

**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR DOM BOSCO
CURSO DE ODONTOLOGIA**

NATANNA LAURA DE OLIVEIRA SILVA LEONEL

**LESÕES ORAIS DECORRENTES DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM
CRIANÇAS: ação das drogas antineoplásicas na cavidade oral dos pacientes infantis**

São Luís

2021

NATANNA LAURA DE OLIVEIRA SILVA LEONEL

**LESÕES ORAIS DECORRENTES DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM
CRIANÇAS: ação das drogas antineoplásicas na cavidade oral dos pacientes infantis**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador(a): Prof^a. Ma. Marjorie Adriane da Costa Nunes

São Luís

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Centro Universitário – UNDB / Biblioteca

Leonel, Natanna Laura de Oliveira Silva

Lesões orais decorrentes do tratamento quimioterápico em crianças: ação das drogas antineoplásticas na cavidade oral dos pacientes infantis. / Natanna Laura de Oliveira Silva Leonel. __ São Luís, 2021.

44f.

Orientador: Prof^ª. Me. Marjorie Adriane da Costa Nunes.

Monografia (Graduação em Odontologia) - Curso de Odontologia – Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB, 2021.

1. Tratamento Antineoplásico. 2. Quimioterapia. 3. Radioterapia. Mucosite. I. Título.

CDU 616.314

NATANNA LAURA DE OLIVEIRA SILVA LEONEL

LESÕES ORAIS DECORRENTES DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM CRIANÇAS: ação das drogas antineoplásicas na cavidade oral dos pacientes infantis

Monografia apresentada ao Curso de Odontologia da Unidade de Ensino Superior Dom Bosco como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientadora: Profa. Ma. Marjorie Adriane da Costa Nunes

Aprovado em: 18/06/2021

BANCA EXAMINADORA

Profa. Ma. Marjorie Adriane da Costa Nunes (orientadora)
Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Profa. Dra. Isabella Azevedo Gomes
Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

Profa. Ma. Karime Tavares Lima da Silva
Instituto Florence – FLORENCE

Dedico esse trabalho a toda a minha família, em especial aos meus pais, que sempre me apoiaram e nunca mediram esforços em toda a minha trajetória, sempre me dando forças e acreditando na minha capacidade.

AGRADECIMENTOS

Ser Cirurgiã-dentista parecia um sonho tão grande e longo de ser alcançado. Houve além de trocas de lugares, diversas adaptações, bem mais que o normal. Nesse percurso, acabaram surgindo grandes barreiras, mas, agora enfim concluindo essa linda fase que me trouxe inúmeros aprendizados.

Sou imensamente grata a Deus por ter segurando minha mão em todos esses anos e me permitido entender que tudo acontece perfeitamente do seu jeito, e por abençoar e iluminar esse ciclo.

Aos meus pais, por nunca terem desistido dessa missão e não medirem esforços para que eu nunca desistisse também, por serem tão presentes quando estive ausente e por serem meu abrigo quando tudo parecia um caos.

Ao meu avô que esteve ao nosso lado deixando o sonho da minha avó ainda mais vivo.

Agradeço também aos amigos que encontrei nessa jornada e aos que já estavam comigo.

Agradeço à minha dupla que cresceu ao meu lado e se tornou uma irmã nessa caminhada, por nunca ter me deixando só em nenhum momento do meu dia, por todas as noites em claro nos estudos, os puxões de orelhas que me deixaram mais atenta e por nos alinharmos em cada obstáculo.

Por fim, aos queridos professores, por seus ensinamentos e correções que permitiram e permitirão grandes evoluções ao longo dos períodos e da vida.

RESUMO

Aproximadamente 9 mil casos novos de câncer infantil surgem a cada ano, sendo a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes. As complicações estomatológicas em pacientes que possuem doenças oncológicas ou onco-hematológicas estão ainda mais presentes em crianças menores de 12 anos sendo os mais acometidos, aqueles submetidos a tratamentos antineoplásicos, tais como: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. O estudo tem como objetivo principal abordar os principais aspectos relacionados ao tratamento quimioterápico e sua relação com a cavidade oral em pacientes pediátricos, assim como tratamento e meios de prevenção destas lesões. O trabalho caracteriza-se como uma revisão de literatura, descritiva e qualitativa, onde foram consultados materiais nas bases de dados *Scielo*, Google Acadêmico, PubMed e Medline. Foram analisados estudos no período de 2000 a 2021. Identificou-se que o avanço das manifestações patológicas na região da boca vem acarretando uma série de complicações, principalmente em crianças em tratamento radioterápico. Os tratamentos mais utilizados como forma de controle e minimização de riscos são a radioterapia, e, na maioria dos casos, a cirurgia, podendo ser de forma isolada ou associada. Dentre as principais manifestações bucais patológicas que interferem na vida e no tratamento dos pacientes oncológicos infantis, destacam-se a xerostomia, o trismo, a mucosite bucal (a mais comum de todas), e a osteonecrose (a mais grave). Os problemas surgidos podem ter causas diversas, por considerar fatores como dose diária de fármaco, intensidade, duração, área de atuação, tipo de radiação e vários outros aspectos. Destaca-se a necessidade de atuação de uma equipe multidisciplinar, a manutenção de adequada higiene bucal e o seguimento de procedimentos odontológicos adequados.

Palavras-chaves: Tratamento antineoplásico. Quimioterapia. Radioterapia. Mucosite.

ABSTRACT

Approximately 9,000 new cases of childhood cancer appear each year, making it the second leading cause of mortality among children and adolescents. Stomatological complications in patients who have oncological or onco-hematological diseases are even more present in children under 12 years of age, the most affected being those undergoing antineoplastic treatments, such as: surgery, chemotherapy and radiotherapy. The main objective of the study is to address the main aspects related to chemotherapy treatment and its relationship with the oral cavity in pediatric patients, as well as treatment and means of preventing these injuries. The work is characterized as a literature review, descriptive and qualitative, where materials were consulted in the Scielo, Academic Google, PubMed and Medline databases. Studies from 2000 to 2021 were analyzed. It was identified that the advance of pathological manifestations in the mouth region has been causing a series of complications, especially in children undergoing radiotherapy treatment. The most used treatments as a way to control and minimize risks are radiotherapy, and, in most cases, surgery, which can be isolated or associated. Among the main pathological oral manifestations that interfere in the life and treatment of childhood cancer patients, dry mouth, trismus, oral mucositis (the most common of all), and osteonecrosis (the most serious) stand out. The problems that arise can have different causes, considering factors such as daily dose of drug, intensity, duration, area of action, type of radiation and several other aspects. The need for a multidisciplinary team, the maintenance of adequate oral hygiene and the follow-up of adequate dental procedures is highlighted.

Key words: Antineoplastic treatment. Chemotherapy. Radiotherapy. Mucositis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 METODOLOGIA.....	11
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
3.1 O tratamento antineoplásico.....	13
3.2 Efeitos da quimioterapia à mucosa oral.....	13
3.3 Protocolo de atendimento odontológico a pacientes oncológicos pediátricos.....	13
4 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS.....	15
4.1 Cisplatina.....	15
4.2 Adriamicina.....	15
4.3 Fluorouracil.....	15
4.4 Ciclofosfamida.....	16
4.5 Metotrexato.....	16
5 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES BUCAIS DECORRENTES DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO INFANTIL.....	18
5.1 Mucosite oral.....	18
5.2 Xerostomia.....	20
5.3 Trismo.....	20
5.4 Cáries de radiação.....	21
5.5 Osteonecrose.....	22
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
7 CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS.....	26
APÊNDICE.....	29

1 INTRODUÇÃO

No Brasil ocorrem aproximadamente 9 mil casos novos de câncer infantil a cada ano, sendo a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes. É válido ressaltar que se tratado de forma precoce, há uma maior probabilidade de cura. Sendo assim, esses pacientes com doenças oncológicas ou onco-hematológicas comumente são submetidos a tratamentos antineoplásicos, tais como: cirurgia, quimioterapia e radioterapia (MACHADO *et al.*, 2017).

A quimioterapia vem sendo o tipo de tratamento mais comum e age por meio da utilização de compostos químicos. É válido ressaltar que boa parte dos pacientes com neoplasias que são submetidos a tratamentos como a quimioterapia poderão desenvolver complicações bucais, visto que os quimioterápicos agem nas células em proliferação sem diferenciar as células malignas das células normais da mucosa oral. Desta forma, a mucosa oral pode encontrar-se edemaciada, inflamada e ulcerada (HESPANHOL *et al.*, 2010).

Algumas variáveis como o tipo, dosagem e frequência da utilização dos agentes quimioterápicos podem facilitar o surgimento de lesões na cavidade oral, e ainda, fatores como idade do paciente, diagnóstico e nível de higiene bucal também contribuem diretamente para as manifestações orais (HESPANHOL *et al.*, 2010).

As complicações estomatológicas estão ainda mais presentes ao se tratar de crianças com menos de 12 anos, já que vários fatores auxiliam para a instalação e progressão dessas lesões em crianças: renovação celular da mucosa oral e complexa microbiota oral, comprometimentos no sistema imunológico e traumas locais. Ainda, o câncer que mais afeta as crianças é a leucemia, tumores de sistema nervoso e linfoma. Segundo a literatura, as neoplasias relacionadas ao sangue estão associadas a frequentes complicações orais (HESPANHOL *et al.*, 2010).

A imunossupressão e alterações na cavidade oral, causadas pela quimioterapia, por muitas vezes pioram o quadro geral dos pacientes. As lesões na cavidade oral geralmente ocorrem devido à alta sensibilidade nos tecidos e nas estruturas orais em razão dos efeitos tóxicos dos agentes quimioterápicos. São consideradas as reações adversas mais frequentes: mucosite, xerostomia e as infecções bacterianas, viróticas ou fúngicas (LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012).

Em média, 40% dos pacientes que realizam tratamento quimioterápico tendem a desenvolver mucosite oral, em razão da alta sensibilidade dos tecidos bucais aos efeitos tóxicos dos agentes quimioterápicos. Essas repercussões negativas na cavidade oral são decorrentes de uma estomatotoxicidade direta, representada pelos efeitos não específicos das células em mitose,

promovendo a redução da renovação celular das células epiteliais e conseqüentemente a descamação, ulceração, inflamação e atrofia, assim como na mucosite oral (DE ALMEIDA; DA SILVA, 2013).

