

Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica

Adriane de Castro Martinez Martins¹, Neli Pialarissi Caçador² e Walderez Penteadó Gaeti^{3*}

¹Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, Paraná, Brasil. ²Departamento de Odontologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. ³Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. *Autor para correspondência. e-mail: wpgrfranco@uem.br

RESUMO. As neoplasias são a segunda causa de morte por doença no mundo, e cerca de 70% dos pacientes doentes receberão quimioterapia antineoplásica no decorrer do tratamento. Dependendo do tipo, da dosagem e da frequência de utilização dos agentes quimioterápicos, severas complicações bucais podem surgir. Na literatura, cerca de 40% dos pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico apresentam complicações bucais, decorrentes de estomatotoxicidade direta ou indireta. Nesta revisão, relacionamos as alterações bucais mais frequentes que podem ocorrer neste período de tratamento, enfocando a importância da atuação do dentista na equipe multidisciplinar oncológica, para melhorar a qualidade de vida pré e pós-tratamento.

Palavras-chave: quimioterapia, complicações bucais, efeito colateral.

ABSTRACT. Oral complications of cancer chemotherapy. It has been estimated that up to 70% of patients with cancer will receive chemotherapy as one component of their treatment. The type of drug used, the dose of drug and the number of courses will develop significant oral problems, because the cytotoxic effects of these therapies are not limited to tumor cells, but also act on ordinary tissues with a high cell turnover, such as those of the oral mucous. About 40 percent of this patients will develop oral complications that occur through direct or indirect stomatotoxicity. In this review of literature, effects of chemotherapy and induced oral complications were appraised and stripped. The aim of this work is related to the importance of the dentist's performance in team multidisciplinary, to improve quality during and after the oncology treatment.

Key words: chemotherapy, oral complications, adverse effects.

Introdução

As neoplasias malignas representam uma das principais causas de morbidez e mortalidade no Brasil (Brasil, 2001) e no mundo (Sonis *et al.*, 1996; Silva *et al.*, 1996).

O diagnóstico precoce associado a tratamentos mais modernos e eficazes aumentam a possibilidade de cura e prolongam a vida do paciente (Chabner e Calabresi, 1996). Dentre as modalidades de tratamentos usados para as neoplasias, a quimioterapia é frequentemente a primeira escolha (Mealey *et al.*, 1994), podendo atuar sozinha ou associada à radioterapia e cirurgia (Sonis *et al.*, 1996; Korolkovas, 1995).

Segundo Rosemberg (1986), 70% dos pacientes com câncer farão uso da quimioterapia no decorrer do tratamento. Destes, cerca de 40% desenvolverão complicações bucais (Sonis e Clark, 1991; Gobetti,

1993; Sung, 1995; NCI, 1996; Nohic, 2001), uma vez que os quimioterápicos atuam nas células em proliferação, sem distinguir as células malignas das células normais da mucosa bucal (DePaola *et al.*, 1986; Naylor *et al.*, 1989; Sung, 1995; Coleman, 1995).

O tipo e o grau da malignidade, a dose das drogas utilizadas, a duração da quimioterapia, a idade e o nível de higiene bucal antes e durante a terapia, são fatores determinantes para a severidade das complicações bucais (Sonis e Clark, 1991; Sung, 1995). Neste trabalho, serão agrupadas as principais complicações bucais decorrentes da quimioterapia e as drogas mais comumente envolvidas.

Complicações bucais

As lesões na cavidade bucal compreendem as mais frequentes complicações da quimioterapia antineoplásica, devido à alta sensibilidade dos tecidos

e das estruturas bucais aos efeitos tóxicos dos quimioterápicos (Bunetel e Bonnaure-Mallet, 1996), uma vez que as fases do ciclo celular são iguais tanto nas células normais que se proliferam com rapidez (i.e. medula óssea, pêlos e mucosa do tubo digestivo) como nas neoplásicas (Silverman, 1999; Moran, 2000). No entanto, as células normais possuem um tempo de recuperação previsível, que varia de 5 a 15 dias (Solal-Céligny, 1999), o que não acontece nas células neoplásicas, cujos ciclos celulares são desorganizados, explicando, assim, o motivo pelo qual a quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos, respeitando o tempo necessário para a recuperação celular.

Podem ser divididas em estomatotoxicidade direta e indireta.

Estomatotoxicidade direta

São os efeitos não específicos das drogas nas células em mitose (Sonis *et al.*, 1996), com os autores se referindo a este fato de modo diferente. Sung (1995) explica como o medicamento causa uma diminuição na renovação das células na camada basal do epitélio, resultando em atrofia e ulceração; causando só atrofia (Focazio, 1997), já afinamento e descamação são os sinais relatados por DePaola *et al.*, (1986), sendo afinamento e inflamação da mucosa os sinais relatados por Coleman (1995) e Toth *et al.*, (1995). Manifesta-se por mucosite, xerostomia e neurotoxicidade.

