pontos.

## FREQUÊNCIA DE APLICAÇÃO

1. **Tratamento preventivo:** Inicia-se o tratamento junto com as sessões de quimio/radioterapia. Trata-se de tra-

tamento profilático, uma vez que não se espera a formação da mucosite durante o 4º ou 5º dia de tratamento antineoplásico, sendo o objetivo evitar que apareçam as lesões ou diminuir sua intensidade. Aplicações podem ser diárias (5x por semana) ou de acordo com a disponibilidade do paciente.

**2. Tratamento da mucosite instalada:** aplicações diárias ou de acordo com a disponibilidade do paciente até o término da quimioterapia ou radioterapia e regressão total das lesões.

## RESULTADOS OBTIDOS PELO PROJETO

Com um total de 2.269 aplicações de laser, correspondentes ao período entre 2013 e 2016, a atuação intervencionista da extensão universitária revela sua importância pela elevada quantidade de atendimentos. Devido à crescente demanda, houve um aumento de 288% no número de atendimentos desde que o projeto entrou em vigência, o que compõe, em média, 92 aplicações por mês atualmente, em contraste com as 28 aplicações mensais que havia no seu início.<sup>20</sup>

**Tabela 1:** Estudo Comparativo Probex "A laserterapia na prevenção e tratamento de complicações orais em oncologia" dos Anos 2013-2016

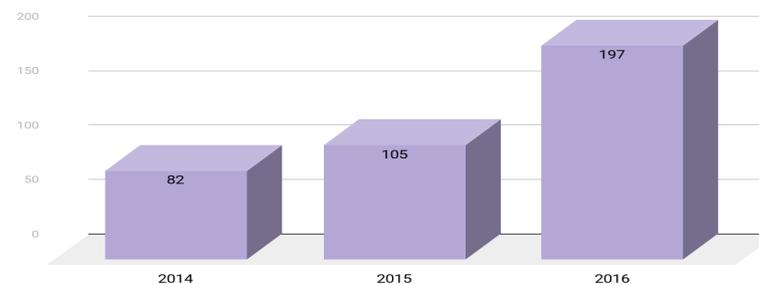
Ano	Nº	Nº de	Média
Mês		aplicações	aplicação/Mês
2013	10	284	28,4
2014	09	363	40
2015	10	518	52
2016	12	1.104	92

Fonte: Dados do PROBEX LASERTERAPIA

A comparação entre as vigências evidencia a importante incorporação e abrangência da assistência prestada pelo projeto, através do número de pacientes atendidos. No ano de 2014, 82 pacientes foram assistidos; em 2015, houve o total de 105; e, por fim, em 2016 foram 197 pacientes.<sup>20</sup>

GRÁFICO 1: COMPARAÇÃO ENTRE AS VIGÊNCIAS: NÚMERO DE PACIENTES ATENDIDOS

GRÁFICO 1: Comparação entre as vigências: número de pacientes atendidos



Fonte: Dados do PROBEX LASERTERAPIA.

Como contribuição para a comunidade acadêmica, em 2014, foi realizada uma pesquisa que objetivou comprovar a ação da laserterapia na redução do grau e do tempo de remissão da MO em pacientes oncopediátricos imunossuprimidos por quimioterapia. Tratava-se de um estudo de caso-controle com abordagem quantitativa e exploratória, realizada no HUAC, com uma amostra de 60 pacientes, entre 02 e 16 anos, que realizaram tratamento quimioterápico entre o período de novembro de 2014 a abril de 2015, período da coleta de dados. Cada grupo constou de 30 pacientes, sendo o grupo controle composto por pacientes que não receberam laserterapia, e o grupo caso

composto por paciente que receberam laserterapia diariamente. Como instrumentos para gradação da mucosite oral e avaliação do tempo de remissão das lesões orais, foram usados, respectivamente, a escala de gradação da Mucosite Oral da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1979) e o registro diário das lesões. A técnica de aplicação foi a mesma da prática da extensão.<sup>20</sup>

