

ALTERAÇÕES BUCAIS COM USO DE ANTINEOPLÁSTICOS

ORAL CHANGES WITH THE USE OF ANTINEOPLASTICS

CAMBIO ORALES CON EL USO DE ANTINEOPLÁSTICOS

Monycke Alves Calixto de Lima¹
Iri Sandro Pampolha Lima²

RESUMO: Este trabalho a partir dos dados encontrados buscou estudar a relevância do estudo farmacológico acerca das manifestações bucais que podem se apresentar ao se utilizar fármacos antineoplásicos. A partir do estudo selecionado para o do tipo de trabalho foi elaborado a pergunta norteadora: Quais são as alterações bucais que podem ser encontradas quando o paciente utiliza medicamentos antineoplásicos? A busca de dados, foi realizada uma busca de artigos científicos nas seguintes bases de dados: PubMed e SCOPUS. Em virtude dos fatos estudados e escritos para esse trabalho, se ver o peso de que os fármacos têm dentro da Odontologia e o quanto a Farmacologia está entrelaçada a ela, necessitando um bom conhecimento não só durante a graduação, mas na vida profissional também.

Palavras-chave: Antineoplásicos. Alterações Buciais. Farmacologia. Odontologia. Quimioneoplásticos. Quimioterapia. Radioterapia.

ABSTRACT: This work, based on the data found, sought to study the relevance of pharmacological studies on oral manifestations that may occur when using antineoplastic drugs. From the study selected for the type of work, the guiding question was created: What are the oral changes that can be found when the patient uses antineoplastic medications? The data search, a search for scientific articles was carried out in the following databases data: PubMed and SCOPUS. Due to the facts studied and written for this work, we can see the weight that drugs have within Dentistry and how much Pharmacology is intertwined with it, requiring good knowledge not only during graduation, but in professional life as well.

Keywords: Antineoplastic. Chemotherapy. Dentistry. Neoplastic Chemo. Oral Alterations. Pharmacology. Radiotherapy.

RESUMEN: Este trabajo, a partir de los datos encontrados, buscó estudiar la relevancia de los estudios farmacológicos sobre las manifestaciones bucales que pueden presentarse al utilizar fármacos antineoplásicos. A partir del estudio seleccionado para el tipo de trabajo se generó la pregunta orientadora: ¿Cuáles son los cambios bucales que se pueden encontrar cuando el paciente utiliza medicamentos antineoplásicos? La búsqueda de datos implicó la búsqueda de artículos científicos en las siguientes bases de datos: PubMed y SCOPUS. De los hechos estudiados y escritos para este trabajo, podemos ver el peso que tienen los medicamentos dentro de la Odontología y cuánto se entrelaza la Farmacología con ella, exigiendo buenos conocimientos no sólo durante la carrera, sino también en la vida profesional.

Palabras clave: Antineoplásicos. Cambios Orales. Farmacología. Odontología. Quimioplásticos. Quimioterapia. Radioterapia.

¹Pós-Graduanda na Especialização de Farmacologia Clínica pela Universidade Regional do Cariri – URCA.

²Doutor em Farmacologia Clínica pela Faculdade federal do Ceará – UFC.

INTRODUÇÃO

No atual contexto da informação, estar informado é, paradoxalmente, o grande problema. Apesar do estudo da informação acompanhar a ciência há algumas décadas, foi a chegada da internet que ampliou sua quantidade, tornando o seu acesso mais fácil ao indivíduo e transformando cada pessoa num gerador de registros em potencial. Assim, em uma era da informação que produz um número cada vez maior de publicações, identificar a pesquisa relevante e suas interconexões tornou-se uma tarefa cada vez mais desafiadora e valiosa (Albrecht, Gorki & Woisetschläger, 2017). (MELO MARIANO et al, 2017)

Mudanças de hábitos e perfil socioeconômico na população são definidos como fatores de risco, levando a exposição, indivíduos a doenças com caráter crônico-degenerativo, tais como os diversos tipos de câncer, sendo esta, uma das patologias de maior morbimortalidade no mundo. Atualmente, o câncer é um dos problemas de saúde mais significativos. A quimioterapia é um dos tratamentos contemporâneos mais utilizados, por pelo menos 70% dos pacientes. Este tratamento baseia-se na destruição ou inibição do crescimento celular anormal sem qualquer diferenciação entre células normais e cancerígenas. A quimioterapia é geralmente tóxica para células com alto turnover, o que envolve não apenas as células cancerígenas, mas também a medula óssea e a mucosa do trato gastrointestinal, incluindo a mucosa oral. Um estudo relatou o desenvolvimento de complicações orais em 40% dos pacientes submetidos ao tratamento de câncer. (LABRADOR et al., 2023)

2995

No Brasil, as neoplasias se configuram como a segunda principal causa de morte, sendo considerada, grave problema na saúde pública brasileira. A quimioterapia antineoplásica é aquela realizada através da administração de fármacos para o tratamento de câncer atuando em nível celular, porém sem especificidade, ou seja, os medicamentos não destroem exclusivamente as células tumorais. A quimioterapia de fármacos antineoplásicos é amplamente utilizada no tratamento de câncer. Esse tratamento constitui em utilizar doses o mais próximo possível das doses máximas individuais toleradas e devem ser administrados com a maior frequência possível para desestimular o novo crescimento do tumor. Levando em consideração que exposição ocupacional ou ambiental aos fármacos antineoplásicos pode ocorrer danos à saúde do paciente. (DE SENA et al., 2022)

Diante das neoplasias, tratamentos como radioterapia e quimioterapia são necessários, podendo ocasionar manifestações orais que requerem cuidados pelos profissionais da saúde bucal, contribuindo da melhor forma para a saúde geral e mental do indivíduo. Para este grupo

de pacientes, a visão de uma equipe multidisciplinar no atendimento é de extrema relevância para bons resultados terapêuticos e qualidade de vida. Após o diagnóstico do câncer, busca-se o estadiamento da lesão para determinar o tamanho, extensão, origem, disseminação, prognóstico e a melhor terapêutica a ser indicada. (GUEVARA-CANALES, 2013)

Parte dos pacientes portadores de câncer é sujeito, inicialmente, a uma terapia por radioterapia, cirurgia e quimioterapia. Normalmente, a radioterapia é o tratamento de escolha para as situações que envolvem cabeça e pescoço, porém dependendo do grau em que a doença é descoberta pode-se iniciar com fármacos, onde o campo de irradiação compreende a mucosa oral e glândulas salivares, acarretando complicações como a dermatite, mucosite, xerostomia, perda do paladar, disfagia, trismo, cárie e osteorradiocrose, que ainda foram classificados em precoces e tardios, reversíveis e irreversíveis. (SHAYANI et al., 2022)

Por conseguinte, a odontologia desempenha um papel fundamental nas diversas fases terapêuticas contra o câncer: na fase que antecede o tratamento de escolha por meio de avaliação prévia que poderá minimizar de forma satisfatória as complicações decorrentes de processos infecciosos ou inflamatórios crônicos de origem bucal; após tratamentos cirúrgicos na terapêutica das sequelas bucais. O profissional da Odontologia deve ter conhecimento das manifestações bucais decorrentes das terapêuticas, e de sua importância para a evolução da saúde sistêmica, a fim de ajudar os pacientes na melhoria em sua qualidade de vida durante o tratamento. (POPESCU et al., 2020)

Com essas considerações, a finalidade desse trabalho foi buscar em bases de dados viáveis a literatura que abranja o tema estudado. E a partir dos dados encontrados estudar a relevância do estudo farmacológico acerca das manifestações bucais que podem se apresentar ao se utilizar fármacos antineoplásicos. Observando como essas alterações bucais acabam ocorrendo com o uso de tais fármacos e por meio de dados acerca do tema mostrar a relevância do conhecimento do assunto abordado e trazer sobre o tema escolhido através de uma revisão.