Estomatotoxicidade indireta

São os efeitos em células específicas, como as da medula óssea, que propiciam o desenvolvimento de infecções (devido à granulocitopenia) e hemorragias (devido a trombocitopenia), que normalmente ocorrem entre 10-16 dias após a aplicação da quimioterapia (Sung, 1995; Coleman, 1995).

A predominância dessas complicações é maior em pacientes jovens, com doença periodontal pré-existente, próteses mal adaptadas, dentes quebrados e malignidade hematológica. Os pacientes com malignidade hematológica, jovens em sua maioria, por exemplo, apresentam de 2 a 3 vezes mais complicações bucais que os pacientes com tumores sólidos (Rosemberg, 1986; Coleman, 1995; Parulekar *et al.*, 1998; Sonis *et al.*, 1998, McCarthy *et al.*, 1998). No entanto, a severidade das complicações é influenciada pela dose, duração, frequência e tipo específico de tratamento utilizado (Focazio, 1997).

O sucesso da terapia e a qualidade de vida do paciente dependem diretamente da intensidade das reações adversas, como a neutropenia, a náusea e o vômito e das alterações bucais que ocorrem nesse

período (Houston, 1997). Em recente estudo, Sweeney *et al.*, (1998) constataram que 90% dos pacientes em estado terminal da doença apresentavam xerostomia e em 45% deles manifestou-se algum tipo de anormalidade bucal. A maioria desses efeitos colaterais ocorre somente durante o tratamento, porém alguns deles podem persistir por anos após a cura.

Mucosite

São muitas as definições e classificações encontradas na literatura para esta alteração da mucosa nos pacientes sob quimioterapia (McCarthy *et al.*, 1998). Mucosite é um termo designado genericamente para a ocorrência de alterações em todas as mucosas (bucal, esofágica, entérica, retal e vaginal) atingidas pela citotoxicidade dos oncoterápicos (Toth *et al.*, 1995; Moran, 2000; Xavier, 2000), enquanto o termo estomatite pode se referir tanto à mucosite que ocorre no tecido bucal (Dreizen, 1991; Moran, 2000; Xavier, 2000), quando à integridade da mucosa, perdida devido a um trauma local (Toth *et al.*, 1995).

Nesta revisão será empregado o conceito de mucosite, proposto por McCarthy *et al.*, (1998) como critério diagnóstico desta patologia: “*ulceração ou inflamação da mucosa bucal que ocorre durante a quimioterapia, não podendo ser caracterizada clinicamente ou histologicamente como nenhuma outra doença*”.

A mucosite possui etiologia multifatorial (McCarthy *et al.*, 1998; Epstein e Schubert, 1999) e é pouco compreendida. As endotoxinas liberadas pelos coliformes fecais têm sido sugeridas como um dos fatores etiológicos da mucosite induzida pela quimioterapia associada à radioterapia (Spijkevet *et al.*, *apud* Sweeley *et al.*, 1998).

É certo que está presente entre 40% (Graham *et al.*, 1993; Focazio, 1997) a 76% (Parulekar *et al.*, 1998) dos pacientes sob quimioterapia, variação que depende do método utilizado para fazer a avaliação e dos fármacos utilizados na quimioterapia (Dodd *et al.*, 1996). Seu aparecimento ocorre entre 5-10 dias após a administração da droga e apresenta resolução em cerca de 90% dos casos em 2-3 semanas após o término do tratamento (Solal-Céligny, 1999; Epstein e Schubert, 1999), em casos onde a medula óssea do paciente não esteja muito afetada (Focazio, 1997).

Considerada a estomatotoxicidade direta mais comum, a mucosite pode ocorrer devido à ação direta do quimioterápico sobre as células da mucosa bucal ou pode ser resultado do tratamento mielossupressor (Karthaus *et al.*, 1999), que leva à ocorrência de infecção bacteriana, fúngica, viral e sangramento anormal (Focazio, 1997), sendo no

paciente neutropênico fator de risco 4 vezes maior para infecção sistêmica (Sonis, 1998). McCarthy *et al.* (1998) ainda observaram em pacientes (média de idade de 65 anos) usando 5-fluoracil, que um nível de neutrófilos abaixo de 4000 células/mm³ (OR = 3.9) foi um significativo preditor de mucosite.

