

UNICESUMAR - CENTRO UNIVERSITÁRIO DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

**ABORDAGEM DAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA QUIMIOTERAPIA
ANTINEOPLÁSICA**

GUSTAVO PEREIRA MACKINCS

MARINGÁ – PR

2019

Gustavo Pereira Mackincs

**ABORDAGEM DAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA QUIMIOTERAPIA
ANTINEOPLÁSICA**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia, sob a orientação da Prof^a. Dr^a. Maria Paula Jacobucci Botelho.

MARINGÁ – PR

2019

FOLHA DE APROVAÇÃO

Gustavo Pereira Mackincs

ABORDAGEM DAS MANIFESTAÇÕES BUCAIS DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UniCesumar – Centro Universitário de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Odontologia, sob a orientação da Profª. Drª. Maria Paula Jacobucci Botelho.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor - instituição

Nome do professor - instituição

Dra. Maria Paula Jacobucci Botelho – Centro Universitário de Maringá

A todas as viagens no caminho de volta para casa.

RESUMO

MACKINCS, Gustavo Pereira. **Abordagem das manifestações bucais da quimioterapia antineoplásica**. 2019. 24 páginas. Revisão de literatura (Odontologia) – Centro Universitário de Maringá, Maringá, 2019.

O câncer é a segunda maior causa de morte no Brasil e no mundo e é estimado que, apenas em 2018, mais de 18 milhões de novos casos e mais de 9,6 milhões de óbitos tenham sido registrados mundialmente. O aumento na incidência do câncer está atualmente relacionado ao estilo de vida das populações dos países industrializados, mudando o que se pensava sobre a pobreza e as infecções serem os principais fatores relacionados ao desenvolvimento da doença. Os tratamentos disponíveis para as neoplasias malignas incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea. A quimioterapia é frequentemente a primeira escolha e, aproximadamente, 70% dos pacientes utilizarão esse tratamento em algum momento. Essa é aplicada em datas periódicas e atua impedindo o crescimento e maturação das células que se proliferam com rapidez, como as da mucosa oral e gastrointestinal, medula óssea e pelos. Cerca de 40% dos pacientes apresentam complicações bucais consequentes desse efeito, que podem causar interferência no tratamento e até levar ao óbito. Dito isso, o objetivo desse estudo é correlacionar as principais complicações bucais da quimioterapia antineoplásica e sua correta abordagem, através de uma revisão de literatura nas bases de dados online *PubMed*, *SciELO*, Plataforma EBSCO e documentos oficiais do governo brasileiro e da Organização Mundial da Saúde. A literatura estudada evidencia que existem várias complicações bucais decorrentes do tratamento quimioterápico, divididas em dois tipos. O primeiro diz respeito às complicações decorrentes da ação direta dos oncoaterápicos sobre os tecidos da região estomatognática, como a mucosite, a hipossalivação e a neurotoxicidade. No segundo tipo estão as complicações que surgem da ação indireta dos fármacos da quimioterapia, sendo elas as infecções bacteriana, fúngica e viral e a hemorragia oral. A higiene bucal é a atitude mais efetiva na prevenção e diminuição da sintomatologia das complicações, porém cada uma tem seu tratamento específico. É de extrema importância que os profissionais tenham consciência que os pacientes sob tratamento oncoaterápico requerem cuidados específicos em relação à sua saúde bucal, sendo que devem ser acompanhados regularmente por um cirurgião-dentista para que o tratamento, monitoramento e prevenção das complicações bucais resultantes da quimioterapia resulte na melhora da qualidade de vida durante e após o tratamento.

Palavras-chave: Protocolos antineoplásicos. Manifestações bucais. Assistência odontológica.

ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death in Brazil and in the world and its estimated that, only in 2018, more than 18 million new cases and more than 9.6 million deaths were recorded worldwide. The increase in the incidence of cancer is currently related to industrialized countries populations' lifestyle, changing what was thought about poverty and infections being the major factors related to the development of the disease. Available treatments for malignant neoplasm include surgery, radiotherapy, chemotherapy and bone marrow transplantation. Chemotherapy is often the first choice and about 70% of patients will use this treatment at some point. This is applied on periodic dates and acts preventing the growth and maturation of quickly proliferation cells', such as the oral and gastrointestinal mucosa, bone marrow and hairs. About 40% of patients will present oral complications resulting from this effect, which can interfere in the treatment and even lead to death. Said that, the aim of this study is to correlate the main oral complications of antineoplastic chemotherapy and its correct approach, through a literature review of the online databases PubMed, SciELO, EBSCO Platform and official documents from the Brazilian government and the World Health Organization. The literature studied shows that there are several oral complications resulting from chemotherapy treatment, divided into two types. The first concerns the complications resulting from the direct action of oncotherapeutics on the stomatognathic region, such as mucositis, hyposalivation and neurotoxicity. In the second type are the complications that arise from the indirect action of chemotherapy drugs, which are bacterial, fungal and viral infections and oral bleeding. Oral hygiene is the most effective attitude in preventing and reducing the symptoms of the complications, but each one has its specific treatments. It is extremely important that professionals be aware that patients under oncotherapeutics treatment requires specific care in relation to their oral health and should be regularly monitored by a dentist so that the treatment, monitoring and prevention of oral complications resulting from chemotherapy results in the improvement of quality of life during and after treatment.