MÉTODOS

A busca da literatura relevante para uma área de estudo é primordial para iniciar uma pesquisa e auxilia o pesquisador a encontrar trabalhos e metodologias similares, opções de utiliza-las, fontes de informações úteis, apresenta uma perspectiva holística sobre seu próprio tema, evitando duplicação e erros cometidos anteriormente, oferece ideias e pontos de vista, favorece a comparação em contextos similares ou diferentes, bem como

possibilita o desenvolvimento de instrumentos e escalas de medida (Puro & Woodward, 1977; Vaverka ; Fenn, 2002; Garner e Robertson, 2002; Bornmann e Daniel, 2008; Ismail, 2012; Bornmann & Haunschild, 2016; Rousseau & Rousseau, 2017).(MELO MARIANO et al, 2017)

Nesse sentido a revisão da literatura poderá ser muito útil, uma vez que, sendo bem-feita, poderá evitar futuros dissabores, como por exemplo, descobrir que a “roda já foi inventada”, que a sua pesquisa é algo já dito, já investigado. Portanto, a revisão da literatura ajuda: (a) delimitar o problema da pesquisa, (b) auxiliar na busca de novas linhas de investigação para o problema que o pesquisador pretende investigar, (c) evitar abordagens infrutíferas, ou seja, através da revisão da literatura o pesquisador pode procurar caminhos nunca percorridos, (d) identificar trabalhos já realizados, já escritos e partir para outra abordagem e (e) evitar que o pesquisador faça mais do mesmo, que diga o que já foi dito, tornando a sua pesquisa irrelevante(BRIZOLA; FANTIN; 2016)

A partir do estudo do tipo de trabalho foi elaborado a pergunta norteadora: Quais são as alterações bucais que podem ser encontradas quando o paciente utiliza medicamentos antineoplásicos? A busca de dados, foi realizada uma busca de artigos científicos nas seguintes bases de dados: PubMed e SCOPUS, utilizando os seguintes descritores: “Alterações Bucais; Farmacologia; Odontologia; Quimioneoplásticos; Quimioterapia” e os mesmos em inglês: “Chemotherapy; Dentistry; Neoplastic Chemo; Oral Alterations; Pharmacology”. Estudos publicados de 2005 até abril de 2023 foram revisados. Os artigos com texto completo foram incluídos se o título, resumo ou descritores tivessem os descritores relatados.

2997

Estudos excluídos da revisão incluíram: cartas ao editor, prefácios, comentários, editoriais, resenhas, livros, capítulos de livros, teses e dissertações, estudos repetidos. Nos critérios de inclusão foram inseridos artigos em português e inglês, com texto completo grátis, que possuísse os descritores utilizados e artigos que não estão nos critérios de exclusão. Os artigos foram selecionados com base no título, resumo e descritores. Por fim, os artigos completos foram analisados de acordo com os critérios de exclusão e inclusão.

Eventualmente, um total de 146 estudos foram colhidos após a busca nas bases de dados. Em seguida com as etapas de seleção com base nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos, 87 artigos foram selecionados para coleta de dados e análise de seus resultados. Os dados analisados serão estudados nos resultados e discussão.

RESULTADOS

A palavra câncer vem do grego *karkínos*, que quer dizer caranguejo, e foi utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, que viveu entre 460 e 377 a.C. O câncer não é uma doença da atualidade, pelos vestígios, a doença foi detectada em múmias egípcias, comprovando que já comprometia o homem há mais de 3 mil anos antes de Cristo. Hoje em dia, câncer é a nomenclatura geral dada a um conjunto de mais de 100 doenças, que encontram em comum o crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos. (BONANOMI et al., 2006)

As células saudáveis que formam os tecidos do corpo humano têm a capacidade de se multiplicar por meio de um processo contínuo que é fisiológico enquanto o ser humano está vivo. A maior parte das células normais cresce, multiplica-se e morre de maneira ordenada, entretanto, nem todas são iguais: algumas nunca se dividem, como os neurônios; outras – as células do tecido epitelial – dividem-se de forma rápida e contínua. Porém, em alguns casos que o indivíduo se apresenta doente, a proliferação celular pode não ser controlada. (WU et al., 2022)

No crescimento não controlado, tem-se uma massa anormal de tecido, cujo crescimento é automático, repetindo dessa maneira excessiva após o término dos estímulos que o provocaram. As neoplasias (hoje denominadas câncer *in situ* e câncer invasivo) são relacionadas a essa forma não controlada de crescimento celular, que na prática, são chamados tumores. (WATSON et al., 2018)

As neoplasias malignas ou tumores malignos apresentam maior autonomia tendo capacidade de invadir tecidos vizinhos e gerar metástases, em alguns casos sendo resistentes ao tratamento e causar a morte do hospedeiro. O câncer não invasivo ou carcinoma considerado *in situ* corresponde ao primeiro estágio em que o câncer pode ser classificado (sendo que essa classificação não é aplicada em relação aos cânceres que acometem o sistema sanguíneo). Quando as células cancerosas estão somente na camada de tecido na qual se desenvolveram e ainda não se espalharam para outras camadas do órgão de origem. A prevalência de cânceres *in situ* pode ser tratável e com cura desde que seja antes de avançar para a fase de câncer invasivo. (MESTER et al., 2022)

Quando o câncer está em fase invasiva, as células cancerosas invadem outras camadas celulares do órgão, vão em direção a corrente sanguínea ou linfática tendo a capacidade de se espalhar para outras partes do corpo. Se o paciente apresentar novos locais ou também chamados

focos de doença é chamado de metástase de uma célula normal que pode sofrer uma mutação genética, ou seja, alterações no DNA dos genes. (DE ARAÚJO et al., 2022)

Os antineoplásicos podem ser agrupados de acordo com sua estrutura química e interação com outros medicamentos. Alguns medicamentos atuam de mais de uma forma e podem pertencer a mais de um grupo. Saber como um medicamento atua é importante para prever seus efeitos colaterais, pois ajuda a decidir quais medicamentos provavelmente responderão bem quando administrados em combinação. (PAK J, 2013a)

Agentes alquilantes: Os agentes alquilantes impedem a célula de se reproduzir, danificando seu DNA. Esses medicamentos agem em todas as fases do ciclo celular e são usados para tratar muitos tipos de câncer, incluindo os de pulmão, mama e ovário, bem como leucemia, linfoma, doença de Hodgkin, mieloma múltiplo e sarcoma. Como esses medicamentos causam danos ao DNA, eles podem acabar afetando as células da medula óssea que produzem as células sanguíneas. O risco de leucemia por agentes alquilantes é dependente da dose, o que significa que esse risco é pequeno com doses menores, mas aumenta se a dose total usada for alta. O risco de leucemia após o tratamento com agentes alquilantes é maior em 5 a 10 anos após o tratamento. Exemplos de agentes alquilantes incluem: altretamina, bendamustina, busulfan, carboplatina, carmustine, clorambucil, cisplatina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, lomustina, mecloretamina, melfalano, oxaliplatina, temozolomida, tiotepa e trabectedina. (VELTEN; ZANDONADE; MONTEIRO DE BARROS MIOTTO, 2017)