Convém mencionar que há casos em que os pacientes reclamam de secura na boca, desconforto ao deglutir e falar, decorrente de um processo inflamatório de cunho degenerativo, a xerostomia, a qual ocorre devido a concentração de agentes quimioterápicos na saliva, concomitantemente, induzindo à toxicidade da região bucal, além de outros fatores inerentes a essa situação degenerativa (DE ALMEIDA; DA SILVA, 2013). O presente estudo é elementar para agregar ao conhecimento do cirurgião-dentista, pois este deve estar apto a diversas situações inclusive em crianças com doenças oncológicas, pois estas estão fragilizadas emocionalmente, debilitadas fisicamente e precisam de profissionais capacitados e humanizados para atendê-las. Sabe-se que as terapias utilizadas para tratamento oncológico, com exceção da cirurgia, podem trazer complicações para a cavidade oral, então devem ser acompanhadas e tratadas de forma adequada. Dessa forma, conhecer o modo que os agentes quimioterápicos induzem ao surgimento de lesões na cavidade oral, assim como a sua gravidade e sua forma de tratamento são preponderantes para o profissional da odontologia.

Tendo em vista esse cenário, o estudo aborda os principais aspectos relacionados ao tratamento quimioterápico e sua relação com a cavidade oral em pacientes pediátricos, assim como tratamento e meios de prevenção destas lesões. Assim, buscando solucionar o questionamento acerca de como as drogas antineoplásicas podem repercutir na cavidade oral do paciente pediátrico, torna-se necessário identificar as formas de abordagem clínica realizadas pelo cirurgião-dentista nesses pacientes, sendo para isso necessário apresentar os principais efeitos negativos originados do uso de drogas antineoplásicas na cavidade oral, identificar os principais agente quimioterápicos que afetam a mucosa oral bem como a ação à nível celular e destacar as formas de abordagem das lesões orais conseqüentes ao tratamento antineoplásico.

2 METODOLOGIA

O trabalho caracteriza-se como sendo do tipo revisão de literatura, sendo por isso, de natureza descritiva, com uma abordagem qualitativa através da percepção do tema em questão. Marconi e Lakatos (2021) destacam as pesquisas de cunho bibliográfico como sendo a base dos estudos científicos, pois proporcionam aos pesquisadores um maior aprofundamento acerca da problemática levantada. As mesmas autoras, ainda pontuam que as pesquisas não devem ser apenas descrição de fatos observáveis, mas, também discursões em torno de conceitos e teorias. Por outro lado, Gil (1999) afirma que as pesquisas descritivas têm um papel crucial no estabelecimento de relações de causalidade, pois são pesquisas que por proporcionar descrições de determinadas populações e fatos observáveis, é possível buscar uma compreensão aprofundada das ocorrências analisadas.

Os estudos utilizados no levantamento bibliográfico foram principalmente artigos científicos, monografias, dissertações e teses consultados em plataformas digitais tais como Google Acadêmico, Pubmed, BBO, *Scielo* e *ScienceDirect*. Serão selecionados artigos publicados entre o período de 2010 e 2021, nos idiomas português e inglês. As palavras-chaves de busca que nortearam a pesquisa foram confirmadas pela plataforma Descritores em Saúde (DECS), sendo principalmente: “Quimioterapia” (*Chemotherapy*); Manifestações Bucais (*Oral Manifestations*); “Odontopediatria” (*Pediatric Dentistry*) e “Leucemia” (*Leukemia*).

Os critérios de inclusão serão artigos científicos, monografias, relatos de caso que cite o tema abordado, e que sejam publicados no período dos últimos dez anos, com exceção de publicações relevantes, no idioma inglês ou português, em que no resumo os seus objetivos apontem relação acerca das lesões orais consequentes à quimioterapia em pacientes pediátricos. Os estudos analisados passaram por uma triagem, onde, inicialmente leu-se os títulos, os resumos e depois as conclusões, visando analisar os estudos relevantes que tratavam acerca da problemática pontuada no presente trabalho. Os estudos descartados foram aqueles cujos anos de publicação ultrapassavam o limite estabelecido e que não visão do autor, não tinha relação direta em relação ao surgimento de lesões orais decorrentes de tratamento quimioterápico.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 O tratamento antineoplásico

Câncer é uma nomenclatura usada para denominar mais de 100 doenças que são semelhantes em razão do crescimento desordenado celular que tende a invadir outros tecidos e órgãos do corpo. Existem variadas neoplasias malignas e estas são a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes (DA SILVA; COMARELLA, 2013).

Estima-se que aproximadamente 70% das crianças possam ser curadas ao serem diagnosticadas de forma precoce e tratadas em um centro especializado, a maioria destas serão submetidas ao tratamento de quimioterapia e em razão de seus efeitos adversos, grande parte destes pacientes poderão desenvolver complicações na cavidade bucal, visto que os quimioterápicos agem nas células em proliferação, sem distinção entre células malignas e células normais da mucosa oral (DA SILVA; COMARELLA, 2013).

A quimioterapia antineoplásica convencional é o tratamento eletivo mais frequente frente a casos de neoplasias em crianças. Refere-se ao emprego de agentes citotóxicos de forma isolada ou combinada (poliquimioterapia) objetivando o tratamento de neoplasias malignas. Assim, este tratamento é realizado a fim de evitar a sobrevivência de uma única célula maligna que poderia gerar outras células e se desenvolver em um novo tumor, por meio de doses quimioterápicas de fármacos (LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012).

A poliquimioterapia tem a finalidade de atingir células em diferentes fases do ciclo celular. Como as células cancerosas são capazes de modificar-se, ou seja, sofrem mutações, estas podem desenvolver resistência às drogas administradas. Com isso, em razão da ação sinérgica, diferentes tipos de drogas poderão ser combinadas, ocasionando uma maior resposta celular frente à dose administrada. Assim, objetivando a seleção apropriada dos fármacos devem ser consideradas as atividades individuais de cada um em cada tipo de neoplasia, é preconizado, ainda, a preferência a drogas com mecanismos de ação diversos e pouca interação cruzada (LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012).

Portanto, é evidenciado que o principal tratamento do câncer em crianças é o tratamento quimioterápico, e este visa à destruição das células do câncer por via sistêmica. Contudo, considerando que os fármacos quimioterápicos não possuem especificidade, estes agem principalmente em células com alta atividade mitótica e ciclo celular curto. A quimioterapia age em células normais ou cancerosas, interferindo diretamente no seu processo de crescimento e divisão. Portanto, têm-se efeitos de toxicidade e colaterais ao tratamento, em

decorrência de que as células não-neoplásicas são afetadas. Visto que estes medicamentos agem principalmente em células de rápido crescimento, assim como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Pode-se explicar os principais efeitos, que são: náuseas, vômito, diarreia, alopecia e susceptibilidade maior às infecções. Entretanto, esta é a principal terapia com índice de cura em muitos tumores e promove uma maior sobrevida ao paciente (IUCHNO; DE CARVALHO, 2019).

3.2 Efeitos da quimioterapia à mucosa oral

A quimioterapia, como consequência, promove certa toxicidade aos tecidos normais. Assim, os efeitos adversos decorrentes podem ser de forma aguda ou tardia, conforme o período em que ocorram. Os efeitos agudos ocorrem no momento da quimioterapia, principalmente em tecidos com alta taxa de renovação celular, como a mucosa oral. Não obstante, os efeitos adversos tardios ocorrem após anos de tratamento e estes são observados principalmente em tecidos e órgãos de maior especificidade celular (DE ALMEIDA; DA SILVA, 2013).

Alguns fármacos quimioterápicos são secretados pela saliva, ocasionando exposição tópica do medicamento na mucosa oral. Ainda, em razão de alterações imunológicas do paciente consequentes à quimioterapia, processos infecciosos da cavidade oral podem ter sua resposta exacerbada podendo complicar também o tratamento oncológico. É importante ressaltar que a higiene bucal inadequada ou a pré-existência de infecções, aumenta o risco de complicações na cavidade oral durante a terapia antineoplásica (ALBUQUERQUE; MORAIS; SOBRAL, 2013).

Entre os efeitos colaterais na cavidade bucal, é visto a interrupção da função e integridade dos tecidos bucais. As alterações bucais comumente encontradas são: mucosite, gengivite, candidíase, xerostomia, trismo, cárie, osteonecrose, celulite e erupções na mucosa. Sendo assim, o tratamento antineoplásico relacionado às alterações bucais, podem ocasionar desconforto e sintomatologia dolorosa; aumento no tempo de hospitalização e em alguns pacientes em estado mais grave pode ocasionar até a septicemia com ameaça de vida (BARROS, 2018).

3.3 Protocolo de atendimento odontológico a pacientes oncológicos pediátricos

Em pacientes oncológicos pediátricos é fundamental que estes sejam atendidos pelo cirurgião-dentista logo que sua doença seja diagnosticada. O tratamento odontológico deve, preferencialmente, anteceder a terapia antineoplásica. É válido ressaltar que estes pacientes precisam e possuem prioridade no atendimento odontológico a fim de evitar retardar a sua terapia sistêmica posterior, entretanto, caso o paciente já apresente lesões bucais, estas poderão ocasionar maiores complicações se não tratadas previamente ao procedimento antineoplásico. É importante ressaltar que o cirurgião-dentista deverá fazer parte da equipe oncológica hospitalar, principalmente em episódios agudos da doença e de estágios mais graves de imossupressão. Mas também, no período de remissão da doença, o atendimento poderá ser feito via ambulatorial (MACHADO *et al.*, 2017).

O planejamento odontológico deverá enfatizar a orientação para correta higiene bucal. Além disso, a adequação do meio bucal, eliminando possíveis causas de complicações posteriores são importantes para evitar infecções. Portanto, devem ser dadas orientações aos responsáveis quanto à importância do controle e manutenção de saúde oral, para reduzir os riscos de complicações provenientes do tratamento antineoplásico. Os pais devem ser treinados quanto à adequada higienização das crianças, visto que o acúmulo de biofilme dentário predispõe à inflamação gengival e proporciona o surgimento de lesões cáries. Ainda, a orientação quanto à nutrição do paciente é essencial, sendo imprescindível que se evite o consumo de alimentos cariogênicos (GOURSAND *et al.*, 2016).

O tratamento eletivo nestes pacientes deverá ser realizado somente se o paciente possuir condições favoráveis. Antes de iniciar qualquer protocolo de emergência, é preconizado o contato com o médico oncológico responsável. O tratamento de lesões cáries deve ser feito por meio da remoção do tecido cariado e colocação de cimentos ionoméricos, a fim de adequar o meio bucal. O aparecimento de lesões cáries poderá ser agravado pela xerostomia, outro fator consequente ao tratamento antineoplásico (FRAZÃO *et al.*, 2012).

Em casos de lesões cáries em estágios de comprometimento pulpar, a criança deverá ser submetida ao tratamento endodôntico, desde que seja o elemento permanente, visto que terapias pulpares em dentes decíduos são contraindicadas durante a quimioterapia. Ademais, na presença de infecção deverá ser realizada a antibióticoterapia, baseada na hemocultura. Em relação às complicações orais resultantes da quimioterapia, o cirurgião-dentista deverá realizar um protocolo baseado nas informações pertinentes a neoplasia do paciente e de acordo com as orientações da Organização Mundial de Saúde (GOURSAND *et al.*, 2016).