Clinicamente, observa-se redução da espessura do epitélio, queratinização, descamação superficial, eritema intenso, ulceração traumática e atraumática de algumas ou de todas as superfícies mucosas, apresentando-se como uma condição ulcerativa difusa geralmente da mucosa bucal não ceratinizada, não envolvendo a gengiva, superfície dorsal da língua e o palato duro (Toth *et al.*, 1995; Dreizen, 1991; Parulekar *et al.*, 1998). As áreas centrais das úlceras podem se apresentar necrosadas, podendo ou não apresentar sangramento (Focazio, 1997).

Sonis (1998) sugere que a mucosite é um processo biológico complexo, que ocorre em 4 fases independentes e consequentes de uma série de ações mediadas por citocinas. São elas: Fase Inflamatória ou Vascular; Fase Epitelial; Fase Ulcerativa ou Bacteriológica e Fase Curativa.

O sintoma mais constante é a dor intensa e contínua, que se inicia como uma queimação seguida pelo aumento da sensibilidade (Dreizen, 1991, Coleman, 1999).

O diagnóstico deve ser correto, pois sua severidade é considerada como toxicidade dose-limitante (Sonis *et al.*, 1990; Carl, 1995; Parulekar *et al.*, 1998; Sonis, 1998; Wilkes, 1998; Karthaus *et al.*, 1999; Dodd *et al.*, 1999; Miller *et al.*, 2001), sendo necessário nesse caso, ajustar a dose da quimioterapia para evitar a desidratação e desnutrição (Naylor *et al.*, 1989, Focazio, 1997; Coleman, 1999; Moran, 2000). Coleman (1995) sugere a redução da dose dos quimioterápicos para 25% na sessão subsequente, caso a mucosite se manifeste. No entanto, a redução ou a descontinuação da terapia pode comprometer o prognóstico do tratamento (McCarthy *et al.*, 1998). Além disso, a mucosite é um efeito colateral dispendioso na terapia do câncer, pois aumenta o tempo de internamento e o custo com medicamentos utilizados no controle das infecções, das hemorragias e da desnutrição, e como não há nenhum tratamento efetivo (Spijkervet e Sonis, 1998), a prevenção é a maneira mais eficiente de combatê-la (McCarthy *et al.*, 1998).

A incidência é aumentada por fatores como o fumo (Dodd *et al.*, 1999) e o álcool (Coleman, 1995). A severidade e a duração estão diretamente ligadas ao nível de doença dental pré-existente (Gobetti, 1993), ao esquema de tratamento, aos medicamentos

utilizados e à ocorrência de infecções associadas, como no caso de pacientes com herpes simples recorrente (Muller, 1999; Epstein e Schubert, 1999).

Dentre as drogas que causam a mucosite, destacamos uma maior ocorrência com o tratamento realizado com o metotrexato, fluoracil, doxorubicina, dactinomicina, bleomicina (Tabela 1) e quando se faz uso de associações teremos a floxuridina, mitomicina, vincristina e vinorelbina que tendem a potencializar a ocorrência da mucosite (Micromedex, 2001).

Tabela 1. Efeitos Colaterais na mucosa bucal citados por Dreizen, 1991(1); Calabresi e Chabner, 1991(2); Mcguire, 1993(3); Brincker e Christensen, 1993(4); Korolkovas, 1995(5); Sung, 1995(6); Coleman, 1995(7); Bunetel e Bonnaure-Mallet, 1996(8); Sonis *et al.*, 1996(9); Hortobagyi, 1997(10); McCarthy *et al.*, 1998(11); Micromedex, 2001(12)

Classe	Droga	Efeito colateral		
		Estomatite	Mucosite	Ulceração
Mostardas Nitrogenadas	Ciclofosfamida	1;9;12	1;8	2;12
Nitrosouréias	Carmustina	5;9;12		
Anál da Pirimidinas	Citarabina Fluouracil Fluxoridina	1;2;5;9 1;2;5;9;12 1;5	1;11	6;9 1;2;6 1;6
Análogos das Purinas	Mercaptopurina Tioguanina	1;5;9 1;6;9	1	6
Anál Ácido Fólico	Metotrexato	1;5;9;12	1;11;12	1;2;6;9;12
Alcalóides de Vinca	Vinblastina Vincristina	1;6;9 1;5;9	7	
Podofilotoxina	Etoposida	1;2;5;12	3	
Antibióticos	Bleomicina Dactinomicina Doxorrubicina Mitomicina	1;2;5;9;12 1;9;12 1;2;5;6;9;12 1;2;6;12	9;10;12 10 1;8;12	1;2;6;9;12 1 1
Uréia Substituída	Hidroxiuréia	1;6;12	4;12	12
Deriv Metil Hidrazina	Procarbazina	1;6;9	1	

Torna-se mais severa quando a quimioterapia está associada com a radioterapia (Parulekar *et al.*, 1998, Spijkervet e Sonis, 1998).