2999

Nitrosoureas: Nitrosoureas são um grupo de agentes alquilantes que têm uma ação especial. Diferente dos agentes alquilantes, as nitrosoureas podem atravessar a barreira hematoencefálica, uma área especial que impede que a maioria dos medicamentos alcance o cérebro. Essa ação torna esses medicamentos eficazes no tratamento de certos tipos de tumores cerebrais. Exemplos de nitrosoureas incluem: carmustina, lomustina e estreptozocina. (GLEICH et al., 2004)

Antimetabólitos: Os antimetabólitos interferem no DNA e no RNA, substituindo seus blocos de construção normais. Esses agentes provocam danos às células durante a fase em que seus cromossomos são copiados. Eles são comumente usados para tratar leucemias, câncer de mama, câncer de ovário e cânceres do trato intestinal, bem como outros tipos de neoplasias. Exemplos de antimetabólitos incluem: azacitidina, 5-fluorouracil (5-FU), 6-mercaptopurina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridine, fludarabina,

gemcitabina, hidroxiureia, metotrexato, nelarabina, pemetrexede, pentostatina, pralatrexato, tioguanina e a combinação trifluridina/tipiracil. (DE SENA et al., 2021)

Inibidores do topo isomerase: Esses medicamentos interferem nas enzimas denominadas topo isomerasas, que separam os filamentos de DNA para que possam ser copiados. Os inibidores de topo isomerase são usados para tratar certas leucemias, bem como câncer de pulmão, de ovário, tumores gastrointestinais, câncer colorretal e de pâncreas. Os inibidores das topo isomerasas são agrupados de acordo com o tipo de enzima que afetam. Os inibidores do topo isomerase I incluem: irinotecano, irinotecano lipossomal e topotecano. Os inibidores da topoisomerase II incluem: etoposido, teniposido e mitoxantrona. Os inibidores da topoisomerase II podem aumentar o risco de um segundo câncer. (NICOLATOU-GALITIS et al., 2023)

Inibidores mitóticos: Os inibidores mitóticos são compostos derivados de produtos naturais, como as plantas. Eles agem impedindo que as células se dividam para formar novas células, mas podem acabar danificando as células em todas as fases do ciclo, pois impedem que as enzimas produzam as proteínas necessárias para a reprodução celular. Eles são usados para tratar tipos diferentes de câncer, incluindo de mama, de pulmão, mieloma múltiplo, linfomas e leucemias. Esses medicamentos podem provocar problemas neurológicos, por isso a quantidade do medicamento a ser administrada deve ser limitada. Exemplos de inibidores mitóticos incluem os taxanos (cabazitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel e paclitaxel) e os alcaloides da vinca (vinblastina, vincristina, vincristina lipossomal e vinorelbine). (BRANDÃO et al., 2010)

Derivados da podofilotoxina: Os derivados semissintéticos da podofilotoxina induzem o bloqueio pré-mitótico no final da fase S ou no início da fase G₂, devido à ligação destes com a topoisomerase II, inibindo que essa enzima complete sua função e repare as duas fitas de DNA que foram previamente quebradas. Exemplo: etoposido. (ANUȚA et al., 2022)

Antraciclina: As antraciclina são antibióticos antitumorais que interferem nas enzimas envolvidas na cópia do DNA durante o ciclo celular. Elas são amplamente usadas para diversos tipos de câncer. Uma das principais preocupações ao administrar esses medicamentos é que eles podem provocar danos permanentes ao coração se administrados em altas doses. Por essa razão, são definidos limites de dose para esses medicamentos. Exemplos de antraciclina incluem: daunorrubicina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, epirubicina, idarubicina e valrubicina. (JAYACHANDRAN et al., 2016)

Agentes hormonais: A hormonioterapia busca inibir o crescimento do câncer pela retirada do hormônio da circulação - chamada de 'privação' - ou pela introdução de uma

substância com efeito contrário ao hormônio (antagonista). A terapia hormonal, a exemplo da quimioterapia, tem ação sistêmica, isto é, age em todas as partes do corpo. Geralmente é utilizada em combinação com cirurgia, radioterapia e quimioterapia no controle do câncer. Representantes dessa classe tem anastrozol, bicalutamida, fulvestranto, goserrelina, megestrol, tamoxifeno. (PARRA et al., 2020)

Anticorpos monoclonais: Os anticorpos monoclonais são usados para tratar muitas doenças, incluindo alguns tipos de câncer. Para produzir um anticorpo monoclonal, os pesquisadores primeiro identificam o antígeno que deve ser atacado. Para o câncer, isso nem sempre é fácil, no entanto os anticorpos monoclonais já se mostraram eficazes contra alguns tipos de câncer. Atualmente estão em andamento ensaios clínicos com novos anticorpos monoclonais para diversos tipos de câncer. Relativamente recentes, os primeiros anticorpos monoclonais aprovados para o tratamento de câncer foram rituximabe para linfoma, em 1997, trastuzumabe para câncer de mama, em 1998, gentuzumabe para leucemia mieloide aguda, em 2000, e alemtuzumabe para leucemia linfóide crônica, em 2001. Eles fazem parte de diferentes classes de anticorpos monoclonais que são utilizadas no tratamento do câncer. Recentemente temos em estudos bevacizumabe e cetuximabe. (WILBERG et al., 2016)

Inibidores da enzima tirosina-quinase: Este medicamento foi o primeiro a ser desenvolvido, derivado da 2-fenil-amino-pirimidina, sendo este uma droga de molécula pequena com efeitos antineoplásicos, funcionando como inibidor específico de certo número de enzimas de tirosina-quinase (TK). Seu mecanismo de ação consiste em se ligar ao local ativo TK impedindo que haja fosforilação e ativação do resíduo de tirosina, o que leva a uma diminuição na atividade de cinase, levando a apoptose. Atualmente, há 5 inibidores de tirosina quinase existentes para o tratamento: imatinibe, nilotinibe, dasatinibe, bosutinibe e ponatinibe. Entretanto, no Brasil, o bosutinibe ainda não está aprovado pela Anvisa. (MORCEL et al., 2022)

Bifosfonato: Os bisfosfonatos (BFs) são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Essas drogas são efetivas na redução do cálcio sérico em pacientes com hipercalcemia maligna, assim como também no tratamento da dor óssea, osteoporose e metástases ósseas. Diversos estudos demonstram que os BFs possuem efeito em outras células além dos osteoclastos. Em células tumorais podem agir induzindo a apoptose, inibindo a proliferação celular, inibindo a adesão e a invasividade celular ou as metástases ósseas. O mecanismo molecular subjacente a estes efeitos parece ser a inibição de enzimas da via do mevalonato, o que leva a um impedimento da prenilação de GTPases como Ras e Rho,

importantes para a manutenção da integridade do citoesqueleto e tráfego de vesículas nas células. Como o pamidronato dissódico. (WANG et al., 2022)

Redutor de plaquetas: A plaquetopenia pode ser diagnosticada, ocasionalmente, em um exame de sangue de rotina e pode surgir como efeito colateral de um tratamento oncológico, como a quimioterapia. Alguns pacientes que passam por radioterapia localizada na região da pelve podem também sofrer de plaquetopenia, por conta da localização da medula óssea, mas isso raramente acontece. *O quimioterápico Anagrelida diminui a formação de plaquetas, sem matar as células saudáveis.* (TUMBAN, 2019)