4 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

O processo quimioterápico é marcado pelos altos índices de toxidades nos tecidos, os quais podem comprometer as células, podendo ser classificado como agudo ou tardio, os quais levam em conta o período o qual ocorrem. A mucosa bucal surge, nesse cenário, decorrente dos efeitos agudos, sendo adversos, o qual incide sobre o tecido que apresenta alta taxa de renovação celular, por outro lado, os efeitos tardios estão voltados a ocorrências que se estendem no tempo, incidindo sobre órgãos de maiores níveis de especificidade celular. Nesse sentido, convém salientar os cinco principais agentes quimioterápicos, sendo esses: Cisplatina, Adriamicina, Fluorouracil, Ciclofosfamida e Metotrexato (JESUS *et al.*, 2016).

4.1 Cisplatina

No que tange aos agentes quimioterápicos, o principal fármaco utilizado é a Cisplatina, classificado como um agente alquilante. Esse medicamento é mais ativo na fase de repouso celular e não age diretamente no ciclo das células. Em relação aos seus efeitos colaterais condizem com a trombocitopenia e leucopenia que indiretamente contribuem para a redução da efetividade na resposta imune do paciente. Desta forma, esta droga está comumente associada ao surgimento de mucosite oral, sendo uma das alterações bucais mais comuns em pacientes durante a quimioterapia. Ademais, esta droga também pode estar relacionada a alterações quanto à sensibilidade gustativa, ageusia, hipogeusia e disgeusia (DE JESUS *et al.*, 2016).

4.2 Adriamicina

A adriamicina, classificada como um antibiótico antitumoral é usualmente prescrito em casos de tumores com alta prevalência. Atua em diferentes fases do ciclo celular, e suas repercussões na cavidade oral são principalmente nas glândulas salivares. Além disso, alterações no paladar têm sido uma das principais queixas dos pacientes frente ao uso deste fármaco (DE JESUS *et al.*, 2016).

4.3 Fluorouracil

O Fluorouracil, conhecido também como 5-FU, é caracterizado como sendo um antineoplásico de atuação direta em tumores malignos, sendo de grande uso, principalmente, em tumores do trato gastrointestinal (VOLPATO *et al.*, 2007). Segundo Jesus *et al.* (2016), o fármaco assemelha-se bastante ao comportamento de uma célula, por considerar o seu aspecto antimetabólito, ou seja, em termos práticos, impossibilitam a divisão, pois devido a absorção dos metabólitos, a consequência do processo é a incapacidade de divisão. Volpato *et al.* (2007), afirma que em função do trato bucal, o 5-FU é uma das causas do surgimento de úlcera, dor, edema e eritema. Em função das manifestações de toxicidade, as principais ocorrências são diarreia, vômitos e náuseas (CONINX *et al.*, 1988). Ainda nesse sentido, alguns autores tais como Limaye *et al.* (2013) pontuam que a mucosite decorrente do processo quimioterápico com o uso do fármaco, está associada ao uso excessivo de antibióticos e analgésicos, consequentes de infecções oportunistas e toxicidades dolorosas. Porém, para Lopez *et al.* (2013) o efeito deletério do fluorouracil ocasiona mucosite oral.

4.4 Ciclofosfamida

Apresentando características próximas a Cisplatina, por apresentar-se como um agente alquilante, cuja atuação é exclusivamente na fase de repouso da célula. De acordo com Hespanhol *et al.* (2010) a ciclofosfamida é um dos meios que mais influencia no surgimento da mucosite oral, concomitantemente, ao fluorouracil e metotrexato. Segundo Jesus *et al.* (2016), o uso é mais direcionado para o tratamento de neoplasias malignas de cunho hematológico, sejam pré ou pós transplante de medula (BMT), sendo justificado pelo fato de permitir tolerância enxerto-hospedeiro, após o transplante. Guerreiro e Swenson (2014), abordam que uma função do sistema bucal, podem ser desencadeados a ocorrência de hipossalivação e ulcerações, como efeitos colaterais ao uso. Hespanhol *et al.* (2010), ao mencionar o aspecto imunossupressor, pontua que é um potente meio no combate de doenças autoimunes e câncer.

4.5 Metotrexato

Aproximando-se do Fluorouracil, o Metotrexato (MTX) apresenta-se também como um antimetabólito, cuja recomendação é amplamente realizada no tratamento de doenças autoimunes, pois funciona como um anti-inflamatório. Como o seu funcionamento envolve a produção de substâncias conhecidas como citocinas inflamatórias, a sua atuação é principalmente no epitélio (JESUS *et al.*, 2016). Ainda nesse sentido, Paiva *et al.* (2004) destaca

que os efeitos colaterais vão além de manifestações patológicas no trato bucal, podendo desencadear problemas na fala, no estado emocional, no estado alimentício e vários outros. Abordando problemas mais específicos, Pico *et al.* (1998) ao abordar essa problemática, destaca que os efeitos colaterais mais comuns se relacionam a ocorrência de gengivite, mucosite e estomatite ulcerativa. Ainda segundo o mesmo autor, este aborda que poderá surgir infecções oportunistas, cujo aparecimento é consequência de trombocitopenias, neutropenia, leucopenia e mielosupressão.

5 PRINCIPAIS ALTERAÇÕES BUCAIS DECORRENTES DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO INFANTIL

O câncer caracteriza-se como sendo grave e de alta complexidade, principalmente quando se trata de crianças. A principal marca da doença é relacionada ao crescimento desenfreado de células, podendo ser imprevisível e de alta agressividade, tendo origens internas ou externas. Tal fato chama mais atenção quando se analisa o histórico das manifestações, onde nos últimos 30 anos foi observado como sendo uma das principais causas de mortes em crianças e jovens, na faixa de 0 a 19 anos (CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019).

Nesse cenário, convém destacar a importância do profissional cirurgião-dentista na equipe multidisciplinar, pois um correto atendimento odontológico, prognóstico e diagnóstico, terá um efeito positivo caso realizado adequadamente, tendo em vista que é o profissional adequado no estudo das manifestações patológicas que acometem o trato bucal, até mesmo, devido às adversidades que podem surgir devido, por exemplo, o tratamento neoplásico, conforme já abordado. Dado a necessidade de tratamento oncológico, torna-se necessário, antes, a avaliação do cirurgião-dentista, haja visto a previsibilidade do tratamento oncológico, seja na radioterapia ou quimioterapia (RIBEIRO; VALENÇA; BONAN, 2016).

Para o tratamento adequado, principalmente em crianças, é necessário que estejam em boas condições de saúde, além do mais, salienta-se que um dos fatores relevantes, é uma boa comunicação não só entre o paciente e o profissional cirurgião-dentista, mas também deste com o médico responsável pelo próprio paciente, principalmente se houver indícios de alterações hematológicas, pois caso contrário, os procedimentos odontológicos de emergência, poderão ser restritos e não ocorrem (CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019). Considerando as alterações que mais são evidenciadas na cavidade oral em pacientes submetidos a tratamentos antineoplásicos, menciona-se principalmente a mucosite oral, a xerostomia, o trismo, as cáries de radiação, a osteonecrose, e, conseqüentemente, infecções oportunistas e diminuição das sensações oriundas do paladar (HAIMI, PERETZ, ARUSH, 2004).

5.1 Mucosite Oral

É um dos fatores que mais está relacionando aos efeitos negativos das radioterapias e quimioterapia, sendo clinicamente manifestada pelo surgimento de inflamações e em casos mais graves, ulcerações da mucosa bucal, podendo se agravar consideravelmente, pois tem relação direta com fatores locais que tendem a piorar a situação, tais como a existência de

colônias de bactérias e traumas dentários (JESUS *et al.*, 2016). No caso de crianças, a situação é mais delicada, pois dependendo do grau de complicação, algumas funções indispensáveis podem ser prejudicadas, tais como a ingestão de alimentos líquidos, sendo por isso, necessário uma atuação mais direta do responsável em função da alimentação parental, além do mais, que em determinados casos, pode haver elevados custos e grande tempo de internação das crianças, devido a problemática (MARTINS; GAETI e CAÇADOR, 2002).

A mucosite oral é dividida em cinco grupos, segundo a Organização Mundial da Saúde, em função da sua graduação, assim, os grupos são:

- a) Grau 0: marcada pela ausência de mucosite oral;
- b) Grau I: caracterizada pelo surgimento de sensibilidade leve, podendo apresentar úlceras indolores e eritemas;
- c) Grau II: caracterizada pelo aparecimento de ulcerações, edemas e eritemas doloroso, os quais não interferem diretamente na alimentação do paciente
- d) Grau III: etapa marcada por complicações na ingestão de alimentos, nesse momento as úlceras tendem a interferir a passagem de alimentos sólidos;
- e) Grau IV: caracterizada por ser a etapa de maior gravidade, pois além dos alimentos sólidos, os alimentos líquidos também passam a ter dificuldade de passagem, interferindo os pacientes de se alimentarem corretamente, assim, essa fase é marcada pela grande necessidade de suporte enteral e nutrição parental (PAIVA *et al.*, 2004; JESUS *et al.*, 2016).

Ainda nesse sentido, convém salientar as fases biológicas da mucosite, a qual apresenta-se inserida dentro de um processo dinâmico, sendo assim, também dividido em cinco fase, sendo essas:

- a) Fase I: Iniciação;
- b) Fase II: Geração de sinais mensageiros;
- c) Fase III: Sinalização e amplificação;
- d) Fase IV: Ulceração;
- e) Fase V: Cicatrização.

Segundo Paiva *et al.* (2004) e Jesus *et al.* (2016), o processo é identificado como sendo dinâmico, devido a uma série de eventos biológicos que acontecem em função das células, sendo todo o processo iniciado concomitantemente à administração quimioterápica, pois em uma ordem cronológica, pode-se mencionar os danos diretos ao DNA de algumas células presentes no epitélio e na submucosa, posteriormente, tem-se as inúmeras reações decorrentes da oxigenação (Espécies Reativas de Oxigênio – ROS), os fatores de transcrição, a codificação

de citocinas, e, na fase ulcerativa, a principal, pois é a fase em que ocorre uma grande comunicação com os macrófagos, os quais passaram a estimular a migração de células epiteliais, conseqüentemente, proporcionando proliferação e diferenciação das mesmas.

5.2 Xerostomia

Decorrente de um processo inflamatório de cunho degenerativo, a xerostomia é relacionada a diminuição da produção de saliva pelas glândulas salivares. É um processo que ocorre logo no início do tratamento, sendo uma das principais manifestações visíveis, sendo secundária ao processo antineoplásico (CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019).