Avaliou-se o grau de MO entre os grupos e os ciclos quimioterápicos (Tabela 02 e Tabela 03), nos quais houve associação estatística significativa quando se comparava os efeitos da laserterapia entre os ciclos quimioterápicos ( $p < 0,01$ ). Ao se avaliar a gradação da mucosite oral, vê-se que houve redução na frequência da MO grave (graus III e IV) entre o 2º e o 3º ciclo quimioterápico do grupo controle, mostrando a relevância dos efeitos da laserterapia no manejo da MO grave.<sup>20</sup>

TABELA 02 - COMPARAÇÃO ENTRE GRAU DE MUCOSITE ORAL ENTRE OS GRUPOS E CICLOS QUIMIOTERÁPICOS.

GRUPO	Ciclo	ESCALA OMS PARA AVALIAÇÃO DA MUCOSITE ORAL						TOTAL
		2	3	4	5	6	7	
CONTROLE	Ciclo quimioterápico	2º ciclo	3	3	9	14	1	30
		3º ciclo	3	1	14	12	0	30
	Total	2º ciclo	50,0%	25,0%	60,9%	46,2%	0,0%	50,0%
		3º ciclo	6	4	23	26	1	60
100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
CASO	Ciclo quimioterápico	2º ciclo	7	6	16	1	0	30
		3º ciclo	8	15	7	0	0	30
	Total	2º ciclo	53,3%	71,4%	30,4%	0,0%	0,0%	50,0%
		3º ciclo	15	21	23	1	0	60
100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	0,0%	100,0%			

Fonte: Dados do PROBEX LASERTERAPIA.

TABELA 03 - EFEITOS SOBRE O GRUPO DO CICLO QUIMIOTERÁPICO E A INTERAÇÃO NO TEMPO DE REMISSÃO.

	F (gl)	Sig.	ETA parcial ( $\eta^2$ )
GRUPO	108,90 (1)	< 0,01	0,48
CICLO	0,04 (1)	0,83	< 0,01
GRUPO * CICLO	1,42 (1)	0,23	< 0,01

Fonte: Dados do PROBEX LASERTERAPIA.

No tocante ao tempo de remissão das feridas, a Tabela 04 mostra a redução das médias do tempo de remissão em função do grupo e do ciclo quimioterápico. Há uma considerável redução da média e no desvio-padrão no grupo caso. Constatase que a laserterapia tem eficácia em reduzir o número de dias necessários para a remissão da lesão causada pela MO.<sup>20</sup>

TABELA 04 - DESCRIÇÃO DAS MÉDIAS DO TEMPO DE REMISSÃO EM FUNÇÃO DO GRUPO E DO CICLO QUIMIOTERÁPICO

GRUPO	Ciclo quimioterápico	TEMPO DE REMISSÃO		
		MÉDIA	DESVIO PADRÃO	
CONTROLE	Ciclo quimioterápico	2º ciclo <sup>a</sup>	10,45	4,372
		3º ciclo <sup>a</sup>	11,10	4,389
		Total	10,78	4,355
CASO	Ciclo quimioterápico	2º ciclo <sup>b</sup>	4,30	2,879
		3º ciclo <sup>b</sup>	3,37	2,484
		Total	3,83	2,707
TOTAL	Ciclo quimioterápico	2º ciclo	7,32	4,794
		3º ciclo	7,23	5,264
		Total	7,28	5,015

a – b indica diferenças significativas em nível menor ou igual a 0,025.

Fonte: Dados do PROBEX LASERTERAPIA.

## CASOS CLÍNICOS

Ao longo da trajetória da extensão, alguns pacientes apresentaram lesões e características clínicas peculiares que chamaram a atenção dos extensionistas. Dentre eles, foram redigidos estudos de casos de nossos pacientes para publicação em congressos e em revista. A seguir, esses casos serão explanados.