Keywords: Antineoplastic protocols. Oral manifestations. Dental care.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 JUSTIFICATIVA.....	9
1.2 OBJETIVOS.....	10
1.2.1 Objetivo geral.....	10
1.2.2 Objetivo específico.....	10
1.3 METODOLOGIA.....	11
2 DESENVOLVIMENTO	11
2.1 MUCOSITE.	12
2.2 XEROSTOMIA	14
2.3 NEUROTOXICIDADE.....	15
2.4 INFECÇÕES BACTERIANAS.....	16
2.5 INFECÇÕES FÚNGICAS.....	17
2.6 INFECÇÕES VIRAIS.....	18
2.7 HEMORRAGIA ORAL.....	19
CONCLUSÃO	20
REFERÊNCIAS	22

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias, também conhecidas como tumores, são caracterizadas pelo crescimento e multiplicação anormal das células de um determinado órgão, podendo ser categorizadas como benignas ou malignas, e recebem diferentes nomenclaturas de acordo com o tecido em que se originam (PFEIFER; WICK, 2018, p. 164; BRASIL, 2019, p. 16-19; BRASIL, 2019, p. 15).

Segundo Pfeifer e Wick (2018), as neoplasias benignas possuem crescimento lento, comumente encapsuladas, sem invasão de outros tecidos e estruturas, e geralmente não apresentam risco à vida, exceto em casos em que estejam localizadas e alterando a função de estruturas importantes. Em contrapartida, as que possuem caráter maligno frequentemente apresentam progressão rápida, alta atividade mitótica, atipia celular e capacidade de metástase, condição onde as células tumorais se desprendem do sítio de origem e colonizam outras estruturas no organismo, o que determina o caráter agressivo desse tipo de neoplasia (BRASIL, 2019, p. 15-16).

Os tumores benignos, em geral, são nomeados de acordo com a estrutura ou tecido em que se desenvolvem primariamente acrescido do sufixo “oma” (por exemplo, lipoma – tumor benigno do tecido adiposo). Em contrapartida, as neoplasias malignas, popularmente conhecidas como câncer, podem ser classificadas em três principais tipos: carcinoma, se originado do tecido epitelial; sarcoma, se proveniente de tecido mesenquimal; ou ainda, misto se apresentar componentes de ambos os tipos de tecido. Assim como as benignas, também são precedidas pelo termo que designa o tecido de sua histogênese (por exemplo, adenocarcinoma, tumor maligno das glândulas; angiosarcoma, câncer das células que revestem as paredes dos vasos sanguíneos) (PFEIFER; WICK, 2018, p. 166; BRASIL, 2019, p. 19).

O câncer, dentre as doenças e agravos não-transmissíveis, é a segunda maior causa de morte no Brasil e no mundo (21%), atrás apenas das doenças cardiovasculares (48%) (BRASIL, 2017, p. 25). E, de acordo com a Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (*International Agency for Research on Cancer*), é estimado que, apenas em 2018, mais de 18 milhões de novos casos e mais de 9,6 milhões de óbitos por câncer tenham sido registrados no mundo. Ainda a nível mundial, um a cada cinco homens (20%) e uma a cada seis mulheres (16,6%) desenvolverá câncer no decorrer da vida (OMS, 2018, p. 2), sendo que no sexo masculino as maiores incidências são em pulmão (14,5%), próstata (13,5%), região

colorretal (10,9%), estômago (7,2%) e fígado (6,3%), e no sexo feminino em mama (24,2%), região colorretal (9,4%), pulmão (8,4%), colo do útero (6,6%) e tireoide (5,1%); assim como um a cada oito homens (12,5%) e uma a cada onze mulheres (9,09%) irá a óbito devido à doença, principalmente pelo câncer de pulmão (22%; $\cong 1:5$) e fígado (10,2%; $\cong 1:10$) e de mama (15%; $\cong 1:7$) e pulmões (13,8%; $\cong 1:8$), respectivamente (OMS, 2018, p. 1). No Brasil, o quadro pouco se altera, sendo que as chances de desenvolver e de ir a óbito em consequência da patologia, respectivamente, são de 24,5% ($\cong 1:4$) e 11,2% ($\cong 1:9$) nos homens e 11,2% ($\cong 1:9$) e 8,1% ($\cong 1:12$) nas mulheres, tendo como principais protagonistas os cânceres de próstata e de mama (OMS, 2018, p. 1).

O crescente aumento na incidência do câncer está relacionado a vários fatores, dentre eles o crescimento e envelhecimento da população que, juntamente com o desenvolvimento social e econômico, vêm modificando a prevalência da doença, diminuindo os tipos de câncer relacionados à pobreza e infecções e aumentando os relacionados ao estilo de vida da população dos países industrializados (OMS, 2018, p. 1), invertendo assim a perspectiva que se tinha na década passada sobre a epidemiologia da doença (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 267).

O tratamento do câncer objetiva curar, melhorar e prolongar a vida do paciente, e para seu alcance são propostos protocolos médicos que podem incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea (WONG, 2014, p. 1), os principais e mais utilizados, separadamente ou associados (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 663; HONG et al., 2010, p. 1008; WONG, 2014, p. 1). A quimioterapia é frequentemente a primeira escolha, sendo que aproximadamente 70% dos pacientes que possuem neoplasias utilizarão esse tratamento em algum momento, em associação ou não aos outros tipos de tratamento (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 663).