Xerostomia

O fluxo salivar é necessário para manter a saúde bucal, pois as glicoproteínas da saliva (mucinas) diminuem a permeabilidade da mucosa e promovem a lubrificação, facilitando a fonação, mastigação e deglutição (Levine, 1989). Na saliva encontramos também lisozimas, lactoperoxidasas, imunoglobulinas, lactoferrinas e histamina que possuem atividade antimicrobiana (McCarthy *et al.*, 1998).

A ação de drogas altera esse mecanismo quantitativa e qualitativamente, reduzindo a amilase salivar e IgA (Sung, 1995), aumentando a viscosidade salivar causando dificuldade de deglutição, acúmulo de placa bacteriana, que associada a alimentação pastosa e rica em

carboidratos aumenta a incidência de cáries. Quando associada à outras estomatotoxicidades diretas, como a mucosite, pode provocar ulceração e intensificar os sintomas das mesmas (Sweeney *et al.*, 1998), além de favorecer as infecções oportunistas.

Dentre as drogas antineoplásicas (Tabela 2), a xerostomia é a mais freqüente com a terapia com a doxorubicina (Naylor *et al.*, 1989), porém outros medicamentos não relacionados à quimioterapia, mas que o paciente possa estar usando, como hipertensivos, antidepressivos, tranqüilizantes, antihistamínicos, diuréticos podem produzi-las também (Sweeney *et al.*, 1998; McCarthy *et al.*, 1998). Além disso, McCarthy *et al.*, (1998) constataram que 100% dos pacientes com fluxo salivar previamente reduzido apresentaram xerostomia durante a quimioterapia e os resultados indicam que, essa redução e a do número de neutrófilos, aumentam a susceptibilidade para mucosite, sendo importante a mensuração prévia do fluxo salivar antes do início do tratamento.

Tabela 2. Efeitos colaterais relatados por Naylor *et al.*, 1989(1); Korolkovas, 1995(2), Micromedex, 2001(3)

Classe	Efeito colateral		Xerostomia
	Droga	Parotidite	
Anál das Pirimidinas	Citarabina	3	
Modif Resp Biológica	Interferon alfa	3	2;3
	Interferon alfa -2B	3	
Antibiótico	Doxorrubicina		1
Inibidores Diversos	Fadrozole		3
	Vorozole		3
	Anastrozole		3
Outros	Marimastat		3
	Tositumomab	3	

A hipertemia, secundária aos agentes quimioterápicos, também pode promover a xerostomia e o subsequente decréscimo na qualidade e quantidade de saliva, durante a mucosite e a glossite, produzindo extrema sensibilidade e irritação lingual (Naylor *et al.*, 1989).

Além de afetar os dentes e a mucosa, a xerostomia interfere no conforto, na nutrição e nas atividades diárias (Iwamoto, 1996), causando dificuldade na fala, na deglutição, e na retenção de prótese total (Sweeney *et al.*, 1998), sendo relatado por muitos pacientes como causa significativa de angústia (Holmes, 1998).

Neurotoxicidade

Representa 6% das complicações bucais, causando desconforto e queixa de dor semelhante à pulpíte, constante e usualmente de início agudo. Ocorre pelo envolvimento dos nervos bucais com

maior incidência nos molares inferiores. No exame clínico não encontramos nada importante, já no radiográfico podemos observar o espessamento do ligamento periodontal em dentes com polpa viva (Sonis *et al.*, 1996).

Pode ocorrer com o uso de alcalóides de vinca, etoposido ou cisplatina (Tabela 3), apresentando-se como parestesia, disfunção motora ou dor aguda no maxilar inferior. Alguns sintomas são reversíveis quando a droga é descontinuada ou diminuída; outros podem persistir como a neuropatia residual (Naylor *et al.*, 1989).

Tabela 3. Neurotoxicidade relatada por Dreizen, 1991(1); Calabresi e Chabner, 1991(2); Sung, 1995(3); Sonis *et al.*, 1996(4) Micromedex, 2001(5)

Classe	Efeito colateral		Neurotoxicidade
	Droga		
Mostardas Nitrogenadas	Melfalano		1
Etilenimidas	Tiotepa		1
Triazenos	Dacarbazina		2
Anál das Pirimidinas	Citarabina		4;5
	Fluouracil		1
	Fluoridina		1
Anál Ácido Fólico	Metotrexato		1
Alcalóides de Vinca	Vinblastina		1;5
	Vincristina		1;2;3
Podofilotoxina	Etoposida		4
Antibiótico	Plicamicina		1
Modif Resp Biológica	Interferon alfa		1
	Interferon beta natural		1
Compl Coord Platina	Cisplatina		1;3

Infecções

Classificadas como estomatotoxicidade indireta, as infecções podem ser decorrentes da supressão da medula óssea pela quimioterapia (Dreizen, 1991; Semba *et al.*, 1994), que leva a modificações quantitativas e qualitativas na microflora bucal (Sixou *et al.*, 1998; Sweeney *et al.*, 1998). Ocorre em mais de 70% dos pacientes com imunossupressão que normalmente não apresentam os sinais clássicos de infecção, dificultando o diagnóstico (Naylor *et al.*, 1989).