1. Paciente masculino, 15 anos, natural de Itatuba, foi diagnosticado com Leucemia Mieloide Aguda após exames laboratoriais, sendo inicialmente tratado com citarabina (Ara-C) pela via endovenosa. Ao exame clínico intrabucal, observaram-se lesões em placa branca queratinizadas na região do sulco gengival superior. A conduta empregada foi sessões diárias de laserterapia, com aparelho com 100mW de potência e feixe de luz com 660 nm de comprimento, por 10 segundos. Como resultado, o paciente apresentou uma considerável melhora, diminuindo a extensão da lesão, regredindo assim o quadro apresentado inicialmente (Figura 05).

FIGURA 05. LESÕES EM PLACA ESBRANQUIÇADAS QUERATINIZADAS.



Fonte: Arquivo Melo Júnior. W.A.

2. Paciente, 13 anos, sexo feminino, portadora de neuroblastoma, submetida à quimioterapia com 5-fluorouracil e associações, queixando-se de dor intensa, sem poder alimentar-se devido a lesões de MO grau III (OMS) na mucosa jugal, trígono retromolar e língua. Foi aplicada laserterapia 3 vezes por semana. Na primeira sessão, utilizamos comprimento de 780nm, densidade de energia de 4,3J/cm<sup>2</sup> em torno das lesões. Da segunda em diante, utilizamos o comprimento de onda de 660nm por 4,3J/cm<sup>2</sup>, associado a bochechos com gluconato de clorexidina a 0,12%. Imediatamente após a primeira sessão, houve remissão da sintomatologia dolorosa; na segunda, o paciente já se alimentava; e na terceira, as lesões diminuíram, cicatrizando quase totalmente. No caso relatado, a paciente já estava no 5º ciclo quimioterápico sem desenvolver mucosite. Assim a laserterapia mostrou-se eficaz, viável, de baixo custo, acelerando o processo de cicatrização, diminuindo o quadro doloroso e o tempo de internação.

3. Paciente, 15 anos, sexo feminino, diagnosticada, inicialmente, com Sarcoma de Ewing em clavícula direita, submetida à quimioterapia com ifosfamida, etoposide e vincristina (doxorrubicina em ciclos subsequentes), sob nutrição parenteral, queixava-se de dor intensa. Detectando-se neutropenia febril e pancitopenia, a paciente recebeu concentrados de hemácias e plaquetas, além de granulokine, cefepime, fluconazol e nistatina. Sob tratamento ortodôntico, higiene oral precária, manifestaram-se lesões de mucosite grau III (OMS) na mucosa jugal e trígono retromolar esquerdos. A odontologia retirou o aparelho, removeu o biofilme e fez polimento dentário. Insti-

tuiu-se laserterapia três vezes por semana para tratamento das lesões de mucosite. Inicialmente, utilizamos o comprimento de onda ( $\lambda$ ) 780 nm, densidade de energia 4,3 J/cm<sup>2</sup>, analgésico, em torno das lesões. Na segunda sessão, aplicou-se o LBP com  $\lambda$  de 660 nm, densidade de energia 4,3 J/cm<sup>2</sup>, terapêutico, em torno das lesões (Figura 06). Foi orientada quanto à higiene oral e uso de bochechos com gluconato de clorexidina a 0,12%. Após a primeira sessão, houve remissão da dor; após a segunda, a paciente já se alimentava; após a quarta sessão, as lesões haviam diminuído, cicatrizando quase em sua totalidade após a quinta aplicação. Novo ciclo de quimioterapia foi iniciado duas semanas depois. Laser preventivo de  $\lambda$  660 nm, densidade de energia 1,3 J/cm<sup>2</sup> por ponto, na região de mucosa jugal, assoalho bucal, língua e palato, 3 vezes por semana, foi aplicado, visando evitar recidiva das lesões. Atualmente, no quarto ciclo quimioterápico, a paciente não mais desenvolveu lesões de mucosite. Evidenciam-se, pois, eficácias clínica e funcional da LBP, acelerando a cicatrização das lesões, diminuindo as dores e o tempo de internação da paciente.<sup>21</sup>

FIGURA 06 - LESÕES DE MUCOSITE GRAU III



Fonte: Arquivo Melo Júnior. W.A.