A quimioterapia é aplicada em datas periódicas, visando respeitar o tempo necessário para a reparação celular, pois o tratamento afeta tanto as células neoplásicas quanto as células normais que se proliferam com rapidez, como as da mucosa oral, tubo digestivo, medula óssea e pelos, impedindo seu crescimento e multiplicação (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 664; PAIVA et al., 2010, p. 48; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 93). É uma forma de tratamento sistêmico onde os medicamentos são administrados pela via parenteral, e variam de acordo com o esquema terapêutico. Esse por sua vez, juntamente com a dose terapêutica, o número

de ciclos programados e o prognóstico, dependerá da linhagem histológica e estadiamento clínico da doença (PAIVA et al., 2010, p. 48; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 89; WONG, 2014, p. 2).

Esse tipo de tratamento possui efeitos colaterais consideráveis, como náuseas, vômito, diarreia, inapetência e ainda aproximadamente 40% dos pacientes apresentarão complicações na região bucal no decorrer dos ciclos, gerando assim um maior risco de contaminação e infecção sistêmica, justo à imunossupressão causada pelo tratamento (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 663; HESPANHOL et al., 2007, p. 1086; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 90). O surgimento das alterações na região oral, bem como o grau de severidade, depende do tipo e do grau de malignidade do tumor, dosagem das drogas quimioterápicas e outras que estiverem em uso concomitante, frequência e duração do tratamento, idade do paciente e nível de higiene bucal antes e após a terapia (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 663; EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 267; PAIVA et al., 2010, p. 48).

Sendo assim, é necessário que esses pacientes tenham um acompanhamento tanto médico quanto odontológico e recebam a correta abordagem dos problemas bucais decorrentes do tratamento quimioterápico, pois dependendo da gravidade das lesões a terapêutica médica pode sofrer interferências, levando a complicações sistêmicas importantes.

1.1 JUSTIFICATIVA

As doenças e agravos não transmissíveis são atualmente responsáveis pela maior taxa de adoecimento e óbito da população, onde o câncer se apresenta como segunda maior causa de morte com cerca de 21% no Brasil e no mundo, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares (BRASIL, 2017, p. 25).

Para o tratamento da condição uma das alternativas é a quimioterapia antineoplásica, utilizada em aproximadamente 70% dos pacientes, que age sistemicamente através dos medicamentos administrados, eliminando as células malignas sem distinguir as células normais que se proliferam com rapidez, como as da mucosa oral não queratinizada, causando efeitos e complicações desagradáveis e críticos ao paciente (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 663; HESPANHOL et al., 2007, p. 1086).

Devido à alta sensibilidade que os tecidos e estruturas da cavidade oral apresentam frente ao mecanismo de ação dos quimioterápicos, os efeitos adversos gerados nela representam as complicações mais comuns da quimioterapia. Sendo assim, sabendo-se que a boca é local de grande contaminação e risco para disseminação sistêmica de patógenos, fator de extrema periculosidade consequente à imunossupressão causada pelos fármacos desse tratamento, se faz importante o estudo sobre suas principais manifestações bucais, que ocorrem em aproximadamente 40% dos pacientes, bem como a conduta ideal de controle e possível remissão das alterações locais e sistêmicas (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 663; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 90).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Correlacionar as principais complicações bucais da quimioterapia antineoplásica e sua correta abordagem.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão de literatura nas principais bases de dados, buscando os principais artigos, livros e publicações científicas que abordem o tema pesquisado.
- Explanar sobre as principais complicações bucais decorrentes do tratamento antineoplásico, principais medicamentos que as causam e sua correta conduta odontológica.

1.3 METODOLOGIA

Foi realizado uma busca nas bases de dados *PubMed*, Plataforma *EBSCO*, *SciElo*, nos documentos oficiais do governo brasileiro e da Organização Mundial da Saúde, utilizando as palavras-chave complicações orais e quimioterapia, tanto em português quanto em inglês, com operador booleano *and*, incluindo apenas publicações em português e inglês, disponíveis na íntegra gratuitamente e publicadas a partir do ano 2000. A literatura que não se enquadrou nos itens de inclusão, foi descartada.

2 DESENVOLVIMENTO

Embora os medicamentos utilizados na quimioterapia antineoplásica sejam efetivos na eliminação do tumor, eles acabam por causar toxicidade às estruturas da cavidade oral, de forma direta e/ou indireta (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002; HONG et al. 2010; HESPANHOL et al., 2007).

A toxicidade direta sobre o sistema estomatognático ocorre devido aos efeitos dos oncoaterápicos sobre as células das mucosas orais, afetando-as durante a mitose e ocasionando alterações na renovação das células da camada basal do epitélio, podendo levar à atrofia, afinamento, inflamação e ulceração da mucosa. Esse tipo de efeito colateral manifesta-se pela mucosite, hipossalivação e neurotoxicidade. (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 664; HESPANHOL et al., 2007, p. 1086).

Por outro lado, os efeitos tóxicos que ocorrem indiretamente sobre o sistema estomatognático ocorrem pela ação dos fármacos sobre determinadas células do organismo, principalmente as da medula óssea, causando sua supressão e diminuição da fabricação de células da linhagem vermelha e branca, levando o paciente a quadros de trombocitopenia (redução do número de plaquetas no sangue) e granulocitopenia (redução do número de leucócitos granulócitos no sangue) que, respectivamente, acabam por gerar hemorragias maiores riscos de infecções de todos os tipos e maiores riscos de infecções de todos os tipos. Essa toxicidade se manifesta através das infecções bacterianas, fúngicas e virais, e do sangramento oral (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 664; HESPANHOL et al., 2007, p. 1086).