Gomes e Martins (2009) pontuam que esse processo ataca um mecanismo de extrema importância pro corpo humano, a saliva, a qual estabelece uma boa condição fisiológica do trato bucal que vai além de proporcionar uma lubrificação da região, mas que atua em função de proteínas que apresentam características antimicrobianas, além de proporcionar o surgimento de imunoglobinas que contribuem na proteção da cavidade bucal.

Dentre os principais fatores de desconforto decorrentes do problema cita-se o estado de secura na boca, disfagia, alteração no paladar, grande dificuldade em deglutinar os alimentos, sensação de ardor, halitose e, contribui para o surgimento de cáries dentárias e algumas infecções na mucosa (LOPES e NOGUEIRA, 2012). Visando minimizar a ocorrência de xerostomia, Rolim, Costa e Ramalho (2011) pontuam a importância de não ingestão de café, refrigerantes, álcool, chás, sendo necessário a ingestão de elevados volumes de água e alimentos ricos em minerais, os quais proporcionam uma remineralização dos dentes, tais como íons de cálcio e fosfato.

5.3 Trismo

O trismo caracteriza-se como sendo de alta probabilidade de ocorrência em crianças, ficando na faixa de 75,5% dos pacientes que são submetidos aos processos quimioterápicos, desenvolvem depois de um tempo suas características. O trismo acomete principalmente a região superior do corpo, em especial o pescoço e a cabeça, desencadeando uma grande dificuldade na abertura da boca devido ao surgimento de edemas que surgem na região, além de que, evidencia-se fibrose ao longo do tecido e, também, um alto grau de destruição celular, sendo consequência do processo de radiação o qual o paciente é submetido (GOURSAND *et al.*, 2016).

Assim, a gravidade e a radiação são proporcionais, por isso, as manifestações serão mais graves à medida que a taxa de radiação que incide sobre o paciente aumenta. A principal dificuldade envolvendo o tratamento do trismo, decorre das altas dores o qual o paciente é submetido, tendo como consequência, dificuldade na própria higiene, alimentação e fala, tendo em vista que a abertura da boca fica comprometida, sendo por isso, percebido uma grande necessidade dos profissionais em evita-lo ou até mesmo manter a própria abertura existente, em casos mais graves, tende a comprometer a vida dos pacientes, caso este tenha a necessidade de usar respiradores bucais (SCIUBBA; GOLDENBERG, 2006; GOURSAND *et al.*, 2016; CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019).

Visando prevenir a ocorrência da problemática, menciona-se a necessidade de movimentações mecânicas, ou seja, proporcionar movimentação à boca, em alguns casos, movimentações diárias em cerca de três vezes ao dia por meio do uso de abridores ou espátulas, e, uso de anti-inflamatórios (SATHEESH KUMAR *et al.*, 2009).

5.4 Cáries de radiação

A cárie de radiação é uma manifestação a qual merece atenção, mesmo não sendo ocasionada diretamente pelo tratamento radioterápico, é agravada pelo processo. Caracterizada como sendo decorrente dos efeitos colaterais do tratamento pós-radioterápico, sendo um processo secundário à xerostomia, é identificada como sendo de cunho infeccioso e de diversos fatores, tal como grau de higiene, dieta, aplicação ou não de biofilme e até mesmo o tempo (CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019). O processo desencadeador da doença inicialmente é a desmineralização dos dentes seguido da dissolução dos próprios tecidos dentais, sendo esse processo relacionado à fermentação de carboidratos e aumento na produção de cálcio (LASCALA e MOUSSALI, 1999). A cárie de radiação apresenta-se como uma manifestação severa de fácil dissipação, atacando áreas que comumente são de grande resistência em função de dissoluções na superfície de faces lisas, em que, em alguns casos, dado a severidade, seja necessário inclusive a amputação da estrutura dentária, e, pode atingir inclusive pacientes de baixa taxas cariogênicas (CAIELLI e MARTHA, 1995).

O processo de tratamento consiste na própria eliminação do local em que há a constatação da cárie de radiação, contudo, mesmo após a retirada torna-se necessário um acompanhamento adequado e medidas de prevenção, tendo em vista que poderá voltar a ocorrer no decorrer da vida do paciente acometido (ALBUQUERQUE, 2020). Visando minimizar a ocorrência da problemática, mencionam-se a constate higiene oral, minimização de alimentos

ricos em carboidratos, por minimizar o surgimento de cáries, uso de xilitol na dieta, géis fluoretados nas atividades de bochecho e aplicação de verniz fluoretados, ambos minimizando açúcares e remineralizado os dentes (HONG e FONSECA, 2008).

5.5 Osteonecrose

Caracterizada como uma das mais severas manifestações bucais, sendo a responsável pela exposição óssea devido à destruição dos tecidos moles. Seu processo é relacionado a alterações nos vasos sanguíneos, onde ocorre a minimização da vascularidade impossibilitando o transporte de nutrientes e células que atuam frente à defesa dos tecidos, por isso, como essas funções são perdidas, a estrutura dentária tende a sofrer complicações (CURI e KOWALSKI, 2003). O indicativo da doença é relacionado à ocorrência de fortes dores, trismo, fístula, disfagia e em alguns casos, fraturas na matriz óssea (FOSSA *et al.*, 2003).

Nesse caso, o tratamento é extenso e o prognóstico imprevisível. Focando no tratamento, é interessante salientar que antes de atuações práticas visando a solução do problema, é necessário que o cirurgião-dentista elimine todos os pontos que possam desencadear traumas, sendo necessário o tratamento imediato, haja vista que quando associados, os procedimentos dentários tendem a acarretar mais facilmente o surgimento de infecções (CURI e KOWALSKI, 2003).

Visando minimizar a ocorrência da problemática, torna-se necessário a retirada do tecido que sofreu necrose, bem como limpeza e ingestão de antibióticos, além da realização de bochechos ao longo do dia por meio do uso de gluconato de clorexidina (0,12%), e, aplicação de oxigenação no local afetado, tendo em vista que o tecido sofreu hipoxia (EMÍDIO, 2010).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando a constatação de uma problemática envolvendo a região bucal, sabe-se o cirurgião-dentista é o primeiro a ser consultado, tendo em vista ser o profissional mais capacitado no prognóstico e diagnóstico. Contudo, às vezes só é consultado quando em casos de alta severidade decorrentes de lesões surgidas de tratamentos quimioterápicos.

Diversos estudos evidenciam-se a relação de lesões orais e os processos quimioterápicos, dentre os quais cita-se os estudos de Martins, Gaeti e Caçador (2002), Hespanhol *et al.* (2010), Araújo *et al.* (2013) e Lopez *et al.* (2013). Vale destacar também que por mais que haja inúmeros casos, principalmente em crianças e adolescente, sendo uma das maiores causas de morte dessa classe, a incidência varia bastante, pois a uma série de fatores que intensificam ou não as doenças. Hespanhol *et al.* (2010) pontua que as principais doenças são as mucosites, a xerostomia e as infecções, porém, Curi e Kowalski (2003) acrescentam a essa realidade a ocorrência de Osteonecrose a qual é a manifestação mais severa. Ainda segundo Hespanhol *et al.* (2010) alguns agentes quimioterápicos influenciam o surgimento de lesões, dentre os quais tem-se os principais: 5-FU, metotrexato, cisplatina e ciclofosfamida.

Rodrigues (2018) ao abordar as complicações bucais decorrentes de tratamentos quimioterápicos na cabeça e no pescoço, pontuou que é necessário um acompanhamento direto do profissional em relação ao paciente, pois algumas manifestações não são resolvidas de forma rápida, sendo em alguns casos, as manifestações podendo ocorrer inúmeras vezes ao longo da vida dos pacientes, assim, é necessário estar alinhado à equipe multidisciplinar.

Haimi, Peretz e Arush (2004) pontuam que vários são os estudos que abordam as manifestações patológicas na boca, principalmente em crianças, e é quase unanime a visão dos autores ao tratar que se deve ser removida totalmente a placa dental que sofreu acometimentos, utilizando-se de técnicas de raspagem. Contudo, alguns autores, tais como Ribeiro e Esteves (1997) e Salazar, Victorino e Paranhos (2008) não segue a mesma visão, onde defendem mecanismo não tão convencionais, defendendo exodontias, meios endodônticos e adequação frente a raspagem, profilaxia e, também, restaurações provisórias.

Kroetzl e Czlusniak (2003), nesse sentido destaca que é necessário seguir alguns protocolos antes da atuação prática, pois algumas doenças, tal como a Osteonecrose necessita de um cuidado maior, assim, é evidente que seja criada uma certa pré-avaliação antes do início do tratamento antineoplásico, pois é importante que sejam identificados alguns fatores de riscos, minimizando o surgimento de outro problemas para o paciente.

Assim, destaca-se a necessidade de um acompanhamento completo do paciente e a realização de exodontia e endodontia, sendo importantes antes do início do tratamento antineoplásico, visando a remoção de agentes que colaboram no surgimento de traumas, minimizando complicações.

7 CONCLUSÃO

O avanço das manifestações patológicas na região da boca, vem acarretando uma série de complicações, principalmente em crianças, sendo a principal causa de morte desse grupo. Os problemas decorrem principalmente associados aos tratamentos quimioterápicos, devido ao alto uso de compostos químicos.

Os tratamentos mais utilizados como forma de prevenção e controle são a radioterapia, e, na maioria dos casos, a cirurgia, podendo ser de forma isoladas ou associadas, pois os problemas podem ocorrer de intensidades diferentes. Percebeu-se que alguns tratamentos, por mais que visem manter a sobrevivência dos pacientes, podem estar associados ao surgimento de outros problemas que podem ser apresentar de forma mais grave, podendo, até mesmo, interromper o tratamento que já estava sendo acompanhado.

Dentre as principais manifestações patológicas surgidas que interferem na vida e no tratamento dos pacientes, destaca-se a xerostomia, o trismo, a mucosite bucal (a mais comum de todas), e, a mais grave, o osteonecrose, além do mais, destaca-se o surgimento também de manifestações indiretas, tal como uma infecção fúngica, por exemplo.

Os problemas surgidos podem ter causas diversas, por isso, identificam-se como sendo complexas, pois consideram fatores como dose diária de fármaco, intensidade, duração, área de atuação, tipo de radiação e vários outros aspectos.

Destaca-se a necessidade de atuação de uma equipe multidisciplinar e o seguimento de procedimentos odontológicos adequados, pois a atuação do cirurgião dentista é crucial para o correto diagnóstico e tratamento, mencionando ainda a necessidade de estimular a realização de uma higiene adequada.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Raquel Araujo; MORAIS, Vera Luis; SOBRAL, Ana Paula. Protocolo de atendimento odontológico a pacientes oncológicos pediátricos revisão da literatura. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 36, n. 3, p. 275-280, 2013.

ALBUQUERQUE, A. **Avaliação clínica das complicações orais em pacientes pediátricos submetidos ao tratamento antineoplásico**. 280 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Odontologia) - Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco, Camaragibe, 2005.