Enzima: A asparaginase é uma enzima utilizada como terapia oncológica para as leucemias agudas, especialmente no tratamento da leucemia infantil. Ela atua destruindo a asparagina, um aminoácido produzido pelas células saudáveis do corpo e que é essencial para o funcionamento das células neoplásicas. (CHAN et al., 2021)

Imunológicos: Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), uma cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis* utilizada na profilaxia de tuberculose. O mecanismo de ação na imunoterapia do câncer não é completamente conhecido, mas alguns estudos sugerem que ela atua como ajudante de células T em especial a citocinas das células conhecida como resposta Th1. No Brasil, a fundação Ataulpho de Paiva produz desde 1973 o BCG liofilizado (BCG intradérmico como vacina contra tuberculose), sendo detentora do registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2006 do Imuno BCG 40mg liofilizado a partir da estirpe da cepa Moreau Rio de Janeiro, o que corresponde a um número de bacilos vivos superior a 2×10^6 unidades formadoras de colônias. Na bula, seu uso é indicado para o tratamento de carcinoma urotelial plano primário/recorrente in situ da bexiga, como adjuvante de tratamento subsequente a ressecção de carcinoma urotelial superficial da bexiga primário ou recorrente no estágio Ta T1 grau 1, 2 ou 3. (JANETH RIMACHI HIDALGO et al., 2019)

Proteína modificadora: Os interferons são um grupo de proteínas naturalmente produzidas no organismo e têm função imuno reguladores, ou seja, aumentam a capacidade do organismo de destruir células tumorais, vírus e bactérias. São classificados como alfa, beta e gama — este último também chamado imuno interferon. Há 14 diferentes proteínas interferons alfa (subtipos com especificidades ligeiramente distintas). Os interferons beta e gama são proteínas que não apresentam subtipos. Os interferons alfa são capazes de impedir a replicação viral e são antiproliferativos. Têm um efeito imunomodulatório. A síntese do interferon no

organismo parece estar fortemente relacionada à presença de fita dupla de RNA - uma característica dos retrovírus como o HCV, o vírus da Hepatite C. (BRZOZOWSKA et al., 2018)

Fator estimulador de granulócitos: indicado para a redução na duração de neutropenia e redução na incidência de neutropenia febril em pacientes tratados com quimioterapia citotóxica estabelecida para malignidades (exceto leucemia mieloide crônica e síndrome mielodisplásica) e para redução na duração de neutropenia em pacientes submetidos à terapia mieloablativa seguida de transplante de medula óssea considerados em risco elevado de neutropenia grave prolongada. No mercado existe o Filgrastim. (HSIEH et al., 2022)

Inibidor de proteassoma: Os inibidores do proteassoma freiam os complexos enzimáticos (proteassomas) nas células quebrando proteínas importantes para manter a divisão celular sob controle. Eles parecem afetar células tumorais mais do que as células normais. O bortezomibe é muitas vezes utilizado para tratar o mieloma múltiplo. Já o **Carfilzomibe** é um inibidor do proteassoma para tratamento do mieloma múltiplo em pacientes que já foram tratados com outros medicamentos que não responderam. É administrado por via intravenosa, geralmente em um ciclo de 4 semanas. Para evitar problemas como reações alérgicas durante a infusão, a dexametasona é, muitas vezes, administrada antes de cada dose no primeiro ciclo. Com o **Ixazomib:** É um inibidor de proteassoma administrado por via oral, uma vez por semana, durante três semanas, seguida de uma semana de folga. (JICMAN et al., 2022)

3003

Antibióticos antitumorais: Esses medicamentos são diferentes dos antibióticos usados no tratamento de infecções, pois agem alterando o DNA dentro das células cancerígenas para evitar que elas cresçam e se multipliquem. Os antibióticos antitumorais que não são antraciclinas incluem: bleomicina, dactinomicina, mitomicina-C e mitoxantrona. (PIRES et al., 2020)

Corticosteroides: Os corticosteroides, ou simplesmente esteroides, são hormônios úteis no tratamento de muitos tipos de câncer, bem como de outras doenças. Quando são usados como parte do tratamento do câncer, são considerados medicamentos quimioterápicos. Os esteroides também são comumente usados para prevenir as náuseas e vômitos provocados pela quimioterapia e antes da quimioterapia para prevenir reações alérgicas. Exemplos de corticosteroides incluem: prednisona, metilprednisolona e dexametasona. (DO VALE et al., 2017)

Outros medicamentos quimioterápicos: Alguns medicamentos quimioterápicos agem de maneira ligeiramente diferente e não se encaixam em nenhuma das categorias anteriores. Alguns exemplos incluem: ácido folínico, mesna, ácido trans retinóico (Tretinoína da classe dos

Retinoides), trióxido de arsênio, eribulin, hidroxureia, ixabepilona, mitotano, omacetaxina, pegaspargase, procarbazona, romidepsina e vorinostat, (MICHALAK et al., 2021)

No entanto, apesar de existir hoje em dia um arsenal bastante diversificado no qual, se busca a diminuição dos efeitos adversos, ainda se vê que algumas manifestações ainda persistem em todos os tipos de antineoplásicos utilizados no tratamento quimioterápico. (NISHIMURA et al., 2022a)

A *secura oral* ou também chamada de *xerostomia*, refere-se a uma condição em que a cavidade oral está mais seca do que o normal ou em que existem sintomas subjetivos associados a uma sensação de *secura* na cavidade oral. Esta condição é frequentemente relatada durante o acompanhamento da quimiorradioterapia. A causa da *xerostomia* no tratamento do câncer, em especial no câncer oral, deve-se principalmente aos efeitos da ressecção da glândula salivar e alterações orgânicas no tecido da glândula salivar causadas por radiação e quimioterapia. (DEVICIC et al., 2021)

A força oclusal reduzida é uma condição de força oclusal diminuída com dentes naturais ou dentaduras, que pode ser causada por uma diminuição no número de dentes ou pela remoção dos músculos mastigatórios, a força oclusal reduzida é afetada pela classificação de suporte oclusal de Eichner C, com grandes diferenças individuais. Não houve diferença nas forças oclusais dos incisivos e primeiros molares em pacientes em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, as forças oclusais foram restauradas com o uso de um dispositivo ancorado no osso para grandes áreas edêntulas. Em contraste, a força oclusal existe como um fator independente da função mastigatória e pode não ser restaurada. A diminuição da atividade muscular mastigatória no lado ressecado pode causar respostas biomecânicas orais não fisiológicas e alterar a atividade muscular. Até onde sabemos, não há método de intervenção para fortalecer a força oclusal em pacientes com câncer, exceto para tratamento protético, mas espera-se que métodos de fortalecimento muscular sejam desenvolvidos no futuro. (SAMMALLAHTI et al., 2021)

A diminuição da função motora língua-lábio é definida como uma diminuição na velocidade e destreza das habilidades motoras da língua e dos lábios e tem sido relatada como uma seqüela da ressecção da língua. Pacientes que sofreram ressecção de mais da metade do volume da língua necessitam de cirurgia reconstrutiva com retalho para restaurar o volume e a função da língua. No entanto, foi relatado que não há diferença na inteligibilidade da fala ou na mobilidade da língua entre os tipos de retalhos (comparando um retalho livre do antebraço com

um retalho anterolateral da coxa). Em contraste, sugerindo a necessidade de considerar abordagens protéticas para pacientes com diminuição da função motora língua-lábio. (NISHIMURA et al., 2022b)