2.1 MUCOSITE

A mucosite é tida como uma das estomatotoxicidades mais comuns, sérias e potentes causadas pela quimioterapia (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 93), sendo caracterizada como uma inflamação ou ulceração da mucosa oral que ocorre devido aos efeitos citotóxicos dos quimioterápicos e que, clínica ou histopatologicamente, não é passível de ser caracterizada como outra doença (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002 *apud* MCCARTHY et al., 1998, p. 664). Ela ocorre de 5 a 14 dias após a administração dos fármacos e, dependendo do oncoterápico utilizado, cerca de 40 a 99% dos pacientes sob quimioterapia desenvolvem essa alteração (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 664; HESPANHOL et al., 2007, p. 1090; GOYRI; RAMOS; PÉRES, 2014, p. 90; WONG, 2014, p. 4).

Essa manifestação surge devido aos efeitos diretos dos quimioterápicos, com prevalência específica sobre tecidos não queratinizados, como palato mole, mucosa jugal, lábios, ventre de língua e assoalho bucal (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 267; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 90; WONG, 2014, p. 4). Nesses tecidos, causam uma diminuição na taxa de renovação das células da camada basal do epitélio oral, o que gera a redução da espessura, queratinização, descamação e eritema intenso que, clinicamente e sintomaticamente, inicia-se por uma sensação de queimação seguida pelo aumento da sensibilidade aos alimentos, dor intensa e constante que, conforme progride, torna atividades básicas como comer, falar e dormir, em tarefas desconfortáveis e dolorosas, fatores que corroboram para a debilidade sistêmica do paciente (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 665; HESPANHOL et al., 2007, p. 1090; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 90; WONG, 2014, p. 4). E ainda, em casos mais severos pode comprometer as vias aéreas causando lesões cerebrais por anóxia, podendo levar ao óbito (WONG, 2014, p. 4).

A severidade da mucosite é multifatorial e dependerá de fatores genéticos, idade do paciente, tipo de câncer, regime de tratamento e nível de engajamento na higienização bucal (ACHARYA et al., 2017, p. 265). E, para classificar seu estadiamento e severidade, a Organização Mundial da Saúde em 1979 criou a classificação clínica dessa manifestação, dividindo-a em cinco estágios diferentes. O primeiro, tido como grau 0 (nenhum), é usado quando nenhuma alteração e nenhum sítio afetado são encontrados; o grau 1 (suave), presença de úlcera indolor, eritema ou sensibilidade leve; grau 2 (moderado), presença de eritema e úlceras dolorosas,

mas o paciente ainda consegue ingerir alimentos sólidos; grau 3 (severo), presença de eritema e úlceras dolorosas, e o paciente só consegue se alimentar por dieta líquida; grau 4 (risco de vida), alimentação por via oral se torna impossível (OMS, 1979; EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 268; WONG, 2014, p. 5).

Dentre os principais quimioterápicos utilizados no tratamento antineoplásico, os que estão mais relacionados com o surgimento da mucosite, de acordo com a literatura encontrada, são: metotrexato (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 665; HESPANHOL et al., 2007, p. 1091; EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 271; MORAIS et al., 2014, p. 83; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 90); fluoracil (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 665; HESPANHOL et al., 2007, p. 1091; EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 271; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 90); doxorubicina (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 665; MORAIS et al., 2014, p. 83; ACHARYA et al., 2017, p. 262); e a ciclofosfamida (HESPANHOL et al., 2007, p. 271; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 90; ACHARYA et al., 2017, p. 262). Além desses, os autores ainda relevam a importância das associações entre dois ou mais quimioterápicos, visto que essas tendem a potencializar o surgimento e progressão da mucosite, sendo os principais a floxuridina, mitomicina, vincristina e vinorelbina (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 665).

Nos casos em que o tratamento não afetou de maneira exacerbada a medula óssea do paciente, as lesões geralmente se resolvem espontaneamente, sem deixar cicatriz (HESPANHOL et al., 2007, p. 1090), entre duas a três semanas após o fim da quimioterapia. Não há um tratamento totalmente efetivo contra a condição, tornando a prevenção a atitude mais eficiente (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 665).

Os autores descrevem que o paciente deve ser encorajado a realizar a higienização bucal em qualquer estágio do tratamento (MORAIS et al., 2014 *apud* TRINDADE et al., 2009, p. 84), visto que esse cuidado tem efeito positivo sobre a atenuação dos efeitos da mucosite e de outras complicações (ACHARYA et al., 2017, p. 265). Ainda, aconselham a prescrição e uso do digluconato de clorexidina a 0,12% (HESPANHOL et al., 2007, p. 1090; MACEDO et al., 2015, p. 221) que, apesar de não eliminar as lesões da mucosa oral, é capaz de diminuir a frequência e intensidade das complicações bucais, principalmente a mucosite, prevenindo sua instalação e evolução dos quadros existentes através de sua ação antisséptica, sem causar efeitos deletérios ao paciente (MORAIS et al., 2014 *apud* PINTO et al., 2006, p. 83-84; MACEDO et al., 2015, p. 221). Por fim, uma alternativa recente e que tem

demonstrado grande efetividade é o laser de diodo ou de baixa intensidade. Seu efeito terapêutico atua acelerando o reparo das feridas e promovendo alívio da dor, tendo efeitos positivos na prevenção e tratamento da mucosite (HESPANHOL et al., 2007, p. 1092; OBEROI et al., 2014, p. 1).