BARROS, Renata Bezerra do Rego. **Efeitos da radioterapia e da quimioterapia com repercussão na cavidade oral de pacientes infantis**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade Integrada de Pernambuco, Recife, 2018.

CAIELLI, C.; MARTHA, M. Sequelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento. **Bras Cancerologia**, v. 41, p. 231-41, 1995.

CARVALHO, G. S.; HAKOZAKI, I. P.; FRAVRETTO, C. O. Principais alterações bucais em pacientes oncológicos pediátricos. **RSM – Revista Saúde Multidisciplinar**, Mineiros, n. 2, v. 6, 2019.

CONINX, P.; NASCA, S.; LEBRUN, D.; PANIS, X.; LUCAS, P.; GARBE, E. et al. **Sequential Trial of Initial Chemotherapy for Advanced Cancer of the Head and Neck**. *Cancer*. [periódico on-line] 1988; [citado 2016 mar. 30]; 1; 62(9):1888- 92. Disponível em URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19881101\)62:9%3C1888::AID-CNCR2820620903%3E3.0.CO;2-M/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19881101)62:9%3C1888::AID-CNCR2820620903%3E3.0.CO;2-M/pdf).

CURI, M.; KOWALSKI, P. Osteorradionecrose de mandíbula e maxila. **Bras. de Cir. de Cabeça e Pesc**, São Paulo, v. 31, p. 49-53, 2003.

DA SILVA, Franciele Cristine Marcon; COMARELLA, Larissa. Efeitos adversos associados à quimioterapia antineoplásica: levantamento realizado com pacientes de um hospital do estado do Paraná. **Revista Uniandrada**, v. 14, n. 3, p. 263-277, 2013.

DE ALMEIDA, Priscilla Bittencourt; DA SILVA, Antonio José. Prevalência de neoplasias, cárie e gengivite em pacientes oncológicos pediátricos no município de Belém, Pará. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 13, n. 2, p. 141-146, 2013.

DE JESUS, Leila Guerreiro *et al.* Repercussões orais de drogas antineoplásicas: uma revisão de literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 21, n. 1, 2016.

EMÍDIO, S. Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment – a literature review (part II). **Brazilian J. of Health**, São José dos Pinhais, v. 1, p. 136-149, 2010.

FOSSA, B. *et al.* Analysis of mandibular dose distribution in radiotherapy oropharyngeal cancer: dosimetric and clinical results in 18 patients. **Rev Radiother Oncol**, Alemanha, v. 66, p. 49-56, 2003.

FRAZÃO, Camila Oliveira Borges *et al.* Pacientes Oncológicos Pediátricos: Manifestações Bucais da Terapia Antineoplásica. **Saúde e Pesquisa**, Brasília, v. 5, n. 3, 2012.

HAIMI, M.; PERETZ, N.; ARUSH, B. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. **Rev Pediatr Hematol and Oncol**, Philadelphia, v. 21, p. 37–48, 2004.

HESPANHOL, Fernando Luiz *et al.* Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1085-1094, 2010.

HONG, H.; FONSECA, M. Considerations in the pediatric population with cancer. **Dental Clinics of North America**, Estados Unidos, v. 52, p. 155-181, 2008.

GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 5.ed. São Paulo: Atlas, 1999.

GOURSAND, Daniela *et al.* Sequêlas bucais em crianças submetidas à terapia antineoplásica: causas e definição do papel do cirurgião dentista. **Arquivos em Odontologia**, v. 42, n. 3, 2016.

GOMES, L.; MARTINS, B. Consequências da Radioterapia na Região de Cabeça e Pescoço: Uma Revisão de Literatura. Port. da Estomato. **Med. Dent. e Cir. Maxilofacial**, v. 50, p. 4, 2009.

GUERREIRO, M. D.; SWENSON, K. K. Herpes simplex vírus-related oral mucositis in patients with lymphoma. **Onc Nurs Forum**, v. 41, n. 3, p. 327-330, 2014.

HAIMI, M.; PERETZ, N.; ARUSH B. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. **Rev Pediatr Hematol and Oncol**, v. 21, p. 37–48, 2004.

IUCHNO, Clarissa Weiss; DE CARVALHO, Gisele Pereira. Toxicidade e efeitos adversos decorrente do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes pediátricos: revisão integrativa. **Ciência & Saúde**, v. 12, n. 1, p. 303-329, 2019.

KROETZ, F. M.; CZLUSNIAK, G. D. Oral alterations in juvenile patients submitted to radiotherapy and chemotherapy. **Publication UEPG Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 9, n. 2, p. 41-48, 2003.

LASCALA, T.; MOUSSALI, H. Compêndio terapêutico periodontal. **Artes médicas**, v.3, 1999.

LIMAYE, S. A. *et al.* Phase 1b, multicenter, single blinded, placebo-controlled, sequential dose escalation study to assess the safety and tolerability of topically applied AG013 in subjects with locally advanced head and neck cancer receiving induction chemotherapy. **Wiley Online Library**, v. 119, n. 24, p. 4268-4276, 2013.

LOPES, Ivna Albano; NOGUEIRA, Daniela Nunes; LOPES, Ingrid Albano. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 12, n. 1, p. 113-119, 2012.

MACHADO, Fabrício Campos *et al.* Manifestações orais e condutas em pacientes oncológicos pediátricos: revisão da literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia de Lins**, v. 27, n. 1, p. 37-44, 2017.

MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Fundamentos da metodologia científica**. 9º ed. São Paulo: Atlas, 2021.

MARTINS, A. C. M.; GAETI, W. P.; CAÇADOR, N. P. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. **Acta Sci**, v. 24, n. 3, p.663-670, 2002.

PAIVA, C. I. *et al.* Efeitos da quimioterapia na cavidade bucal. **Disciplinarum Scientia**, v. 4, n. 1, p.109-119, 2004.

PIC, J. L.; AVILA-GAVARITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. **The Oncologist**, v. 3, p.446-551, 1998.

RIBEIRO, B.; ESTEVES, F. Atuação odontológica na prev. e tratamento. de complicações orais da terapêutica oncológica em crianças. **Acta Oncol Bras**, v. 5, n. 1, p. 29-32, 1997.

RIBEIRO, A.; VALENÇA, G.; BONAN, F. **Odontologia na oncologia pediátrica**. 138º ed. João Pessoa: Ideia, 2016.

RODRIGUES, M. **Complicações Bucais da Radioterapia em Cabeça e Pescoço**. 26f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2018.

ROLIM, H.; COSTA, J.; RAMALHO, L. M. P. Repercussões da Radioterapia na Região Orofacial e seu Tratamento. **Radiol Bras**, v. 44, n. 6, p. 388-395, 2011.

SALAZAR, M. *et al.* Efeitos e Tratamento da Radioterapia de Cabeça e Pescoço de Interesse ao Cirurgião Dentista - Revisão de Literatura. **Revista Odonto**, v. 16, n. 31, p. 62-68, 2008.

SATHEESH KUMAR, PS.; BALAN, A.; SANKAR, A.; BOSE, T. Radiation induced oral mucositis. **Indian journal of palliative care**, 15(2), 95–102, 2009.
<https://doi.org/10.4103/0973-1075.58452>

MARIA, O. M.; ELIOPOULOS, N.; MUANZA, T. Radiation-Induced Oral Mucositis. **Frontiers in oncology**, v. 7, n. 89, p. 2017.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00089>

SCIUBBA, J.; GOLDENBERG, D. Oral complications of radiotherapy. **Lancet Oncol**, v. 7, p. 175-183, 2006.

VOLPATO, L. E. R.; SILVA, T. C.; OLIVEIRA, T. M.; SAKAI, V. T.; MACHADO, M. A. A. M. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. **Rev Bras Otorrinolaringol**, São Paulo, n. 73, v. 4, p. 562-568, 2007.

APÊNDICE

LESÕES ORAIS DECORRENTES DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO EM CRIANÇAS: ação das drogas antineoplásicas na cavidade oral dos pacientes infantis

ORAL INJURIES ARISING FROM CHEMOTHERAPY TREATMENT IN CHILDREN: the action of antineoplastic drugs in the oral cavity of infant patients

Natanna Laura de Oliveira Silva Leonel¹; Marjorie Adriane da Costa Nunes²

¹Graduanda em Odontologia do Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB). São Luís, MA, Brasil.

²Professora. Doutoranda em Odontologia pela Universidade CEUMA, Mestre em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA), especialista em Ortodontia pela Associação Brasileira de Odontologia, especialista em Saúde Materno-Infantil e em Programa de Saúde da Família pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Professora do curso de Odontologia Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco (UNDB). São Luís, MA, Brasil.

RESUMO

Aproximadamente 9 mil casos novos de câncer infantil surgem a cada ano, sendo a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes. As complicações estomatológicas em pacientes que possuem doenças oncológicas ou onco-hematológicas estão ainda mais presentes em crianças menores de 12 anos sendo os mais acometidos, aqueles submetidos a tratamentos antineoplásicos, tais como: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. O estudo tem como objetivo principal abordar os principais aspectos relacionados ao tratamento quimioterápico e sua relação com a cavidade oral em pacientes pediátricos, assim como tratamento e meios de prevenção destas lesões. O trabalho caracteriza-se como uma revisão de literatura, descritiva e qualitativa, onde foram consultados materiais nas bases de dados *Scielo*, Google Acadêmico, PubMed e Medline. Foram analisados estudos no período de 2000 a 2021. Identificou-se que o avanço das manifestações patológicas na região da boca vem acarretando uma série de complicações, principalmente em crianças em tratamento radioterápico. Os tratamentos mais utilizados como forma de controle e minimização de riscos são a radioterapia, e, na maioria dos casos, a cirurgia, podendo ser de forma isolada ou associada. Dentre as principais manifestações bucais patológicas que interferem na vida e no tratamento dos pacientes oncológicos infantis,

destacam-se a xerostomia, o trismo, a mucosite bucal (a mais comum de todas), e a osteonecrose (a mais grave). Os problemas surgidos podem ter causas diversas, por considerar fatores como dose diária de fármaco, intensidade, duração, área de atuação, tipo de radiação e vários outros aspectos. Destaca-se a necessidade de atuação de uma equipe multidisciplinar, a manutenção de adequada higiene bucal e o seguimento de procedimentos odontológicos adequados.

Palavras-chaves: Tratamento antineoplásico. Quimioterapia. Radioterapia. Mucosite.