A diminuição da pressão da língua em pacientes com câncer é definida como uma diminuição da pressão entre a língua e o palato e o alimento devido à perda orgânica ou funcional dos grupos musculares que movem a língua, podendo ser causada por múltiplos fatores, incluindo tratamento cirúrgico e radioquimioterapia. Além disso, alterações na pressão da língua foram significativamente associadas ao estágio do câncer, radioterapia e reconstrução, e a análise das características operacionais do receptor revelou que uma pressão na língua de 15 kPa foi o valor de corte para detectar disfagia pós-operatória. Como um método para melhorar a pressão da língua, o retalho e a revisão da cicatriz como um tratamento cirúrgico foi relatado para reduzir a disfunção pós-operatória da deglutição em pacientes com câncer oral e é sugerido como um método de intervenção. Como intervenção não invasiva, o paciente foi instruído a pressionar a língua o mais forte possível contra o palato com a boca fechada por 10 segundos de exercício, seguidos de 10 segundos de repouso. Uma série consistia em cinco exercícios consecutivos e períodos de descanso. (SCHWEYEN et al., 2022)

Uma função mastigatória diminuída é definida como uma diminuição na capacidade de mastigar alimentos e misturá-los com a saliva para formar uma massa alimentar, devido à diminuição da força oclusal e da mobilidade da língua trabalhos apontaram que os fatores que afetam a função mastigatória no tratamento têm uma forte influência, na seguinte ordem: a extensão do defeito do palato duro > estado dos dentes mandibulares posteriores > força oclusal máxima > distância de abertura da boca.(MA et al., 2022)

Prótese é o tratamento é a primeira escolha para restaurar a função mastigatória, especialmente para o uso de dispositivos ancorados no osso para grandes áreas edêntulas, e a cooperação entre cirurgiões orais e protesistas é importante um dispositivo ancorado no osso para uma ampla área edêntula mostrou uma melhora significativa na satisfação protética e do paciente em comparação com próteses não implanto-retidas. (AMAR et al., 2012)

Streptococcus salivarius, *Prevotella melaninogenica* e *Prevotella histicola* diminuem significativamente após a cirurgia. Em contraste, *Lautropia mirabilis*, *Neisseria flava*, *Streptococcus sanguinis* e *Fusobacterium nucleatum* aumentam significativamente. Em particular, o ambiente oral, alterado pelo tipo de quimioterapia e xerostomia e diminuição da secreção de saliva devido aos efeitos da radioterapia, torna mais provável a ocorrência de cáries

de radiação, que não são fáceis de prevenir, mesmo com limpeza oral intensiva. Como contramedida contra a cárie de radiação, foi confirmado que a aplicação de flúor (flúor tópico com 10% de pasta CPP-ACP) reduz significativamente a incidência de cárie dentária em pacientes tratados com radioterapia de câncer oral, uma vez que o a quantidade endógena de Ca^{2+} e PO_4^{3-} , que promove a remineralização, é reduzida na saliva devido à diminuição do volume de saliva. (DOCIMO; ANASTASIO; BENSI, 2022)

Por outro lado, a relação entre o tratamento do câncer e a doença periodontal indica que a doença periodontal pode piorar durante o tratamento do câncer, causando dor oral, infecção e infecções sistêmicas, e pode aumentar a morbidade e mortalidade, especialmente em pacientes febris neutropênicos com câncer. Além disso, sabe-se que pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço são mais suscetíveis à cárie dentária e doença periodontal, bem como infecções oportunistas da mucosa oral, como *Candida albicans*. Portanto, embora não haja estudos que forneçam critérios claros, acredita-se que o tratamento inicial para cárie dentária, doença periodontal e bactérias orais deva ser concluído o mais cedo possível antes do câncer. (GIRALDO OCAMPO; JIMÉNEZ BEJARANO; SERNA FLÓREZ, 2022)

Foi relatado que a mucosite oral se desenvolve rapidamente após quimioterapia, radioterapia e terapia combinada. A infecção bacteriana é conhecida por ser um fator agravante da mucosite oral, e foi relatado que a conclusão de um protocolo de higiene bucal pode reduzir levemente o grau de mucosite oral, conforme definido pelo National Cancer Institute—Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE). (OOSTEROM et al., 2019)

A ressecção da língua provoca uma alteração na composição da microbiota salivar, caracterizada pelo aumento de espécies bacterianas derivadas da placa dentária, incluindo bactérias periodontais, o que aumenta o risco de desenvolvimento de infecção de sítio cirúrgico (ISC), especialmente por bactérias anaeróbicas gram-negativas hastes. Em pacientes com ISC, a falha da sutura pode levar à formação do aumento da drenagem, levando a internação prolongada devido a uma resposta inflamatória sistêmica renovada. Portanto, além da limpeza bucal básica como medida contra ISC, a aplicação de pomada de tetraciclina deve ser considerada como uma opção para pacientes com ambiente bucal ruim. (HE et al., 2018)

A radiação diminui o potencial de vascularidade dos tecidos. Com os vasos alterados, o fluxo sanguíneo diminui, assim como os nutrientes e as células de defesa. A osteorradiationecrose é uma das sequelas mais preocupantes da radioterapia, por sua complexidade de tratamento e

possíveis complicações, geralmente, ela é associada com sinais e sintomas, como fístulas intra ou extrabucais, trismo, dificuldades mastigatórias, dor, fratura patológica, infecção local e drenagem de secreção purulenta. Sinais radiográficos incluem diminuição da densidade óssea com fraturas, destruição da cortical e perda do trabeculado na porção esponjosa. a osteorradionecrose tem como característica gerar destruição de osteócitos e ausência de osteoblastos de osso marginal. Ocorre junto, endoarterites, hiperemia, hialinização, perda celular, hipovascularização, trombose e fibrose. Pela mandíbula ser mais densa que a maxila, é visto que as ocorrências ósseas gerem maior índice de fratura mandibular do que maxilar, sendo assim, acomete regiões em que há menos vascularização e mais densidade óssea, logo, a mandíbula é uma região mais adequada para o seu desenvolvimento após extrações dentárias, traumatismos por próteses e cáries extensas. (BERGER VELTEN; ZANDONADE; MONTEIRO DE BARROS MIOTTO, 2016)

Osteorradionecrose pode apresentar diferentes comportamentos clínicos que se diferenciam de pequenas exposições de tecido ósseo, mas que não geram sintomas e desconforto ao paciente até processos agressivos e agudos que evoluem rapidamente para fraturas patológicas do osso afetado. O diagnóstico é baseado na história médica do paciente associada com os aspectos clínicos e radiográficos, porém, às vezes, torna-se complicado diagnosticá-la, pois nenhum desses sinais e sintomas são patognomônicos, sendo necessária a diferenciação principalmente de recorrências tumorais e processos infecciosos. (BARONE et al., 2022)

No início do tratamento, há uma inflamação da mucosa oral, agravada pela xerostomia, que facilita a proliferação de *Lactobacillus* sp e *Streptococcus mutans*. A dificuldade de produção de saliva leva o indivíduo a uma mudança de hábito alimentar, que passa a ter uma dieta mais pastosa e rica em carboidratos, que proporcionam um meio ideal para o desenvolvimento de cárie e doença periodontal, predispondo à osteorradionecrose. Com uma higiene oral deficiente, devido à intensa dor, o paciente agrava sua condição. E com a perda do paladar, ele não consegue ingerir adequadamente os alimentos e não tem vontade de se alimentar, ficando cada vez mais debilitado. (CHANG et al., 2020)

DISCUSSÃO

Independentemente da exposição a agentes cancerígenos ou carcinógenos, as células sofrem processos de mutação espontânea, que não alteram seu desenvolvimento normal. As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que, de início, são

inativos em células normais. Ao serem ativados, os proto-oncogenes transformam-se em oncogenes, responsáveis pela malignização (cancerização) das células normais. Essas células diferentes são denominadas cancerosas. (RADWAN-OCZKO et al., 2022)

O conhecimento da forma como evoluem ou crescem alguns tumores permite que eles sejam previstos ou identificados quando a lesão ainda está na fase pré-neoplásica, ou seja, em uma fase em que a doença ainda não se desenvolveu.