2.2 XEROSTOMIA

A xerostomia também é considerada uma das complicações mais sérias da quimioterapia, afeta cerca de 35 a 97% dos pacientes (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 270), podendo se apresentar concomitantemente ou de forma secundária ao surgimento da mucosite (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 94). O correto seria denominá-la como a sensação de boca seca, uma das consequências da hipossalivação que seria a nomenclatura correta para diminuição do fluxo salivar consequente à ação citotóxica dos oncoterápicos (NAVAZESH, 1996, p. 172). Porém, os autores estudados utilizam o primeiro termo, razão pela qual será utilizado neste trabalho.

A partir do segundo dia de tratamento quimioterápico, as drogas começam a afetar as células das glândulas salivares, causando atrofia dos ácinos, necrose, degeneração e fibrose (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 94), que resultam na diminuição do fluxo salivar, do pH bucal e da quantidade de amilase salivar e imunoglobulinas IgA. Clinicamente tais efeitos geram o aumento na viscosidade e diminuição da quantidade de saliva, causando dificuldades na deglutição, fala e conforto, acúmulo de biofilme dental que, associado a estágios mais avançados de mucosite onde o paciente só consegue ter uma dieta pastosa, aumenta o risco de incidência de lesões cariosas. Ainda, pode intensificar os sintomas da mucosite e causar ulceração, favorecendo infecções oportunistas (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 665-666; HESPANHOL et al., 2007, p. 1090-1091). Ainda, não é incomum os pacientes relatarem mudanças no paladar após o início do tratamento, visto que os quimioterápicos são secretados na saliva durante vários dias (ACHARYA et al., 2017).

Dos oncoterápicos utilizados no tratamento e que estão relacionados ao surgimento da xerostomia, tem-se como principal a doxorubicina, porém outros medicamentos que possam estar sendo utilizados pelo paciente também podem gerar a condição, como os hipertensivos, antidepressivos, tranquilizantes, anti-histamínicos

e diuréticos (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 666). Ainda, segundo Morais et al. (2014), o teniposídeo, paclitaxel, metotrexato, idarrubicina, epirubicina, cisplatina e citarabina também podem levar ao aparecimento da xerostomia.

Sendo a xerostomia uma condição multifatorial (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 270) e que pode ser gerada tanto pela alteração das células das glândulas salivares consequente à ação dos quimioterápicos quanto pela presença de infecções ou até mesmo da mucosite (HESPANHOL et al., 2007, p. 1090), faz-se necessário que os fatores envolvidos sejam conhecidos, sendo que nos casos em que está presente pela ação dos quimioterápicos e também nos casos mais severos, sugere-se a prescrição de saliva artificial (HESPANHOL et al., 2007, p. 1092; PAIVA et al., 2010, p. 49; WONG, 2014, p. 9), hidratante oral e labial (WONG, 2014, p. 9), que não findarão a condição, mas possibilitarão uma melhora no conforto, nutrição e na fala (HESPANHOL et al., 2007, p. 1091). Sugere-se ainda aconselhar o paciente a ingerir maiores quantidades de água durante o dia (PAIVA et al., 2010, p. 49; WONG, 2014, p. 9) e evitar alimentos e produtos que possam desidratar a mucosa, como café e bebidas com cafeína, chás e até mesmo enxaguantes bucais que contenham álcool em sua composição (WONG, 2014, p. 9). Como dito anteriormente, a higiene bucal é uma das atitudes mais efetivas na prevenção e diminuição da sintomatologia das complicações bucais da quimioterapia (ACHARYA et al., 2017, p. 264) e deve ser encorajada durante todo o tratamento (MORAIS et al., 2014 *apud* TRINDADE et al., 2009, p. 84).

2.3 NEUROTOXICIDADE

A neurotoxicidade, também chamada de dor oral, se manifesta através de um desconforto e dor semelhante à pulpíte, de forma constante e aguda, sem alterações clínicas, ocasionada pelo envolvimento dos quimioterápicos sobre os nervos maxilares, com predominância por corpo de mandíbula, especificamente na região dos molares (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 666). Afeta cerca de 6% dos pacientes (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 666; HESPANHOL et al., 2007, p. 1090), porém em um estudo com crianças menores de 12 anos com qualquer tipo de malignidade e sob tratamento quimioterápico, El-Housseiny et al. (2007) encontraram cerca de 58% dessas crianças com manifestações da condição, enquanto valores mais altos (77%) e mais baixos (8%) foram encontrados pelos autores por eles

estudados, o que associaram às diferentes doses de quimioterápicos utilizados, que variam de acordo com o paciente e tipo de malignidade caracterizando a dose-dependência da manifestação.

Os principais medicamentos relacionados ao surgimento da neurotoxicidade são os alcalóides de vinca, etoposido e cisplatina (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 666).