ABSTRACT

Approximately 9,000 new cases of childhood cancer appear each year, making it the second leading cause of mortality among children and adolescents. Stomatological complications in patients who have oncological or onco-hematological diseases are even more present in children under 12 years of age, the most affected being those undergoing antineoplastic treatments, such as: surgery, chemotherapy and radiotherapy. The main objective of the study is to address the main aspects related to chemotherapy treatment and its relationship with the oral cavity in pediatric patients, as well as treatment and means of preventing these injuries. The work is characterized as a literature review, descriptive and qualitative, where materials were consulted in the Scielo, Academic Google, PubMed and Medline databases. Studies from 2000 to 2021 were analyzed. It was identified that the advance of pathological manifestations in the mouth region has been causing a series of complications, especially in children undergoing radiotherapy treatment. The most used treatments as a way to control and minimize risks are radiotherapy, and, in most cases, surgery, which can be isolated or associated. Among the main pathological oral manifestations that interfere in the life and treatment of childhood cancer patients, dry mouth, trismus, oral mucositis (the most common of all), and osteonecrosis (the most serious) stand out. The problems that arise can have different causes, considering factors such as daily dose of drug, intensity, duration, area of action, type of radiation and several other aspects. The need for a multidisciplinary team, the maintenance of adequate oral hygiene and the follow-up of adequate dental procedures is highlighted.

Keywords: Antineoplastic treatment. Chemotherapy. Radiotherapy. Mucositis.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil ocorrem aproximadamente 9 mil casos novos de câncer infantil a cada ano, sendo a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes. É válido ressaltar que

se tratado de forma precoce, há uma maior probabilidade de cura. Sendo assim, esses pacientes com doenças oncológicas ou onco-hematológicas comumente são submetidos a tratamentos antineoplásicos, tais como: cirurgia, quimioterapia e radioterapia (MACHADO *et al.*, 2017).

A quimioterapia vem sendo o tipo de tratamento mais comum e age por meio da utilização de compostos químicos. É válido ressaltar que boa parte dos pacientes com neoplasias que são submetidos a tratamentos como a quimioterapia poderão desenvolver complicações bucais, visto que os quimioterápicos agem nas células em proliferação sem diferenciar as células malignas das células normais da mucosa oral. Desta forma, a mucosa oral pode encontrar-se edemaciada, inflamada e ulcerada (HESPANHOL *et al.*, 2010).

As complicações estomatológicas estão ainda mais presentes ao se tratar de crianças com menos de 12 anos, já que vários fatores auxiliam para a instalação e progressão dessas lesões em crianças: renovação celular da mucosa oral e complexa microbiota oral, comprometimentos no sistema imunológico e traumas locais. Ainda, o câncer que mais afeta as crianças é a leucemia, tumores de sistema nervoso e linfoma. Segundo a literatura, as neoplasias relacionadas ao sangue estão associadas a frequentes complicações orais (HESPANHOL *et al.*, 2010).

A imunossupressão e alterações na cavidade oral, causadas pela quimioterapia, por muitas vezes pioram o quadro geral dos pacientes. As lesões na cavidade oral geralmente ocorrem devido à alta sensibilidade nos tecidos e nas estruturas orais em razão dos efeitos tóxicos dos agentes quimioterápicos. São consideradas as reações adversas mais frequentes: mucosite, xerostomia e as infecções bacterianas, viróticas ou fúngicas (LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012).

Em média, 40% dos pacientes que realizam tratamento quimioterápico tendem a desenvolver mucosite oral, em razão da alta sensibilidade dos tecidos bucais aos efeitos tóxicos dos agentes quimioterápicos. Essas repercussões negativas na cavidade oral são decorrentes de uma estomatotoxicidade direta, representada pelos efeitos não específicos das células em mitose, promovendo a redução da renovação celular das células epiteliais e conseqüentemente a descamação, ulceração, inflamação e atrofia, assim como na mucosite oral (DE ALMEIDA; DA SILVA, 2013).

Convém mencionar que há casos em que os pacientes reclamam de secura na boca, desconforto ao deglutir e falar, decorrente de um processo inflamatório de cunho degenerativo, a xerostomia, a qual ocorre devido a concentração de agentes quimioterápicos na saliva, concomitantemente, induzindo à toxicidade da região bucal, além de outros fatores inerentes a essa situação degenerativa (DE ALMEIDA; DA SILVA, 2013). O presente estudo é elementar

para agregar ao conhecimento do cirurgião-dentista, pois este deve estar apto a diversas situações inclusive em crianças com doenças oncológicas, pois estas estão fragilizadas emocionalmente, debilitadas fisicamente e precisam de profissionais capacitados e humanizados para atendê-las. Sabe-se que as terapias utilizadas para tratamento oncológico, com exceção da cirurgia, podem trazer complicações para a cavidade oral, então devem ser acompanhadas e tratadas de forma adequada. Dessa forma, conhecer o modo que os agentes quimioterápicos induzem ao surgimento de lesões na cavidade oral, assim como a sua gravidade e sua forma de tratamento são preponderantes para o profissional da odontologia.

Tendo em vista esse cenário, o estudo aborda os principais aspectos relacionados ao tratamento quimioterápico e sua relação com a cavidade oral em pacientes pediátricos, assim como tratamento e meios de prevenção destas lesões. Assim, buscando solucionar o questionamento acerca de como as drogas antineoplásicas podem repercutir na cavidade oral do paciente pediátrico, torna-se necessário identificar as formas de abordagem clínica realizadas pelo cirurgião-dentista em pacientes pediátricos, sendo para isso necessário apresentar os principais efeitos negativos originados do uso de drogas antineoplásicas na cavidade oral, identificar os principais agente quimioterápicos que afetam a mucosa oral bem como a ação à nível celular e destacar as formas de abordagem das lesões orais consequentes ao tratamento antineoplásico.

2 METODOLOGIA

O trabalho caracteriza-se como sendo do tipo revisão de literatura, sendo por isso, de natureza descritiva, com uma abordagem qualitativa através da percepção do tema em questão. Marconi e Lakatos (2021) destacam as pesquisas de cunho bibliográfico como sendo a base dos estudos científicos, pois proporcionam aos pesquisadores um maior aprofundamento acerca da problemática levantada. As mesmas autoras, ainda pontuam que as pesquisas não devem ser apenas descrição de fatos observáveis, mas, também discursões em torno de conceitos e teorias. Por outro lado, Gil (1999) afirma que as pesquisas descritivas têm um papel crucial no estabelecimento de relações de causalidade, pois são pesquisas que por proporcionar descrições de determinadas populações e fatos observáveis, é possível buscar uma compreensão aprofundada das ocorrências analisadas.

Os estudos utilizados no levantamento bibliográfico foram principalmente artigos científicos, monografias, dissertações e teses consultados em plataformas digitais tais como Google Acadêmico, Pubmed, BBO, *Scielo* e *ScienceDirect*. Serão selecionados artigos

publicados entre o período de 2010 e 2021, nos idiomas português e inglês. As palavras-chaves de busca que nortearam a pesquisa foram confirmadas pela plataforma Descritores em Saúde (DECS), sendo principalmente: “Quimioterapia” (*Chemotherapy*); Manifestações Bucais (*Oral Manifestations*); “Odontopediatria” (*Pediatric Dentistry*) e “Leucemia” (*Leukemia*).

Os critérios de inclusão serão artigos científicos, monografias, relatos de caso que cite o tema abordado, e que sejam publicados no período dos últimos dez anos, com exceção de publicações relevantes, no idioma inglês ou português, em que no resumo os seus objetivos apontem relação acerca das lesões orais consequentes à quimioterapia em pacientes pediátricos. Os estudos analisados passaram por uma triagem, onde, inicialmente leu-se os títulos, os resumos e depois as conclusões, visando analisar os estudos relevantes que tratavam acerca da problemática pontuada no presente trabalho. Os estudos descartados foram aqueles cujos anos de publicação ultrapassavam o limite estabelecido e que não visão do autor, não tinha relação direta em relação ao surgimento de lesões orais decorrentes de tratamento quimioterápico.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Câncer é uma nomenclatura usada para denominar mais de 100 doenças que são semelhantes em razão do crescimento desordenado celular que tende a invadir outros tecidos e órgãos do corpo. Existem variadas neoplasias malignas e estas são a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes (DA SILVA; COMARELLA, 2013).

Estima-se que aproximadamente 70% das crianças possam ser curadas ao serem diagnosticadas de forma precoce e tratadas em um centro especializado, a maioria destas serão submetidas ao tratamento de quimioterapia e em razão de seus efeitos adversos, grande parte destes pacientes poderão desenvolver complicações na cavidade bucal, visto que os quimioterápicos agem nas células em proliferação, sem distinção entre células malignas e células normais da mucosa oral (DA SILVA; COMARELLA, 2013).

A quimioterapia antineoplásica convencional é o tratamento eletivo mais frequente frente a casos de neoplasias em crianças. Refere-se ao emprego de agentes citotóxicos de forma isolada ou combinada (poliquimioterapia) objetivando o tratamento de neoplasias malignas. Assim, este tratamento é realizado a fim de evitar a sobrevivência de uma única célula maligna que poderia gerar outras células e se desenvolver em um novo tumor, por meio de doses quimioterápicas de fármacos (LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012). A poliquimioterapia tem a finalidade de atingir células em diferentes fases do ciclo celular. Como as células cancerosas são capazes de modificar-se, ou seja, sofrem mutações, estas podem desenvolver resistência às

drogas administradas. Com isso, em razão da ação sinérgica, diferentes tipos de drogas poderão ser combinadas, ocasionando uma maior resposta (LOPES; NOGUEIRA; LOPES, 2012).

Portanto, é evidenciado que o principal tratamento do câncer em crianças é o tratamento quimioterápico, e este visa à destruição das células do câncer por via sistêmica. Contudo, visto que os fármacos quimioterápicos não possuem especificidade, estes agem principalmente em células com alta atividade mitótica e ciclo celular curto. A quimioterapia age em células normais ou cancerosas, interferindo diretamente no seu processo de crescimento e divisão. Portanto, têm-se efeitos de toxicidade e colaterais ao tratamento, visto que células não-neoplásicas são afetadas (IUCHNO; DE CARVALHO, 2019).

A quimioterapia, como consequência, promove certa toxicidade aos tecidos normais. Assim, os efeitos adversos decorrentes podem ser de forma aguda ou tardia, conforme o período em que ocorram. Os efeitos agudos ocorrem no momento da quimioterapia, principalmente em tecidos com alta taxa de renovação celular, como a mucosa oral. Não obstante, os efeitos adversos tardios ocorrem após anos de tratamento e estes são observados principalmente em tecidos e órgãos de maior especificidade celular (DE ALMEIDA; DA SILVA, 2013).

Os efeitos colaterais na cavidade bucal são diversos, porém de um modo geral é visto a interrupção da função e integridade dos tecidos bucais. As alterações bucais comumente encontradas são: mucosite, gengivite, candidíase, xerostomia, trismo, cárie, osteonecrose, celulite e erupções na mucosa. Sendo assim, o tratamento antineoplásico relacionado às alterações bucais, podem ocasionar desconforto e sintomatologia dolorosa; aumento no tempo de hospitalização e em alguns pacientes em estado mais grave pode ocasionar até a septicemia com ameaça de vida (BARROS, 2018).