A evolução do tumor maligno depende:

- Da velocidade do crescimento tumoral.
- Do órgão onde o tumor está localizado.
- De fatores constitucionais de cada pessoa.
- De fatores ambientais etc.

Frente a essas características, os tumores podem ser detectados em diferentes fases:

- Fase pré-neoplásica (antes de a doença se desenvolver).
- Fase pré-clínica ou microscópica (quando ainda não há sintomas).
- Fase clínica (apresentação de sintomas). (MATSUDA et al., 2022)

As células cancerosas são, geralmente, menos especializadas nas suas funções que as suas correspondentes normais. Conforme as células cancerosas vão substituindo as normais, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções; assim por exemplo, a invasão neoplásica dos pulmões gera alterações respiratórias; com isto há a disfunção orgânica que pode levar à falência do órgão ou, em casos mais graves, leva à morte do paciente. (PAK J, 2013)

O processo de carcinogênese, ou seja, de formação de câncer, em geral dá-se lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa origine um tumor detectável. Esse processo passa por vários estágios antes de chegar ao tumor:

- **Estágio de iniciação:** É o primeiro estágio da carcinogênese. Nele as células sofrem o efeito de um agente carcinogênico (agente oncoiniciador) que provoca modificações em alguns de seus genes. Nesta fase as células encontram-se geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente. Exemplos de substâncias químicas carcinogêneas: sulfato de dimetila, metilnitrossurêia, cloreto de vinila, aflatoxinas, dimetilnitrosoamina e benzopireno. (ALVES et al., 2021)

- **Estágio de promoção:** As células geneticamente alteradas sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como os copromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e

continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. (JENA et al., 2022)

- **Estágio de progressão:** É o terceiro e último estágio e caracteriza-se pela multiplicação descontrolada, sendo um processo irreversível. O câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença. (WARD et al., 2022)

Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados de carcinógenos. O fumo por exemplo, é um agente carcinógeno completo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese. (RENOU et al., 2023)

O câncer é classificado de acordo com o tipo de célula normal que o originou, e não de acordo com os tecidos para os quais se espalhou. Isso é o que pode se chamar de classificação primária. Pelo que se sabe sobre classificação primária do câncer, quase todos os tipos podem ser colocados em um dos seguintes grupos, onde o sufixo *-oma* significa literalmente tumor:

1) **Carcinomas:** São os tipos mais comuns de câncer, originando-se de células que revestem o corpo, incluindo a pele (ectodermis) e uma série de revestimentos internos (endodermis), como os da boca, garganta, brônquios, esôfago, estômago, intestino, bexiga, útero e ovários, e os revestimentos dos dutos mamários, próstata e pâncreas. Há também os carcinosarcomas, tumores geralmente de alta malignidade, derivados de dois tipos de tecidos embrionários e os teratomas, derivados de três tipos de tecidos embrionários. (MAURYA et al., 2020)

2) **Sarcomas:** Originam-se de tecidos de suporte em vez dos de revestimento, tais como ossos, tecido gorduroso, músculo e tecido fibroso de reforço, encontrados na maior parte do corpo. (KOLL et al., 2023)

3) **Linfomas:** Originam-se de células conhecidas como linfócitos, encontradas em todo o organismo, particularmente em glândulas linfáticas e sangue. Os linfomas são divididos em Hodgkin e não-Hodgkin, de acordo com o tipo de célula afetada. (LOWE et al., 2021)

4) **Leucemia:** Este câncer origina-se de células da medula óssea que produzem as células sanguíneas brancas. Na leucemia ocorre uma concentração muito elevada de glóbulos brancos (de cerca de $7,5 \cdot 10^3 / \text{mm}^3$ para $10^5 - 10^6 / \text{mm}^3$)⁶ causando problemas nos quais as células anormais não funcionam apropriadamente, além de restringirem o espaço da medula óssea para que novas células sejam produzidas. (FALCÃO et al., 2019)

5) **Mielomas:** Malignidades nas células plasmáticas da medula óssea que produzem os anticorpos. (ROSALES et al., 2023)

6) **Tumores das células germinativas:** Desenvolvem-se a partir de células dos testículos e/ou dos ovários, responsáveis pela produção de esperma e óvulos. (MARCIANÒ et al., 2021)

7) **Melanomas:** Originam-se das células da pele que produzem pigmento, os melanócitos. (VALÉRA et al., 2015)

8) **Gliomas:** Originam-se a partir de células do tecido de suporte cerebral ou da medula espinhal. Raramente ocorre metástase. (CAVALCANTI et al., 2018)

9) **Neuro blastomas:** Tumor geralmente pediátrico (8 milhões de crianças até 15 anos de idade por ano; 80% dos casos com até 4 anos de idade) derivado de células malignas embrionárias advindas de células neuronais primordiais, desde gânglios simpáticos até medula adrenal e outros pontos. (PTASIEWICZ; MAKSYMIUK; CHAŁAS, 2021)

Existem três tipos principais de tratamento para o câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Mais recentemente tem-se usado a terapia de foto radiação com derivados hematoporfirínicos (HTP) e a imunoterapia, sendo que o objetivo de cada um destes tratamentos é erradicar o câncer, normalmente por meio da terapia combinada, onde é associado mais que um tipo de tratamento. A técnica cirúrgica pode levar à remoção de tumores com eficácia, se não houver metástase; no caso da leucemia por exemplo, costuma ser necessário o uso de outros tipos conjuntos de terapia, incluindo o transplante de medula. A radioterapia (geralmente raios gama, radioisótopos como cobalto-60, raios-X e até prótons e mésons pi negativos) é usada comumente em conjunto com a cirurgia, com incremento da eficiência do tratamento. Mesmo isoladamente, a radioterapia pode diminuir tumores grandes, diminuir a recorrência e a chance de metástase, sendo uma metodologia antineoplásica muito usada; entretanto, mesmo que sejam usados os sensitizadores (que diminuem os efeitos colaterais) o tratamento por radiação é sujeito a severas limitações. (PTASIEWICZ; MAKSYMIUK; CHAŁAS, 2022)

A técnica antineoplásica de foto radiação é um importante avanço, pois permite a localização e a destruição com maior seletividade pelo uso de radiação específica com fluorescência (l de 620-640 nm), para detecção e destruição de tumores com uso de fibras óticas. Contudo, pelo acúmulo de porfirinas em órgãos normais ainda não se obtém uso clínico interno, só em tumores superficiais. Atualmente, o tratamento antineoplásico tem usado o estímulo das próprias defesas do corpo pela imunoterapia, com o interferon a, interleucina-2 e mesmo o BCG (*Bacillus Calmette Guédes*) mas, apesar de promissora, a imunoterapia é ainda uma técnica

antineoplásica adjuvante, usada especialmente para destruir as células cancerosas residuais após intervenção cirúrgica ou outro tratamento. (DAMASCENA et al., 2020)