4. Paciente do sexo feminino, 12 anos, internada em tratamento contra Leucemia Mieloide Aguda, apresentava lesões ulcerativas e eritematosas (Figura 07), com cerca de 1,0 cm, na mucosa jugal direita, na altura do primeiro molar superior e na borda lateral esquerda da língua. Constatou-se, no momento da anamnese, que se tratava de mucosite oral em grau II, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde. Para tratamento das lesões, utilizaram-se protocolos terapêuticos de laserterapia, realizando-se a irradiação de LBP infravermelho de comprimento de onda de 808 nm em potência fixa de 100mW e energia de 2J sobre toda a extensão das lesões, durante 20s. Após três sessões realizadas em intervalos de 48 horas, as lesões apresentaram-se em remissão total.

FIGURA 07 - LESÕES ULCERATIVAS E ERITEMATOSAS



Fonte: Arquivo Melo Júnior. W.A.

5. Paciente do gênero masculino, 18 anos de idade, diagnosticado com Adenocarcinoma de coluna lombossacra, em tratamento quimioterápico antineoplásico, encontrando-se imunossuprimido e com comprometimento hepático. Durante

avaliação odontológica, foi observada a presença de queilite angular unilateral e mucosite oral grau II (Figura 08) em comissura labial direita e mucosa jugal esquerda em porção anterior, com focos infecciosos sobre as lesões. Como tratamento, foi realizada terapia fotodinâmica (TFD), com administração de fotossensibilizador azul de metileno a 5% e aplicação de laser de baixa potência, com comprimento de onda de 660nm, potência de 110mW e energia de 2J, durante 40 segundos. A conduta utilizada acelerou o processo de cura das lesões e propôs uma melhora na qualidade de vida do paciente, visto que os efeitos hepatotóxicos dos antimicrobianos administrados convencionalmente foram evitados.<sup>22</sup>

FIGURA 08 - QUEILITE ANGULAR UNILATERAL E MUCOSITE ORAL GRAU II



Fonte: Arquivo Melo Júnior. W.A.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidenciada pela literatura e ainda pela pesquisa e pelos relatos de casos clínicos, a laserterapia possui aplicabilidade

na prevenção e no tratamento das complicações orais em oncologia pediátrica, que abrangem condições como xerostomia, descamação do epitélio oral, ulcerações, infecções oportunistas e, em especial, a mucosite oral. Dessa forma, essa terapêutica comporta-se como um recurso de grande valia, uma vez que se mostra eficaz, não invasiva e pouco onerosa para o serviço.

Durante o período de experiência, percebe-se uma trajetória exitosa do projeto. Seus parâmetros de não invasividade, de efeito analgésico, anti-inflamatório, antiedematoso e biomodulador configuram uma modalidade de tratamento que rompe com a convencionalidade dos esquemas terapêuticos normativamente aplicados na assistência hospitalar que geralmente estão associados a dor, perfurações, infusão de líquidos e geração de efeitos colaterais. Assim, a ausência dessas complicações contribui para sua aceitação, conforto físico e psicológico do paciente oncológico.

Por mais que a laserterapia seja um instrumento terapêutico de grande relevância, não se deve desconsiderar a importância do controle dos fatores de risco para a MO. Nesse sentido, deve-se primar pela aplicação de métodos de educação em saúde, objetivando capacitar os indivíduos para reduzir a exposição dos pacientes aos determinantes de severidade para essa condição. Ademais, essa medida inclui orientações quanto ao padrão de higiene regular e aconselhamento medicamentoso, buscando controle microbiano, repercutindo na instalação, redução em extensão, quadros dolorosos e ainda evitando infecções secundárias nas manifestações orais decorrentes da terapia antineoplásica.