Martins, Caçador e Gaeti (2002) descrevem que alguns dos sintomas da neurotoxicidade são revertidos quando a terapêutica é descontinuada ou diminuída, porém outros podem persistir por tempo indeterminado, como a neuropatia residual. Para o tratamento da sintomatologia, Paiva et al. (2010) recomendam a administração de analgésicos de efeito sistêmico.

2.4 INFECÇÕES BACTERIANAS

As infecções bacterianas têm sua importância na facilidade em se instalar e se disseminar no organismo do paciente decorrente da ação direta dos quimioterápicos sobre as células da medula óssea, afetando o processo de fabricação e maturação das células sanguíneas, levando a quadros de leucopenia (baixo número de leucócitos), trombocitopenia e anemia, que alteram o grau de proteção do sistema imune contra agentes patogênicos (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 664; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 94).

As principais bactérias relacionadas a esse tipo de infecção são as gram negativas, principalmente a *Escherichia coli* e *Pseudomonas* (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 667; WONG, 2014, p. 5). Geralmente, os sinais e sintomas da condição não são evidentes, devido à mielossupressão, mas o paciente pode apresentar febre acima de 37,5°C e desconforto generalizado, sendo que os sítios mais afetados na região oral são gengiva, dentes e mucosa (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 667). E ainda, quão mais ciclos do tratamento quimioterápico o paciente receber, mais chances de desenvolver infecções bacterianas ele terá, o que pode ser associado ao prolongamento da mielossupressão e debilitação do paciente (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 271).

Para o tratamento das infecções bacterianas sistêmicas, os pacientes geralmente recebem antibióticos por via parenteral por prescrição do médico especialista, e a literatura ainda evidencia que o abuso na administração desses

medicamentos está relacionado ao aumento no risco de infecções oportunistas, condição já existente no paciente imunocomprometido e que, se agravada, pode levar a complicações importantes (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 271). Para o tratamento das infecções localizadas na cavidade oral, Wong (2014) sugere o tratamento com a associação entre penicilina e metronidazol acompanhados da melhora na higienização, associando assim a ação química e mecânica na remoção dos agentes patogênicos. E, em casos onde a higienização se torna difícil, recomenda-se a prescrição de enxaguatórios bucais contendo digluconato de clorexidina. Ainda, ACHARYA et al. (2017) descreveram que o uso de enxaguatórios bucais formulados com bicarbonato de sódio tem efeito imediato na cavidade oral, diminuindo a acidez e retornando o pH para valores próximos ao de neutralidade, conseqüentemente interferindo e impedindo a colonização por fungos e bactérias acidúricas.

2.5 INFECÇÕES FÚNGICAS

A prevalência de infecções fúngicas é bastante variável podendo ser encontradas em cerca de 1 até 75% dos pacientes submetidos ao tratamento, sendo essa variação associada aos diferentes efeitos imunossupressores de cada fármaco (MORAIS et al., 2014 *apud* WILLIAMS et al., 1992, p. 84; GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 94; EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 271). São consideradas oportunistas, pois à medida que a mielossupressão e a diminuição do fluxo salivar se instalam elas encontram um habitat ideal para seu desenvolvimento e iniciam a colonização (HESPANHOL et al., 2007, p. 1092). Apesar de serem menos frequentes que as infecções bacterianas (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 667), são conhecidas por causar aproximadamente 85% das septicemias nos pacientes oncológicos (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002 *apud* BERGMAN et al., 1989, p. 667), causando uma mortalidade por infecção sistêmica duas a três vezes maior que as outras (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002 *apud* SWEENEY et al., 1998, p. 667).

Os microrganismos mais comumente encontrados nas infecções fúngicas em pacientes oncológicos pertencem ao gênero *Candida*, principalmente a *Candida albicans* (HESPANHOL et al., 2007, p. 1092), relacionadas às mais perigosas e fatais complicações dentre os vários tipos de infecção (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 271; WONG, 2014, p. 5). Clinicamente, manifesta-se principalmente nas formas eritematosa e pseudomembranosa. A forma eritematosa se apresenta como áreas de

eritema difuso, principalmente em palato. Já a forma pseudomembranosa é caracterizada por lesões brancas, com aspecto de queijo-cottage ou de placa, que são passíveis de remoção pela raspagem, mas que ao se desprenderem produzirão sangramento e erosão do tecido em que se localizam. As formas hiperplásica, queilite angular e atrófica crônica podem se fazer presentes também (WONG, 2014, p. 5).

Os quimioterápicos com maior predisposição a oportunizarem as infecções fúngicas são a doxorrubicina, vincristina e metotrexato. Além desses, os corticoesteróides também estão relacionados, em especial a prednisona (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 94).

O tratamento das infecções fúngicas é realizado através da prescrição de antifúngicos, como fluconazol, anfotericina B, cetoconazol, miconazol e nistatina, sendo que a forma de administração dependerá da característica local ou sistêmica da infecção (HESPANHOL et al., 2007, p. 1092; PAIVA et al., 2010, p. 50; WONG, 2014, p. 8) e das outras complicações bucais que possam estar presentes, visto que a mucosite e a hipossalivação podem tornar traumático o uso de pastilhas antifúngicas, as quais geralmente são a primeira escolha no tratamento local dessa complicação (WONG, 2014, p. 8). Essa terapia ainda é indicada para pacientes que apresentam mucosite (MORAIS et al., 2014 *apud* MENDONÇA et al., 2012, p. 84; MORAIS et al., 2014 *apud* PINE et al., 2010, p. 84), visto que a mesma é um fator de risco para a ocorrência de infecções e das outras complicações relacionadas à quimioterapia (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 666).