Sinais usuais como pus e abscessos infiltrados no Raio X, dependem da presença de leucócitos, que estão em falta no paciente neutropênico, assim a única indicação de infecção confiável será a febre (Balmer e Valley, 1996). Além disso, estando comprometida a função protetora exercida pelo epitélio, e havendo dificuldade na alimentação e na ingestão de líquidos conseqüentes da mucosite e da xerostomia, ocorre aumento do risco de infecções oportunistas de origem bacteriana, fúngica e virótica (Coleman, 1999; Epstein e Shubert, 1999), que nestes pacientes é potencialmente letal, pois a boca

pode servir como porta de entrada para disseminação sistêmica (Sonis *et al.*, 1990; Dreizen, 1991; Holmes, 1991).

Dreizen (1991) concluiu que quanto mais agressiva a malignidade e mais potente a quimioterapia, maior o número de infecções estomatológicas.

Gobetti (1993) relatou que 28% das infecções em pacientes com leucemia aguda são exacerbações agudas de problemas dentais preexistentes.

Infecção bacteriana

As mais comuns são as gram negativas, como *E. coli* e *Pseudomonas* (Solal-Céligny, 1999; Coleman, 2000), envolvendo dentes, gengiva e mucosa, e a sintomatologia habitual está mascarada pela mielossupressão. Os sinais e sintomas mais constantes são desconforto doloroso generalizado e febre superior a 37,7°C.

Recentemente, responsabilizou-se *S.aureus* por um tipo de mucosite que acomete pacientes idosos e desnutridos, inclusive sugerindo estudos nos pacientes em tratamento antineoplásico (Sweeney *et al.*, 1998).

Fusobacterium nucleatum é encontrada associada à doença periodontal e em crianças, encontra-se *Porphyromonas gingivalis* após duas semanas de quimioterapia. Esses dados sugerem que microorganismos da microbiota anaeróbica encontram condições favoráveis para seu desenvolvimento durante a imunossupressão e podem ser responsáveis por sérias patologias locais ou sistêmicas (Sixou *et al.*, 1998, Vidal *et al.*, 2000).

Infecção fúngica

A mais freqüente é a Candidose (Coleman, 1995; Sweeney *et al.*, 1998), que pode ocorrer na forma de placas, áreas eritematosas, atrófica crônica, queilite angular (Tabela 4). Em estudo microbiológico em pacientes neoplásicos terminais, Sweeney *et al.* (1998) detectaram a presença de fungos em 26% dos pacientes, sendo que ao exame clínico, a alteração na mucosa em forma de queilite angular foi detectada em 11% e candidose pseudomembranosa em 9% dos pacientes.

Ocorre com menos freqüência que as infecções bacterianas, mas também pode causar sepse pela disseminação hematogênica, e está entre os patógenos responsáveis por 85% das septicemias no paciente oncológico (Bergman *et al.*, 1989), apresentando mortalidade por infecção sistêmica de 2 a 3 vezes maior que outras infecções (Sweeney *et al.*, 1998).

Tabela 4. Efeitos Colaterais relatados por Calabresi e Chabner, 1991(1); Korolkovas, 1995(2); Sonis *et al.*, 1996(3) Micromedex, 2001(4)

Classe	Efeito colateral Droga	Glossite	Queilite angular	Gengivite	Infecção	Herpes Simples	Herpes Zóster
Mostardas Nitrogenadas	Ciclofosfamida			4	4		
	Mecloretamina						1;4
Etilenamida	Tiotepa				2		
Sulfonato de Alquila	Bussulfano	1	1				
Análogos das purinas	Pentostatina	4				4	4
	Cladribine						4
Anál Ácido Fólico	Metotrexato			2;4			
Alcalóide de Vinca	Vinblastina	2;3					
Podofilotoxina	Teniposida				4		
Antibióticos	Dactinomicina	1;3;4	1;3;4				
	Doxorrubicina	4					
Modif Resp Biológica	Interferon alfa			2		3;2	
	Interferon alfa -2B			4			
	Interferon beta -1A					4	4
	Aldesleukin				4		
	Peginterferon Alfa-2B				4		
Compl Coord Platina	Lobaplatina				4		
Outros	Arsenic Trioxide			4			
	Denileukin Diftitox				4		
	Fludarabina					4	4
	Paclitaxel				2		
	Tecceleukin				4		

Infecção viral

As infecções virais que normalmente ocorrem são as lesões herpéticas pelo herpes simples (Naylor *et al.*, 1989; Coleman, 1995; Xavier, 2000) e pelo zóster (Naylor *et al.*, 1989; Xavier, 2000), acometendo a mucosa intrabucal ou peribucal, acompanhada de linfadenopatia e febre (tabela 4). Isso ocorre devido à inibição da replicação celular combinada com a citólise, que resulta da degradação da mucosa. Essa degradação favorece a colonização secundária por bactérias patogênicas e primariamente, a reativação do herpes simples (Bunetel e Bonnaure-Mallet, 1996).