Com esses métodos de tratamento citados, um terço dos pacientes consegue ser curado através de medidas locais (cirurgia ou radioterapia), que são eficazes quando o tumor ainda não sofreu metástase por ocasião do tratamento. Todavia, nos demais casos, a neoplasia caracteriza-se pelo desenvolvimento precoce de micro metástases, indicando a necessidade de uma abordagem sistêmica, que pode ser efetuada, em cerca de 60-70% dos casos com a quimioterapia. (LUCENA et al., 2019)

O objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas, preservando as normais. Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atua de forma não-específica, lesando tanto células malignas quanto normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico. Isto explica a maior parte dos efeitos colaterais da quimioterapia: náuseas, perda de cabelo e susceptibilidade maior às infecções. Porém, o corpo recupera-se destes inconvenientes após o tratamento, e o uso clínico desses fármacos exige que os benefícios sejam confrontados com a toxicidade, na procura de um índice terapêutico favorável. Um fator importante para o êxito da quimioterapia é a precocidade no diagnóstico do tumor (entre 10^9 e 10^{12} células tumorais, ou seja, tumor com tamanho inferior a 1 cm). (DAMASCENA et al., 2018)

3011

Assim, é desejável na quimioterapia usar doses mais altas, capazes de atingir o maior nível de morte celular possível; considerando-se um tumor de 1 g (cerca de 10^9 células) cada ciclo de terapia mata cerca de 99% das células; é imprescindível repetir-se o tratamento em múltiplos ciclos para matar todas as células tumorais. Porém, em tumores maiores, por exemplo de 100 g (10^{11} células), mesmo com a eficiência do agente antineoplásico de 99,9%, ainda ter-se-iam células cancerosas demais para a continuidade eficiente do tratamento, o que corrobora a necessidade premente do diagnóstico neoplásico precoce. Nos casos mais favoráveis, com a quimioterapia atual, pode-se obter maior expectativa de vida, tendo-se em diversos casos até cerca de 66% de pacientes livres do câncer por mais de 10 anos. (RIBEIRO et al., 2017)

No caso dramático do linfoma de Burkitt, que mata milhares de crianças na África, em até três meses após o início da metástase, pode-se ter a cura plena de 60% dos doentes, com quimioterapia especializada. Muitos estudos estão sendo feitos para a maior eficiência da quimioterapia e a combinação de diversos agentes antineoplásicos, tendo-se conseguido resultados surpreendentes com índices de cura de 75 a 90% em diversos tipos de câncer. Sendo

assim, é importante que se esteja informado sobre os aspectos químicos e bioquímicos destes quimioterápicos e traz-se neste artigo um breve relato sobre os principais agentes antineoplásicos mais usados. (OTSUKA-KAMAKURA et al., 2022)

A importância clínica dos agentes antineoplásicos induz a necessidade de estudo sistemático, o que primeiramente deveria ser feito com o uso de classificações químicas, levando-se em conta os diferentes grupos funcionais presentes na estrutura das moléculas dos agentes anticancerígenos. Contudo, a variedade de tipos de compostos utilizados em quimioterapia oncológica é tão grande, que tal classificação só pode ser feita indiretamente. Calabresi e Chabner, em texto clássico, descreveram uma classificação conveniente dos fármacos antineoplásicos onde o critério classificatório baseia-se no ponto de interferência no mecanismo de ação das diferentes etapas da síntese do DNA, transcrição e transdução. Entretanto, os autores consideram esta classificação arbitrária pois, por exemplo, os agentes hormonais, entre outros, não são classificáveis desta forma. (ZHURAKIVSKA et al., 2020)

De fato, existem diversos mecanismos que estão envolvidos na evolução de uma célula normal para uma célula potencialmente maligna, mas a maior parte deles interferem na divisão celular e, assim, o conhecimento do ciclo celular ou dos seus mecanismos é importante para que haja a compreensão da etiologia do câncer com uma correlação aproximada dos ciclos metabólicos com os tipos de agentes quimioterápicos antineoplásicos mais comuns. (WANG et al., 2023)

A célula que não está replicando apresenta-se na fase G_0 . Nesta fase, o DNA apresenta-se super-enovelado, com atividade nuclear baixa. Este estágio pode ser modificado para a fase G_1 , onde há a preparação da célula para a multiplicação, com a produção de constituintes celulares que serão essenciais para a nova célula que será gerada, além da preparação para a síntese de DNA, que ocorrerá na fase S. (CHO et al., 2018)

Nas fases G_1 e S existem diversos mecanismos reguladores que irão afetar a multiplicação celular. Os fatores de crescimento, como os produtos de oncogenes, ativam a multiplicação celular, enquanto os controles de retroalimentação ("feedback") são inibidores da multiplicação celular. Estes controles são, por exemplo, genes supressores tumorais, que detêm a replicação celular quando há dano no DNA, para que ele seja reparado. As interleucinas, dentre outras substâncias, também afetam a replicação celular, entretanto seus mecanismos são obscuros. Outro mecanismo regulador é a apoptose (morte celular programada), que provoca a morte da célula em detrimento da possibilidade de a célula tornar-se alterada, podendo levar ao câncer. Na

fase G_2 há a síntese de componentes para a mitose (divisão celular com manutenção do número de cromossomos específico da espécie) como a produção do fuso mitótico que é feita na fase M. Após a divisão do material nuclear há a citocinese (que é a separação da célula mãe, formando as duas células filhas com suas organelas e demais constituintes celulares), finalizando o ciclo de replicação celular (retorna à fase G_0). A célula tumoral ou transformada não finaliza o ciclo de replicação celular (não retorna à fase G_0), assim passa da fase M para nova fase G_1 . (BANTIS et al., 2022)

Muitos fármacos eficazes contra o câncer exercem sua ação sobre as células que se encontram no ciclo celular, e são denominados fármacos ciclo-celular específicos (CCS). Um segundo grupo de agentes, denominados fármacos ciclo-celular não específicos (CCNS), tem a capacidade de exterminar as células tumorais independentemente de estarem atravessando o ciclo ou de estarem em repouso no compartimento G_0 . (CICCIÙ et al., 2019)

Apesar deste trabalho tratar somente de agentes antineoplásicos que interagem com o DNA, cabe ao menos citar alguns outros tipos de agentes, como os hormonais e os produtos naturais ciclo-celular específicos. Os agentes hormonais não são citotóxicos, por serem modulares de proliferação celular, e devem ser classificados à parte; a ação hormonal depende de ligações entre o hormônio e o seu receptor citoplasmático específico. Esta ligação provoca a síntese de RNA mensageiro que, por sua vez, direciona a síntese de novas proteínas importantes para o crescimento e a multiplicação celular. A atividade antitumoral de vários agentes hormonais depende da mesma sequência de eventos, por vezes interferindo e bloqueando estes processos. Por exemplo, hormônios sexuais são utilizados no tratamento do câncer das glândulas mamárias e próstata. Os hormônios sexuais estão relacionados com a estimulação, controle da proliferação e função destes tecidos; de fato, o câncer pode ser inibido ou estimulado por alterações apropriadas no equilíbrio hormonal. (JI et al., 2022)