## REFERÊNCIAS

1. MELO JÚNIOR, W. A.; SILVA JÚNIOR, E. F.; CALISTA A. A.; MONTEIRO J. M. A.; PROKOPOWITSCH, I. A laserterapia na prevenção e tratamento da mucosite oral em oncologia pediátrica. **Rev enf UFPE online**. v. 10, n.7, p. 2404-2411, 2016.
2. CAVALCANTI, T.M.; ALMEIDA BARROS, R.Q.; CATÃO, M.H.C.V.; FEITOSA, A.P.A.; LINS, R.D.A.U. Conhecimento das propriedades físicas e da interação do laser com os tecidos biológicos na odontologia. **An Bras Dermatol**. v.86, n.5, p.955-60, 2011.
3. LINS, R.D.A.U.; LUCENA, K.C.R.; GRANVILLE-GARCIA, A.F.; DANTAS, E.M.; CATÃO, M.H.C.V.; CARVALHO NETO, L.G. Efeitos bioestimulantes do laser de baixa potência no processo de reparo. **An Bras Dermatol**. v.85, n.6, p.849-55.,2010.
4. ANDRADE, A.G.; LIMA, C.F.; ALBUQUERQUE, A.K.B. Efeitos do laser terapêutico no processo de cicatrização das queimaduras: uma revisão bibliográfica. **Rev Bras Queimaduras**. v.9, n.1, p.21-30, 2010.
5. CORADINI, J.G.; MATTJE, T.F.; BERNADINO, G.B.; PERETTI, A.L. et al. Comparação entre o laser de baixa potência, ultrassom terapêutico e associação, na dor articular em ratos Wistar. **Rev Bras Reumatol**. v.54, n.1, p.7-12,2014.
6. TRINDADE, A.K.; PEREIRA, P.; SOARES,A.; SÁ, J.S. et al. Efeitos bioestimuladores do laser de baixa intensidade e LED terapia na saúde: uma ação interdisciplinar e social. **ENEX**. 5p. 2013.
7. CARNEIRO, M.V.S.M.; CATÃO, H.C.V. Aplicações da terapia fotodinâmica na odontologia. **UNIMEP**.v. 22, n.1, p. 25-32, 2012.
8. GARCEZ, A.S.; RIBEIRO, M.S.; NÚÑES, S.C. Laser de baixa potência: princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia. Rio de Janeiro: ELSEVIER, 2012.
9. RAMPINI, M.P.; FERREIRA, S.E.M.; FERREIRA, C.G.; ANTUNES, H.S. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. **Rev Bra Cancerol**.v.55, n.1, p.59-68, 2009.
10. CUNHA, C.B. Avaliação da eficácia do tratamento para mucosite oral induzida por cinco-fluoracil, com uso de laser de baixa potência em diferentes comprimentos de onda [dissertação]. São Paulo: IPEN, 2010.
11. BRITO,C.A.; ARAÚJO, D.S.; GRANJA, J.G.; SOUZA, S.M. et al. Efeito da clorexidina e do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite oral. **Rev Odontol UNESP**. v.42, n.4, p.236-241,2012.
12. LALLA, R.V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**. v.121, n.8, p.1339, 2015.
13. DJAVID, G.E. Low level laser therapy in management of chemotherapy-induced oral mucositis: prophylaxis or