O herpes simples é importante para o diagnóstico diferencial, através de cultura das ulcerações que acometem os pacientes em quimioterapia imunossupressora antineoplásica (McCarthy *et al.*, 1998), uma vez que geralmente apresenta lesões intra-orais clinicamente atípicas, que dificultam seu diagnóstico (Naylor *et al.*, 1989; Sweeney *et al.*, 1998). Sua ocorrência é mais freqüente no segundo ciclo da quimioterapia e em pacientes com neoplasia hematológica (McCarthy *et al.*, 1998). Morrison *et al.*, (2001) em estudo comparativo concluíram que pacientes que recebem tratamento com fludarabina apresentam mais infecções por herpes quando

comparados com os pacientes tratados com clorambucila.

Sangramento bucal

A trombocitopenia, resultante da depressão inespecífica da medula, é uma estomatotoxicidade indireta (Sung, 1995). Ocasionalmente resulta em diátese hemorrágica, com hemorragias subcutâneas, púrpuras, petéquias. Pode ocorrer no trato gastrointestinal, pele e mucosa oral, sendo comum, nestes pacientes, o sangramento gengival (Tabela 5).

A trombocitopenia ao atingir níveis inferiores a 50.000/mm³, apresenta risco médio e abaixo de 20.000/mm³, risco severo para o sangramento. O uso do fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) pode diminuir o risco de sangramento no paciente com trombocitopenia.

Tabela 5. Efeitos Colaterais relatados por Dreizen, 1991(1); Calabresi e Chabner, 1991(2); Sonis et al., 1996(3); Micromedex, 2001(4)

Classe	Efeito colateral		Destúrbio de Coagulação
	Droga	Sangramento	
Etilenimidas	Tiotepa	3	
Anal das Pirimidinas	Capecitabine		4
Anal do Ácido Fólico	Metotrexato Edatrexate	2;3	4
Antibiótico	Ozogamicina	4	
Enzimas	Asparaginase Pegaspargase	2;3	1 4
Hormônios	Medroxiprogesterona Megestrol	4	4

Considerações finais

É necessário que os dentistas e oncologistas tenham consciência de que pacientes com câncer requerem cuidado oral específico (Laine et al., 1992; Carl, 1995). O dentista treinado deve acompanhar o paciente em intervalos regulares para avaliar a evolução bucal, mantendo a integridade da mucosa prevenindo infecções secundárias e possibilitando uma dieta adequada (Dens et al., 1996; Lunn, 1998). É extremamente importante a integração do dentista com a equipe de oncologia no cuidado do paciente em todos os estágios da doença (Peterson e D'Ambrosio, 1992; Toth et al., 1995; Madeya, 1996; Chiodo et al., 1998; Sweeney et al., 1998). Holmes (1991) recomendou que o cirurgião dentista, juntamente com o médico, elaborasse um protocolo de tratamento. O dentista irá atuar na prevenção, no tratamento e no monitoramento das doenças bucais para evitar as complicações durante e após a quimioterapia, e atuará na educação e motivação do paciente para obter uma adequada higiene bucal (NCI, 1996; Lunn, 1998), na tentativa de minimizar

os efeitos deletérios da quimioterapia, melhorando a qualidade de vida do paciente e proporcionando ao cirurgião-dentista uma oportunidade de participar da equipe de saúde.