Em pacientes oncológicos pediátricos é fundamental que estes sejam atendidos pelo cirurgião-dentista logo que sua doença seja diagnosticada. O tratamento odontológico deve, preferencialmente, anteceder a terapia antineoplásica. É importante ressaltar que o cirurgião-dentista deverá fazer parte da equipe oncológica hospitalar, principalmente em episódios agudos da doença e de estágios mais graves de imossupressão. Mas também, no período de remissão da doença, o atendimento poderá ser feito via ambulatorial (MACHADO *et al.*, 2017).

O tratamento eletivo nestes pacientes deverá ser realizado somente se o paciente possuir condições favoráveis. Antes de iniciar qualquer protocolo de emergência, é preconizado o contato com o médico oncológico responsável. O tratamento de lesões cariosas deve ser feito por meio da remoção do tecido cariado e colocação de cimentos ionoméricos, a fim de adequar

o meio bucal. O aparecimento de lesões cariosas poderá ser agravado pela xerostomia, outro fator consequente ao tratamento antineoplásico (FRAZÃO *et al.*, 2012).

Em casos de lesões cariosas em estágios de comprometimento pulpar, a criança deverá ser submetida ao tratamento endodôntico, desde que seja o elemento permanente, visto que terapias pulpares em dentes decíduos são contraindicadas durante a quimioterapia. Ademais, na presença de infecção deverá ser realizada a antibióticoterapia, baseada na hemocultura. Em relação às complicações orais resultantes da quimioterapia, o cirurgião-dentista deverá realizar um protocolo baseado nas informações pertinentes a neoplasia do paciente e de acordo com as orientações da Organização Mundial de Saúde (GOURSAND *et al.*, 2016).

3.1 Agentes quimioterápicos

O processo quimioterápico é marcado pelos altos índices de toxicidades nos tecidos, os quais podem comprometer as células, podendo ser classificado como agudo ou tardio. A mucosa bucal surge, nesse cenário, decorrente dos efeitos agudos, sendo adversos, o qual incide sobre o tecido que apresenta alta taxa de renovação celular, por outro lado, os efeitos tardios estão voltados a ocorrências que se estendem no tempo, incidindo sobre órgãos de maiores níveis de especificidade celular. Nesse sentido, convém salientar os seis principais agentes quimioterápicos, sendo esses: Cisplatina, Adriamicina, Fluorouracil, Ciclofosfamida e Metotrexato (JESUS *et al.*, 2016).

A Cisplatina é classificada como um agente alquilante, sendo mais ativo na fase de repouso celular e não age diretamente no ciclo das células. Em relação aos seus efeitos colaterais condizem com a trombocitopenia e leucopenia que indiretamente contribuem para a redução da efetividade na resposta imune do paciente, comumente associada ao surgimento de mucosite oral (alteração bucal mais comuns em pacientes durante o tratamento). Ademais, esta droga também pode estar relacionada a alterações quanto à sensibilidade gustativa, ageusia, hipogeusia e disgeusia (DE JESUS *et al.*, 2016).

A Adriamicina é classificada como um antibiótico antitumoral, usualmente prescrito em casos de tumores com alta prevalência, atuando em diferentes fases do ciclo celular, repercutindo principalmente nas glândulas salivares. Além disso, alterações no paladar têm sido uma das principais queixas dos pacientes frente ao uso deste fármaco (DE JESUS *et al.*, 2016).

O Fluorouracil é conhecido também como 5-FU, caracterizando como sendo um antineoplásico de atuação direta em tumores malignos (principalmente em tumores do trato gastrointestinal) (VOLPATO *et al.*, 2007). Segundo Jesus *et al.* (2016), o fármaco impossibilita a divisão celular devido a absorção dos metabólitos além do mais é uma das causas do surgimento de úlcera, dor, edema e eritema. Em função das manifestações de toxicidade, as principais ocorrências são diarreia, vômitos e náuseas (CONINX *et al.*, 1988).

A Ciclofosfamida apresentar-se como um agente alquilante, cuja atuação é exclusivamente na fase de repouso da célula. De acordo com Hespanhol *et al.* (2010) a ciclofosfamida é um dos meios que mais influencia no surgimento da mucosite oral. Guerreiro e Swenson (2014), abordam que uma função do sistema bucal, podem ser desencadeados a ocorrência de hipossalivação e ulcerações, como efeitos colaterais ao uso. Hespanhol *et al.* (2010), ao mencionar o aspecto imunossupressor, pontua que é um potente meio no combate de doenças autoimunes e câncer.

O Metrotexato apresenta-se como um antimetabólito, no qual seu funcionamento envolve a produção de substância conhecidas como citocinas inflamatórias, principalmente no epitélio (JESUS *et al.*, 2016). Ainda nesse sentido, Paiva *et al.* (2004) destaca que os efeitos colaterais vão além de manifestações patológicas no trato bucal, podendo desencadear problemas na fala, no estado emocional, no estado alimentício e vários outros. Pico *et al.* (1998) destaca a ocorrência de gengivite, mucosite e estomatite ulcerativa e o surgimento de infecções oportunistas, cujo aparecimento é consequência de trombocitopenias, neutropenia, leucopenia e mielosupressão.

3.2 Principais alterações bucais

O câncer caracteriza-se como sendo grave e de alta complexidade, principalmente quando se trata de crianças. Quando se analisa o histórico das manifestações, tem-se que nos últimos 30 anos foi observado como sendo uma das principais causas de mortes em crianças e jovens, na faixa de 0 a 19 anos (CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019). Considerando as alterações que mais são evidenciadas na cavidade oral em pacientes submetidos a tratamentos antineoplásicos, menciona-se principalmente a mucosite oral, a xerostomia, o trismo, as cáries de radiação, a osteonecrose, e, conseqüentemente, infecções oportunistas e diminuição das sensações oriundas do paladar (HAIMI, PERETZ, ARUSH, 2004; CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019).

A Mucosite Oral é um dos fatores que mais está relacionando aos efeitos negativos das radioterapias, sendo clinicamente manifestada pelo surgimento de inflamações, e em casos mais graves, ulcerações, da mucosa bucal (JESUS *et al.*, 2016). A situação das crianças é mais delicada a partir do momento que se percebe que algumas funções indispensáveis podem ser prejudicadas, tais como a ingestão de alimentos líquidos, sendo por isso, necessário uma atuação mais direta do responsável em função da alimentação parental, além do mais, que em determinados casos, pode haver elevados custos e grande tempo de internação das crianças, devido a problemática (MARTINS; GAETI e CAÇADOR, 2002).

A mucosite oral é dividida em cinco grupos, segundo a Organização Mundial da Saúde, em função da sua graduação, assim, os grupos são:

- f) Grau 0: ausência de mucosite oral;
- g) Grau I: sensibilidade leve, podendo apresentar úlceras indolores e eritemas;
- h) Grau II: ulcerações, edemas e eritemas doloros;
- i) Grau III: complicações na ingestão de alimentos devido as úlceras;
- j) Grau IV: maior gravidade, marcada pela dificuldade de ingerir alimentos sólidos e líquidos (PAIVA *et al.*, 2004; JESUS *et al.*, 2016).

A Xerostomia é decorrente de um processo inflamatório de cunho degenerativo, relacionada a diminuição da produção de saliva pelas glândulas salivares. É um processo que ocorre logo no início do tratamento, sendo uma das principais manifestações visíveis, sendo secundária ao processo antineoplásico (CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019).

Gomes e Martins (2009) pontuam que esse processo ataca um mecanismo de extrema importância pro corpo humano. Dentre os principais fatores de desconforto decorrentes do problema cita-se o estado de secura na boca, disfagia, alteração no paladar, grande dificuldade em deglutinar os alimentos, sensação de ardor, halitose e, contribui para o surgimento de cáries dentárias e algumas infecções na mucosa (LOPES e NOGUEIRA, 2012).

O trismo caracteriza-se como sendo de alta probabilidade de ocorrência em crianças, ficando na faixa de 75,5% dos pacientes que são submetidos aos processos quimioterápicos acometendo principalmente a região superior do corpo, em especial o pescoço e a cabeça, desencadeando uma grande dificuldade na abertura da boca devido ao surgimento de edemas que surgem na região, além de que, evidencia-se fibrose ao longo do tecido e, também, um alto grau de destruição celular, sendo consequência do processo de radiação o qual o paciente é submetido, aumentando a gravidade a mediada que as taxas de radiação aumentam (GOURSAND *et al.*, 2016).

A principal dificuldade envolvendo o tratamento do trismo, decorre das altas dores o qual o paciente é submetido, dificultando a higiene, alimentação e fala (SCIUBBA; GOLDENBERG, 2006; GOURSAND *et al.*, 2016; CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019). Assim, é necessário realizar movimentações mecânicas diárias em cerca de três vezes ao dia por meio do uso de abridores ou espátulas, e, uso de anti-inflamatórios (SATHEESH KUMAR *et al.*, 2009).

As Cáries de Radiação é uma manifestação a qual merece atenção, mesmo não sendo ocasionado diretamente pelo tratamento radioterápico, é agravada pelo processo, de cunho infeccioso e de diversos fatores, tal como grau de higiene, dieta, aplicação ou não de biofilme e até mesmo o tempo CARVALHO; HAKOZAKI; FRAVRETTO, 2019). Surge pela desmineralização dos dentes seguido da dissolução dos próprios tecidos dentais, sendo esse processo relacionado à fermentação de carboidratos e aumento na produção de cálcio (LASCALA e MOUSSALI, 1999). É uma manifestação severa de fácil dissipação, atacando áreas que comumente são de grande resistência em função de dissoluções na superfície de faces lisas, em que, em alguns casos, dado a severidade, seja necessário inclusive a amputação da estrutura dentária, e, pode atingir inclusive pacientes de baixa taxas cariogênicas (CAIELLI e MARTHA, 1995).

A Osteonecrose é uma das piores manifestações sendo a responsável pela exposição óssea devido à destruição dos tecidos moles. Está relacionado a alterações nos vasos sanguíneos, onde ocorre a minimização da vascularidade e impossibilitando o transporte de nutrientes e células que atuam frente a defesa dos tecidos (CURI e KOWALSKI, 2003). O indicativo da doença é relacionado a ocorrência de fortes dores, trismo, fístula, disfagia e em alguns casos, fraturas na matriz óssea (FOSSA *et al.*, 2003). A solução consiste na retirada do tecido que sofreu necrose, bem como limpeza e ingestão de antibióticos, além da realização de bochechos ao longo do dia por meio do uso de gluconato de clorexidina (0,12%), e, aplicação de oxigenação no local afetado, tendo em vista que o tecido sofreu hipoxia (EMÍDIO, 2010).