2.6 INFECÇÕES VIRAIS

As infecções virais ocorrem devido à interferência dos fármacos da quimioterapia no crescimento e maturação das células da mucosa oral e na mielossupressão causada, que reduzem os tecidos e as células de defesa que atuam como barreira contra os patógenos (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 94). As principais infecções ocorrem devido à presença dos vírus herpes simples (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 667; HESPANHOL et al., 2007, p. 1086; EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 268; MORAIS et al., 2014, p. 84; WONG, 2014, p. 5) varicela zoster (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 667; HESPANHOL et al., 2007, p. 1086; EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 268; WONG, 2014, p. 5) e citomegalovírus (HESPANHOL et al., 2007, p. 1086; WONG, 2014, p. 5).

As manifestações pelo vírus herpes simples são mais comuns no segundo ciclo de quimioterapia, aparecendo após 7 a 14 dias e afetando lábios e mucosa queratinizada e apresentando-se através de aglomerado de vesículas que logo se rompem gerando áreas de ulceração dolorosa acompanhado de linfadenopatia e febre, porém pacientes imunocomprometidos podem apresentar manifestações atípicas, com alto grau de dor e severidade (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 667). Já o vírus varicela zoster manifesta-se tanto dentro da cavidade oral quanto na pele, confinando-se aos tecidos queratinizados, através de úlceras difusas e dolorosas. Por fim, as infecções pelo citomegalovírus podem se apresentar como áreas de ulcerações pseudomembranosas difusas, associadas às manifestações sistêmicas como esofagite, gastrite, colite, hepatite, pneumonia e rinite (WONG, 2014, p. 5).

Os principais oncoaterápicos relacionados ao surgimento ou reagudecimento das infecções virais são ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 94). Ainda, o abuso de medicações antibióticas tem relação direta com a incidência dessas infecções, visto que aumenta o risco de infecções oportunistas (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 271).

No tratamento das infecções virais, Wong (2014) sugere o uso de fármacos antivirais, como o aciclovir e o valaciclovir, que têm efeito satisfatório na prevenção e no tratamento das lesões causadas pelos vírus herpes simples e varicela zoster. Ainda, durante o tratamento e por escolha do médico especialista, medicamentos como o aciclovir e o fanciclovir podem ser administrados por via intravenosa com a mesma finalidade.

2.7 HEMORRAGIA ORAL

Consequente aos efeitos específicos dos quimioterápicos sobre a medula óssea, a trombocitopenia faz com que o paciente tenha maiores chances de ter hemorragias devido ao baixo número de células que realizam a coagulação sanguínea. Essas se iniciam a partir de, aproximadamente, 10 a 14 dias após o início da quimioterapia (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 268), podendo gerar hemorragias subcutâneas, púrpuras e petéquias na mucosa oral, gastrointestinal e na pele, bem como sangramento gengival (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002, p. 668) e

sangramento das ulcerações da mucosite, que pioram conforme a trombocitopenia do paciente se acentua (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 268).

Os principais medicamentos utilizados na quimioterapia e que têm maior associação com a presença das hemorragias são vincristina, citosina arabinosídeo e a prednisona (GOYRI; RAMOS; PÉREZ, 2014, p. 93).

Conforme o paciente se torna cada vez mais trombocitopênico, o risco de sangramento espontâneo, hemorragia gengival e das ulcerações em mucosite se torna cada vez maior (EL-HOUSSEINY et al., 2007, p. 268). Como se trata de um efeito colateral esperado no tratamento quimioterápico, cabe ao cirurgião-dentista orientar o paciente a respeito da melhora na higiene dental, visto que os altos índices de sangramento gengival, e conseqüentemente das lesões cariosas, estão relacionados com a associação entre uma higiene bucal ruim e o efeitos da quimioterapia, que acabam por desmotivar o paciente a ter esse cuidado com a saúde oral (MORAIS et al., 2014, p. 84).

CONCLUSÃO

Embora haja efetividade dos quimioterápicos na eliminação das células tumorais, esses acabam por causar toxicidade às estruturas da cavidade oral, de forma direta através da mucosite, xerostomia e neurotoxicidade, e de forma indireta, apresentando-se pelas infecções bacterianas, fúngicas, virais e a hemorragia oral.

Uma das complicações mais comuns é a mucosite, mas as lesões geralmente se resolvem espontaneamente e sem deixar cicatriz. Não há tratamento totalmente efetivo, porém a melhora na higienização, o uso de enxaguatórios bucais contendo digluconato de clorexidina e o uso do laser de diodo ou de baixa intensidade têm mostrado efeitos positivos na prevenção, tratamento e controle da condição.

Outra complicação séria da quimioterapia é a xerostomia, com várias conseqüências para o paciente. O tratamento indicado para esta condição é a prescrição de saliva artificial, hidratante oral e labial e aconselhamento do paciente sobre a necessidade de ingerir mais água durante o dia, bem como evitar alimentos que possam desidratar as mucosas.

A neurotoxicidade, outra condição encontrada, ocorre em dependência da dose dos medicamentos utilizada e cujos sintomas podem se reverter quando a terapêutica

é descontinuada ou diminuída, mas alguns podem persistir, como a neuropatia residual. Para seu tratamento, é recomendado o uso de analgésicos sistêmicos.