Referências

- BALMER, C.; VALLEY, A. W. Basic principles of cancer treatment and Cancer chemotherapy. In: DIPIRO, J. T. et al. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 3.ed. Stamford: Appleton e Lange, 1996. chap.119, p.2403-2465
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. *O problema do câncer no Brasil*. 4.ed. Rio de Janeiro: Coordenação de programas de controle de câncer - pro-onco, 1997.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE - DATA SUS. *Epidemiologia do Câncer no Brasil* Disponível em: <http://www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa2001/introducao.html>. 2001. <Acessado em 16 de março de 2001>.
- BRINCKER, H.; CHRISTENSEN, B. E. Acute mucocutaneous toxicity following high-dose hydroxyurea. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Berlin, v.32, n.6, p.496-497, 1993.
- BUNETEL, L.; BONNAURE-MALLET, M. Oral pathoses caused by *Candida albicans* during chemotherapy: Update on development mechanisms. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.*, St. Louis, v.82, n.2, p.161-165, 1996.
- CALABRESI, P.; CHABNER, B. A. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: GOODMAN & GILMAN (Ed.). *As bases farmacológicas da terapêutica*. 9.ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996. Seção 10. p.903-907
- CARL, W. Oral complications of local and systemic cancer treatment. *Curr. Opin. Oncol.*, Hagerstown, v.7, n.4, p.320-4, 1995.
- CHIODO, G. T. et al. The dentist's role in end-of life care. *Gen. Dent.*, Chicago, v.46, n.6, p.560-565, 1998.
- COLEMAN, S. An overview of oral complications of adult patients with malignant haematological conditions who have undergone radiotherapy or chemotherapy. *J Adv. Nurs.*, Oxford, v.22, n.6, p.1085-1091, 1995.
- DEPAOLA, L. G. Dental care for patients receiving chemotherapy. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.112, n.2, p.198-203, 1986.
- DENS, F. et al. Dental caries, gingival health, and oral hygiene of long term survivors of paediatric malignant diseases. *Arch. Dis. Child.*, London, v.72, n.2, p.129-132, 1995.
- DODD, M. J. et al. Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis. *Cancer Practics*, New York, v.4, n.6, p. 312-318, 1996.
- DODD, M. J. et al. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. *Cancer Invest.*, Monticella, v.17, n.4, p.278-284, 1999.
- DREIZEN, S. Drogas antineoplásicas. In: NEIDLE, E.A.; YAGIELA, J.A. (Ed.). *Farmacologia e terapêutica para dentistas*. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, 1991. cap.40, p.463-475.

- EPSTEIN, J. B.; SHUBERT, M. M. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.88, n.3, p.273-276, 1999.
- FOCAZIO B. M. S. Mucositis. *Am. J. Nurs.*, Philadelphia, v.97, n.12, p.48-49, 1997.
- GOBETTI, J. P. Prevention and Management of Oral complications of chemotherapy. *Dent Assis.*, v.62, n.1, p.31-33, 1993.
- GRAHAM, K. M. *et al.* Reducing the incidence of stomatitis using a quality assessment and improvement approach. *Cancer Nurs.*, Philadelphia, v.16, n.2, p.117-122, 1993.
- HOLMES, S. The oral complications of specific anticancer therapy. *Int. J. Nurs. Stud.*, Oxford, v.28, n.4, p.343-360, 1991.
- HOLMES, S. Xerostomia: aetiology and management in cancer patients. *Support Care Cancer*, New York, v.6, n.4, p.348-55, 1998.
- HOUSTON, D. Supportive therapies for cancer chemotherapy patients and the role of the oncology nurse. *Cancer Nurs.*, Philadelphia, v.20, n.6, p.409-413, 1997.
- IWAMOTO, R. R. A Nursing perspective on radiation-induced xerostomia. *Oncology*, Huntington, v.10, n.3, p.12-5, 1996.
- KARTHAUS, M. *et al.* Prophylaxis and treatment of chemo and radiotherapy - induced oral mucositis - are there new strategies? *Bone Marrow Transpl.*, Hampshire, v.24, n.10, p.1095-1108, 1999.
- KOROLKOVAS, A. Agentes Antineoplásicos In: KOROLKOVAS, A. *Dicionário Terapêutico*. 95/96.ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1995. cap.12, p.12.01-12.27
- LAINE, P. O. *et al.* Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Eur. J. Cancer*, Kidlington, v.28B, n.2, p.103-107, 1992.
- LEVINE, R. S. Saliva: 1. The nature of saliva. *Dental Update.*, April, p. 120-126, 1989
- LUNN, R. Oral management of the cancer patient. Part II: chemotherapy. *Probe*, Adelaide, v.32, n.2, p.58-65, 1998.
- MADEYA, M. L. Oral complications from cancer therapy: Part 1 - Pathophysiology and secondary complications. *Oncol. Nurs. Forum*, New York, v.23, n.5, p.801-807, 1996.
- MCCARTHY, G. M. *et al.* Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluoracil. *Oral Oncol.*, Kidlington, v.34, n.6, p.484-490, 1998.
- MCGUIRE, D. B. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol. Nurs. Forum*, New York, v.20, n.10, p.1493-1502, 1993.
- MEALEY, B. L. *et al.* Dentistry and the cancer patient: part 1- oral manifestations and complications of chemotherapy. *Compendium*, Janesburg, v.15, n.10, p.1252, 1994.
- MICROMEDEX® Healthcare Series Vol. 109 Copyright © MICROMEDEX Inc. 1974 - 2001 expires 9/2001.
- MILLER, S. C. *et al.* Changing oral care need in the United States: The continuing need for oral medicine. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, St. Louis, v.91, n.1, p.34-44, 2001.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Denominação Comum Brasileira (DCB)*. Listagem por Ordem Alfabética dos Compostos. Ago/1993.
- MORAN, P. Cellular Effects of Cancer Chemotherapy Administration. *J. Intrav. Nurs.*, Philadelphia, v.23, n.1, p.44-54, 2000.
- MORRISON, V. A. *et al.* Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic Lymphocytic Leukemia intergroup study center and leukemia group B9011. *J. Clin. Oncol.*, Philadelphia, v.19, n.16, p.3611-3621, 2001.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE - NCI. Preparing patients for cancer therapy. *J. Am. Dent. Assoc.*, Chicago, v.127, n.4, p.432-433, 1996.
- NOHIC-NATIONAL ORAL HEALTH INFORMATION CLEARINGHOUSE. *Oral Complications of cancer treatment: What the Oral Health Team can Do*. Disponível em: <http://www.nohic.nidcr.nih.gov/campaign/denfact.htm>, 2001. < Acessado em 16 de março de 2001 >.
- NAYLOR, G. D. *et al.* Glossodynia after radiation therapy and chemotherapy. *Ear Nose Throat J.*, Cleveland, v.68, n.10, p.751-757, 1989.
- PARULEKAR, W. *et al.* Scoring oral mucositis. *Oral Oncol*, v.34, n.1998, p.63-71, 1998.
- PETERSON, D. E.; D'AMBROSIO, J. A. Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of nonsurgical cancer therapies. *Dent. Clin. N. Am.*, Philadelphia, v.36, n.4, p.945-966, 1992.
- ROSEMBERG, S.W. Oral complications of cancer chemotherapy- a review of 398 patients. *J. Oral Med.*, Poughkeepsie, v.41, n.2, p.93-97, 1986.
- SEMBA, S.E. *et al.* Dentistry and the cancer patient: Part 2 - Oral health management of the chemotherapy patient. *Compendium*, Janesburg, v.15, n.11, p.1378,1380-1387, 1994.
- SILVA, A. M. R. *et al.* Manual de detecção de lesões suspeitas. 2.ed. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA). Coordenadoria de programas de controle do câncer (pro-onco), 1996. p.07-10
- SILVERMAN, S. Oral cancer: Complications of therapy. *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol.*, St. Louis, v.88, n.2, p.122-126, 1999.
- SIXOU, J-L. *et al.* The effects of chemotherapy on the supragingival plaque of pediatric cancer patients. *Oral Oncol.*, Kidlington, v.34, n.1998, p.476-483, 1998.
- SOLAL-CÉLIGNY, P. Estomatite. In: BÉNICHOU, C. *Guia prático de Farmacovigilância*, 2.ed. São Paulo: Andrei, 1999. cap12, p.263-266
- SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.*, Kidlington, v.34, n.1998, p.39-43, 1998.