Considerando a constatação de uma problemática envolvendo a região bucal, sabe-se o cirurgião-dentista é o primeiro a ser consultado, tendo em vista ser o profissional mais capacitado no prognóstico e diagnóstico. Contudo, às vezes só é consultado quando em casos de alta severidade decorrentes de lesões surgidas de tratamentos quimioterápicos. Diversos estudos evidenciam-se a relação de lesões orais e os processos quimioterápicos, dentre os quais cita-se os estudos de Martins, Gaeti e Caçador (2002), Hespanhol *et al.* (2010), Araújo *et al.* (2013) e Lopez *et al.* (2013). Hespanhol *et al.* (2010) pontuou que as principais doenças são as mucosites, a xerostomia e as infecções, porém, Curi e Kowalski (2003) acrescentam a essa

realidade a ocorrência de Osteonecrose a qual é a manifestação mais severa. Ainda segundo Hespanhol *et al.* (2010) alguns agentes quimioterápicos influenciam o surgimento de lesões, dentre os quais tem-se os principais: 5-FU, metotrexato, cisplatina e ciclofosfamida.

Rodrigues (2018) ao abordar as complicações bucais decorrentes de tratamentos quimioterápicos na cabeça e no pescoço afirma que algumas manifestações não são resolvidas de forma rápida, sendo em alguns casos podendo ocorrer inúmeras vezes ao longo da vida dos pacientes, assim, é necessário estar alinhado à equipe multidisciplinar.

Haimi, Peretz e Arush (2004) pontuam que é quase unânime a visão dos autores ao tratar que se deve ser removida totalmente a placa dental que sofreu acometimentos, utilizando-se de técnicas de raspagem. Contudo, alguns autores, tais como Ribeiro e Esteves (1997) e Salazar, Victorino e Paranhos (2008) não seguem a mesma visão, onde defendem mecanismo não tão convencionais, defendendo exodontias, meios endodônticos e adequação frente a raspagem, profilaxia e, também, restaurações provisórias.

Kroetzl e Czylusniak (2003), nesse sentido destaca que é necessário seguir alguns protocolos antes da atuação prática, pois algumas doenças, tal como a Osteonecrose necessita de um cuidado maior, assim, é evidente que seja criada uma certa pré-avaliação antes do início do tratamento antineoplásico, pois é importante que sejam identificados alguns fatores de riscos, minimizando o surgimento de outros problemas para o paciente. Assim, destaca-se a necessidade de um acompanhamento completo do paciente e a realização de exodontia e endodontia, sendo importantes antes do início do tratamento antineoplásico, visando a remoção de agentes que colaboram no surgimento de traumas, minimizando complicações.

4 CONCLUSÃO

O avanço das manifestações patológicas na região da boca, vem acarretando uma série de complicações, principalmente em crianças em tratamento radioterápico, sendo a principal causa de morte desse grupo, relacionados diretamente ao alto uso de compostos químicos. Os tratamentos mais utilizados como forma de prevenção e controle são a radioterapia, e, na maioria dos casos, a cirurgia, podendo ser de forma isolada ou associada. Alguns tratamentos, por mais que visem manter a sobrevivência dos pacientes, podem originar outros problemas de cunho mais degenerativo.

Dentre as principais manifestações patológicas destacam-se a xerostomia, o trismo, a mucosite bucal (a mais comum de todas), e, a mais grave, o osteonecrose, além do mais, tem-se o surgimento de manifestações indiretas, tal como uma infecção fúngica, por exemplo. Os

problemas surgidos podem ter causas diversas, por isso, identificam-se como sendo complexas, sendo relacionadas a doses diárias de fármacos, intensidade, duração, área de atuação, tipo de radiação e vários outros aspectos. Destaca-se a necessidade de atuação de uma equipe multidisciplinar e o seguimento de procedimentos odontológicos adequados a cada caso. Assim, pontua-se que a atuação do cirurgião dentista é crucial para o correto diagnóstico e tratamento. Menciona-se ainda a necessidade de estimular a realização de uma higiene adequada e o uso controlado de analgésico.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Raquel Araujo; MORAIS, Vera Luis; SOBRAL, Ana Paula. Protocolo de atendimento odontológico a pacientes oncológicos pediátricos revisão da literatura. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 36, n. 3, p. 275-280, 2013.

ALBUQUERQUE, A. **Avaliação clínica das complicações orais em pacientes pediátricos submetidos ao tratamento antineoplásico**. 280 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Odontologia) - Faculdade de Odontologia da Universidade de Pernambuco, Camaragibe, 2005.

BARROS, Renata Bezerra do Rego. **Efeitos da radioterapia e da quimioterapia com repercussão na cavidade oral de pacientes infantis**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade Integrada de Pernambuco, Recife, 2018.

CAIELLI, C.; MARTHA, M. Sequelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento. **Bras Cancerologia**, v. 41, p. 231-41, 1995.

CARVALHO, G. S.; HAKOZAKI, I. P.; FRAVRETTO, C. O. Principais alterações bucais em pacientes oncológicos pediátricos. **RSM – Revista Saúde Multidisciplinar**, Mineiros, n. 2, v. 6, 2019.

CONINX, P. *et al.* **Sequential Trial of Initial Chemotherapy for Advanced Cancer of the Head and Neck**. *Cancer*. [periódico on-line] 1988; [citado 2016 mar. 30]; 1; 62(9):1888- 92. Disponível em URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19881101\)62:9%3C1888::AID-CNCR2820620903%3E3.0.CO;2-M/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19881101)62:9%3C1888::AID-CNCR2820620903%3E3.0.CO;2-M/pdf).

CURI, M.; KOWALSKI, P. Osteorradionecrose de mandíbula e maxila. **Bras. de Cir. de Cabeça e Pesc**, São Paulo, v. 31, p. 49-53, 2003.

DA SILVA, Franciele Cristine Marcon; COMARELLA, Larissa. Efeitos adversos associados à quimioterapia antineoplásica: levantamento realizado com pacientes de um hospital do estado do Paraná. **Revista Uniandrade**, v. 14, n. 3, p. 263-277, 2013.

DE ALMEIDA, Priscilla Bittencourt; DA SILVA, Antonio José. Prevalência de neoplasias, cárie e gengivite em pacientes oncológicos pediátricos no município de Belém, Pará. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 13, n. 2, p. 141-146, 2013.

EMÍDIO, S. Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment – a literature review (part II). **Brazilian J. of Health**, São José dos Pinhais, v. 1, p. 136-149, 2010.

FOSSA, B. *et al.* Analysis of mandibular dose distribution in radiotherapy oropharyngeal cancer: dosimetric and clinical results in 18 patients. **Rev Radiother Oncol**, Alemanha, v. 66, p. 49-56, 2003.

FRAZÃO, Camila Oliveira Borges *et al.* Pacientes Oncológicos Pediátricos: Manifestações Bucais da Terapia Antineoplásica. **Saúde e Pesquisa**, Brasília, v. 5, n. 3, 2012.

GIL, Antônio Carlos. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 5.ed. São Paulo: Atlas, 1999.

GOURSAND, Daniela *et al.* Sequelas bucais em crianças submetidas à terapia antineoplásica: causas e definição do papel do cirurgião dentista. **Arquivos em Odontologia**, v. 42, n. 3, 2016.

GUERREIRO, M. D.; SWENSON, K. K. Herpes simplex vírus-related oral mucositis in patients with lymphoma. **Onc Nurs Forum**, v. 41, n. 3, p. 327-330, 2014.

HAIMI, M.; PERETZ, N.; ARUSH B. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. **Rev Pediatr Hematol and Oncol**, v. 21, p. 37–48, 2004.

HESPANHOL, Fernando Luiz *et al.* Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1085-1094, 2010.

HONG, H.; FONSECA, M. Considerations in the pediatric population with cancer. **Dental Clinics of North America**, Estados Unidos, v. 52, p. 155-181, 2008.

IUCHNO, Clarissa Weiss; DE CARVALHO, Gisele Pereira. Toxicidade e efeitos adversos decorrente do tratamento quimioterápico antineoplásico em pacientes pediátricos: revisão integrativa. **Ciência & Saúde**, v. 12, n. 1, p. 303-329, 2019.

KROETZ, F. M.; CZLUSNIAK, G. D. Oral alterations in juvenile patients submitted to radiotherapy and chemotherapy. **Publication UEPG Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 9, n. 2, p. 41-48, 2003.

LASCALA, T.; MOUSSALI, H. Compêndio terapêutico periodontal. **Artes médicas**, v.3, 1999.

LOPES, Ivna Albano; NOGUEIRA, Daniela Nunes; LOPES, Ingrid Albano. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças de um centro de tratamento oncológico. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 12, n. 1, p. 113-119, 2012.

MACHADO, Fabrício Campos *et al.* Manifestações orais e condutas em pacientes oncológicos pediátricos: revisão da literatura. **Revista da Faculdade de Odontologia de Lins**, v. 27, n. 1, p. 37-44, 2017.

MARCONI, Marina de Andrade; LAKATOS, Eva Maria. **Fundamentos da metodologia científica**. 9º ed. São Paulo: Atlas, 2021.

PAIVA, C. I. *et al.* Efeitos da quimioterapia na cavidade bucal. **Disciplinarum Scientia**, v. 4, n. 1, p.109-119, 2004.

PICO, J. L.; AVILA-GAVARITO, A.; NACCACHE, P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. **The Oncologist**, v. 3, p.446-551, 1998.

RIBEIRO, B.; ESTEVES, F. Atuação odontológica na prev. e tratamento. de complicações orais da terapêutica oncológica em crianças. **Acta Oncol Bras**, v. 5, n. 1, p. 29-32, 1997.

RODRIGUES, M. **Complicações Bucais da Radioterapia em Cabeça e Pescoço**. 26f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade de Cuiabá, Cuiabá, 2018.

SALAZAR, M. *et al.* Efeitos e Tratamento da Radioterapia de Cabeça e Pescoço de Interesse ao Cirurgião Dentista - Revisão de Literatura. **Revista Odonto**, v. 16, n. 31, p. 62-68, 2008.

SATHEESH KUMAR, PS.; BALAN, A.; SANKAR, A.; BOSE, T. Radiation induced oral mucositis. **Indian journal of palliative care**, 15(2), 95–102, 2009.
<https://doi.org/10.4103/0973-1075.58452>

SCIUBBA, J.; GOLDENBERG, D. Oral complications of radiotherapy. **Lancet Oncol**, v. 7, p. 175-183, 2006.

VOLPATO, L. E. R.; SILVA, T. C.; OLIVEIRA, T. M.; SAKAI, V. T.; MACHADO, M. A. A. M. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. **Rev Bras Otorrinolaringol**, São Paulo, n. 73, v. 4, p. 562-568, 2007.