Em relação às infecções bacterianas, fúngicas ou virais, seu tratamento consiste na prescrição de antimicrobianos, bem como no cuidado com a correta higiene bucal.

A hemorragia oral é secundária e poderá ser minimizada pela correta higiene bucal.

Por fim, sabendo-se que aproximadamente 40% dos pacientes sob tratamento quimioterápico apresentarão complicações bucais e sabendo que a higiene bucal é a atitude mais efetiva para a prevenção e a diminuição da sintomatologia dessas complicações, é de extrema importância que os profissionais que realizam o tratamento desses pacientes tenham consciência que os mesmo requerem cuidados específicos em relação à sua saúde oral. O paciente deve ser acompanhado regularmente pelo cirurgião-dentista, onde o tratamento, monitoramento e prevenção das complicações relacionadas à quimioterapia, bem como a educação e motivação quanto à higiene oral devem ser o enfoque.

REFERÊNCIAS

ACHARYA, S.; PAI, K.M.; BHAT, S.; MAMATHA, B.; BEJADI, V.M.; ACHARYA, S. Oral changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. **Indian Journal of Dental Research**, [S.l.], v. 28, [s.n.], p. 261-268, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28721989>. Acesso em: 27 out. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. 2017; p. 1-128. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>. Acesso em 07 jun. 2019

BRASIL. Ministério da Saúde. INCA. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 5. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/abc-do-cancer-abordagens-basicas-para-o-controle-do-cancer>. Acesso em: 07 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de bases técnicas da oncologia. Brasília: O Ministério, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//manual-oncologia-25a-edicao.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2019.

EL-HOUSSEINY, A.A.; SALEH, S.M.; EL-MASRY, A.A.; ALLAM, A.A. Assesment of oral complications in children receiving chemotherapy. **The Journal of Pediatric Dentistry**, [S.l.], v. 31, n. 4, p. 267-273, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19161064>. Acesso em: 17 set. 2019.

GOYRI, B.L.M.; RAMOS, M.E.C.; PÉREZ, E.E. Chemotherapy-induced oral stomatotoxicity. **Revista Odontológica Mexicana**, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 89-95, abr.-jun. 2014. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-199X2014000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 17 set. 2019.

HESPANHOL, F.L.; TINOCO, E.M.B; TEIXEIRA, H.G.C; FALABELLA, M.E.V.; ASSIS, N.M.S.P. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciência e Saúde Coletiva**, [S.l.], v. 15, [s.n.], p. 1085-1094, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1413-81232010000700016&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 12 jul. 2019.

HONG, C.H.L.; NAPEÑAS, J.J.; HODGSON, B.D.; STOKMAN, M.A.; MATHERS-STAUFFER, V.; ELTING, L.S.; SPIJKERVET, F.K.L; BRENNAN, M.T. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. **Support Care Cancer**, [S.l.], v. 18, [s.n.] p. 1007-1021, mai. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20449756>. Acesso em: 17 set. 2019.

MARTINS, A.C.M.; CAÇADOR, N.P.; GAETI, W.P. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 24, n. 3, p. 663-670, 2002. Disponível em: <http://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/2481>. Acesso em: 12 mai. 2019.

MORAIS, E.F.; LIRA, J.A.S.; MACEDO, R.A.P.; SANTOS, K.S.; ELIAS, C.T.V.; MORAIS, M.L.S.A. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [S.l.], v. 80, [s.n.], p. 78-85, 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1808-86942014000100078&script=sci_arttext&tlng=en. Acesso em: 17 set. 2019.

NAVAZESH, M. BRIGHMAN, V.J.; POGODA, J.M. Relationship of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 81, n. 2, p. 172-176, fev. 1996.

OBEROI, S.; ZAMPERLINI-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**, [S.l.], v. 9, n. 9, p. 1-10, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198431>. Acesso em: 17 out. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN 2018: global cancer patterns by sex. França: OMS; 2018. Disponível em: <https://www.iarc.fr/infographics/globocan-2018-latest-global-cancer-data/>. Acesso em: 27 ago. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory. Cancer today: Brazil fact sheets. França: OMS; 2018. Disponível em: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>. Acesso em: 27 ago. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data: cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Geneva: OMS; 2018. Disponível em: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/pr263_E.pdf. Acesso em: 14 ago. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: OMS; 1979. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>. Acesso em: 19 set. 2019.

PAIVA; M.D.E.B.; BIASE, R.C.C.G.; MORAES, J.J.C.; ÂNGELO, A.R.; HONORATO, M.C.T.M. Complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica. **Arquivos em Odontologia**, [S.l.], v. 46, n. 1, jan.-mar. 2010. Disponível em: <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/aodo/v46n1/a08v46n1.pdf>. Acesso em: 17 set. 2019.

PFEIFER, J.D.; WICK, M.R. The pathologic evaluation of neoplastic diseases. In: The American Cancer Society. **The American Cancer Society's principles of oncology: prevention to survivorship**. 1. ed. Georgia, USA: The American Cancer Society. 2018.

WONG, H.M. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. **The Scientific World Journal**, [S.l., s.v., s.n.], p. 1-14, 2014. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/581795/>. Acesso em: 22 set. 2019.