- treatment?. **Journal of Lasers in Medical Sciences**. v.2, n.1, p.12-17, 2011.
14. OBEROI, S.; ZAMPELLINI-NETTO, G.; BEYENE, J.; TREISTER, N.S. Sung L. Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**. v.9, n.9, 2014.
15. CIAIS,G.; NAMER, M.; SCHNEIDER, M.; DEMAR-D,F. et al. Laser therapy in the prevention and treatment of mucositis caused by anticancer chemotherapy. **Bull Cancer**. v.79, n.2, p.183-91, 1992.
16. JADAUD,E.; BENSAUDUN, R.J. Low-level laser therapy in the management of oral induced mucositis. **Laser Ther**. v.24, n.4, p.363-70, 2012.
17. FIGUEIREDO, L.P. et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Rev Assoc Med Bras**. v.59, n.5 , p.465-74, 2013.
18. SILVA, V. C.; BARROS, D. G. M.; ALMEIDA, I. W. P.; SILVA, D. F. B.; MELO JUNIOR, W. A.. A laserterapia na prevenção e tratamento das complicações orais em oncologia: melhorando a qualidade de vida de crianças com câncer. **RevICO**. v.15, n.1, p.15, 2017.
19. BARROS, D. G. M.; SILVA, V. C.; SILVA, D. F. B.; ALMEIDA, I. W. P.; MELO JUNIOR, W. A. Avaliação periódica das condições bucais de pacientes em ambiente hospitalar: uma vivência em oncologia pediátrica. **RevICO**. v.15, n.1, p.15, 2017.
20. MELO JÚNIOR, W. A. A laserterapia de baixa potência no tratamento e prevenção das complicações bucais em oncologia. Relatório final. Campina Grande: PROBEX, 2014, 101p.
21. MEDEIRO, N.J.S.; MEDEIRO, N.F.S.; SANTOS, C.C.M.; PARENTE, G.V.U. et al. Lowpower laser therapy in chemical-induced oral mucositis: a case study. **BJORL**. v.79, n.8, p.792, 2013.
22. BARROS, D. G. M.; SILVA, V. C.; SILVA, D. F. B.; ALMEIDA, I. W. P.; MELO JUNIOR, W. A. Terapia fotodinâmica no tratamento de lesões orais induzidas por quimioterapia antineoplásica. **RevICO**. v.15, n.1, p.15, 2017.

## ORGANIZADORES

### **William Alves de Melo Junior**

Odontólogo da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Especialista em Gerontologia e Saúde do Idoso. Mestre em Odontologia / Laser na Odontologia (UNICSUL).

Coordenador do Projeto de Extensão Universitária (PROBE-X-UFCG) *Laserterapia na Prevenção e Tratamento das Complicações Oraís em Oncologia Pediátrica*, em vigência no Hospital Universitário Alcides Carneiro – HUAC , desde 2012.

### **Andrea Abreu Calista**

Enfermeira. Especialista em Auditoria em Serviços de Saúde e Gestão em Saúde. Graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco/UFPE.

## AUTORES

**Ádylla Maria Alves de Carvalho**

Graduanda do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande/UFCCG.

**Andrea Abreu Calista**

Graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco/UFPE.

**Carolina de Lourdes Lopes Rêgo**

Graduanda do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba/UEPB.

**Danyllo Guimarães Morais Barros**

Graduando do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba/UEPB.

**Dário José de Macêdo**

Graduando do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande/FCM.

**Edvairdo Ferreira da Silva Júnior**

Enfermeiro pela Universidade Estadual da Paraíba/UEPB.

**Fernanda Suely Barros Dantas**

Graduanda do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba/UEPB.

**Giulyanne Sabryne de Farias Silva**

Graduanda do curso de Fisioterapia da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande/FCM.

**Isaac Wilson Pereira de Almeida**

Graduando do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba/UEPB.

**Jéssica Morgana Almeida Monteiro**

Graduanda do curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande/UFCG.

**José Renato Oliveira Silva**

Graduado em Odontologia pela Universidade Estadual da Paraíba/UEPB.

**Maria José Estevão dos Santos**

Graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande/UFCG.

**Markeynya Maria Gonçalves Vilar Pinto**

Enfermeira pela Universidade Federal de Campina Grande/UFCG.

**Viviane Costa Silva**

Graduanda do curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba/UEPB.

**William Alves de Melo Junior**

Odontólogo. Especialista em Gerontologia e Saúde do Idoso. Mestre em Odontologia / Laser na Odontologia (UNICSUL). Coordenador do Projeto de Extensão Universitária (PROBEX-UFCG) *Laserterapia na Prevenção e Tratamento das Complicações Orais em Oncologia Pediátrica.*

FORMATO 14x21 cm

TIPOLOGIA Adobe Garamond Pro

Nº DE PÁG. 181

EDITORA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE- EDUFCG