- SONIS, S.; CLARK, J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology*, Basel, v.5, n.12, p.11-18, 1991.
- SONIS, S. T. et al. Complicações bucais da quimioterapia do câncer. In: SONIS, S. T. et al. (Ed.). *Princípios e prática de medicina oral*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. cap42, p.348-401
- SONIS, S. T. et al. An animal model for mucositis induced by cancer therapy. *Oral Surg. Oral Med., Oral Pathol*, St. Louis, v.69, n.4, p.437-443, 1990.
- SPIJKERVET, F. K.; SONIS, S. T. New frontiers in the management of chemotherapy-induced mucositis. *Curr Opin. Oncol.*, Hagerstown, v.10, Suppl 1, p.23-27, 1998.
- SUNG, E. C. Dental management of patients undergoing chemotherapy. *J. Calif. Dent. Assoc.*, Sacramento, v.3, n.11, p.55-59, 1995.
- SWEENEY, M. P. et al. Oral disease in terminally ill cancer patients with xerostomia. *Oral Oncol.*, Kidlington, v.34, n.2, p.123-126, 1998.
- TOTH, B. B. et al. Minimizing oral complications of cancer treatment. *Oncology*, Basel, v.9, n.9, p.851-858, 1995.
- VIDAL, A. M. et al. Anaerobic bacteremia in a neutropenic patient with oral mucositis. *Am. J. Med. Sci.*, Philadelphia, v.319, n.3, p.189-190, 2000.
- XAVIER, G. The importance of mouth care in preventing infection. *Nurs. Stand.*, Cardiff, v.14, n.18, p.47-52, 2000.
- WILKES, J. D. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin. Oncol.*, Philadelphia, v.25, n.5, p.538-551, 1998.

Received on January 17, 2002.

Accepted on May 13, 2002.