Os produtos naturais ciclo-celular específicos são outro tipo de agente antineoplásico importante e eficiente, e que se refere a muitos fármacos usados na terapia clínica do câncer e que originalmente não são compostos sintéticos. Dentre alguns produtos naturais citotóxicos, usados clinicamente no tratamento de neoplasias, têm-se os alcaloides vegetais (produtos naturais nitrogenados derivados biossinteticamente de aminoácidos) como: *i*) alcalóides da vinca (vimblastina e vincristina) — ação pela inibição do fuso mitótico, ligando-se às proteínas microtubulares e, conseqüentemente, interrompendo a divisão celular na metáfase; *ii*) taxol, éster alcaloide derivado do teixo ocidental (*Taxus brevifolia*) e do teixo europeu (*Taxus baccata*),

(conhecido comercialmente como Paclitaxel[®])— ação também pela inibição do fuso mitótico, dimerização da tubulina e estabilização dos túbulos, protegendo-os da despolimerização, o que estabiliza resulta no bloqueio da multiplicação celular, o que resulta na perda da viabilidade celular; *iii*) podofilotoxinas (ou epipodofilotoxinas), tendo-se como exemplos principais a etoposida (VP-16) e teniposida (VM-26), derivados semi-sintéticos da podofilotoxina, extraída da raiz do podofilo (*Podophyllum peltatum*) ação pelo bloqueio das células nas fases S e G₂ e inibição da enzima topoisomerase II, o que promove lesão no DNA. Pode-se citar também o uso da enzima asparaginase (L-asparagina amino hidrolase, Elspar), particularmente em tratamento de leucemia aguda infantil, isolada de várias bactérias, que atua pela diminuição catabólica de asparagina sérica, assim como dos níveis sanguíneos de glutamina. Nas células neoplásicas, isto provoca a inibição da síntese de proteínas, resultando no bloqueio da proliferação celular. Por último é digno de nota ressaltar o uso recente de vacinas antitumorais, ainda em fase de teste, através da interação antígeno-anticorpo visando a imunização do organismo (ZHOU et al., 2023)

Os agentes antineoplásicos mais antigos e mais usados são conhecidos como agentes alquilantes que, comprovadamente, interagem quimicamente com o DNA e não são ativos somente no processo de divisão celular. De fato, na quimioterapia são descritos muitos alvos que podem ser estudados com o intuito de se estabelecer novos fármacos antitumorais, sendo que o DNA se apresenta como um dos alvos mais estudados. As moléculas com potencial atividade antitumoral citadas mais detalhadamente neste trabalho atuam no DNA. (CAPODIFERRO et al., 2020)

a) o açúcar que compõe o DNA (desoxirribose), o RNA (ribose) e o ácido fosfórico;

b) a fita dupla do DNA, mostrando as fendas menor e maior, além das ligações hidrogênio entre os pares de base nitrogenadas Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) e Guanina (G). (GARROCHO-RANGE et al., 2018)

O DNA também apresenta variações estruturais (isoformas) dependentes do meio onde se encontra:

- B-DNA: é a forma fisiológica mais encontrada, onde as interações com as bases nitrogenadas promovem a formação da dupla hélice com rotação para a direita e das fendas menor e maior, seu diâmetro é de aproximadamente 20 Å, com espaçamento entre os pares de base de 3,4 Å; (CAMMARATA-SCALISI et al., 2020)

- A-DNA: esta isoforma do DNA está presente em meio com baixa concentração de água, apresentando diâmetro de aproximadamente 26 Å e espaçamento entre os pares de base de 2,7 Å;(SACHDEVA et al., 2022)

- Z-DNA: possui a rotação da hélice para a esquerda, sendo bem diferente das outras duas isoformas. Já foram detectados fragmentos de Z-DNA em alguns organismos procariontes e eucariontes. (MASCITTI et al., 2019)

Foi demonstrado que o manejo da higiene bucal evita alterações nos esquemas de tratamento do câncer bucal e aumenta a probabilidade de concluir o protocolo. O objetivo do manejo da higiene bucal para pacientes com câncer oral varia de acordo com a modalidade de tratamento. De qualquer forma, o papel do dentista continua desde antes do diagnóstico de câncer até a sobrevivência. Inclui triagem e manutenção oral, gerenciando complicações orais comuns, como mucosite, dor, infecção, insuficiência salivar, distúrbios do paladar e cárie dentária, e problemas complexos, como fibrose de tecidos moles e osteonecrose da mandíbula e disfagia.

No entanto, o Eilers Oral Assessment Guide e outros índices foram adaptados para avaliar a cavidade oral de pacientes com câncer bucal, e a confiabilidade e validade das avaliações foram verificadas em enfermeiras e higienistas dentais. Ainda assim, seu uso generalizado tem sido limitado. Além disso, vários artigos apontaram que há uma falta geral de consistência em como, quando e com quem os pacientes com câncer bucal recebem educação em saúde bucal. Assim, embora não haja um método de intervenção uniforme, uma revisão do manejo da higiene bucal para pacientes com câncer bucal por propósito e efeito. (QUISPE et al., 2019)

O autocuidado do paciente e do profissional de saúde bucal é importante para os cuidados bucais após o tratamento do câncer bucal. Embora o método de autocuidado após o tratamento do câncer bucal possa ser complexo e difícil, acredita-se que capacitar os pacientes a desenvolverem habilidades eficazes de autocuidado (comportamento higiênico, treinamento funcional e autoexame) resulta em um resultado favorável. Também é importante fornecer informações para melhorar a alfabetização relacionada à saúde bucal ao fornecer habilidades de autocuidado e observar as atitudes dos pacientes e, se necessário, abordar a autoeficácia relacionada à saúde para incentivar a mudança de comportamento. (GUALTIEROTTI et al., 2019)

Educar os membros da família também desempenha um papel importante na prestação de cuidados bucais contínuos aos pacientes. Em outras palavras, os cuidados bucais requerem a educação de todas as partes interessadas, incluindo os profissionais de saúde. Atrasos na procura de cuidados para os pacientes estão associados a interações sociais e familiares com o câncer. A higiene bucal pode ser uma reflexão tardia. No entanto, pacientes com câncer oral em estágio terminal frequentemente experimentam mudanças em seu estado bucal, o que pode exigir mudanças mais frequentes nos métodos de intervenção. Portanto, programas de cuidados bucais que encorajam os cônjuges a maximizarem o controle social positivo podem melhorar o humor dos pacientes durante o tratamento e melhorar a qualidade de vida. (LU, 2021)

Embora a cooperação multidisciplinar seja importante no tratamento do câncer, nem é preciso dizer que os prestadores de cuidados odontológicos fazem parte disso. Uma abordagem profissional diferente é necessária quando os pacientes recebem alta da fase aguda do tratamento e retornam à comunidade local. Em particular, intervenções de médicos de cuidados primários, enfermeiras visitantes, cuidadores e, se necessário, dentistas de família e higienistas dentais são importantes, e medidas devem ser tomadas para lidar com efeitos colaterais tardios que persistem meses a um ano ou mais após o término do tratamento, que muitas vezes são esquecidos. Portanto, dentistas e higienistas dentais em hospitais de cuidados intensivos precisam prestar atenção ao ensino de profissionais de saúde não odontológicos. (FONSECA; MOURÃO, 2021)

3016

A avaliação da qualidade de vida para pacientes com câncer é importante, e muitos questionários (UW-QOL, MDADI e EORTC QLQ-H&N35) foram desenvolvidos e usados em ambientes clínicos e de pesquisa. O tratamento do câncer oral é conhecido por ser um dos tratamentos de câncer com pior prognóstico e qualidade de vida mais degradada, especialmente porque prejudica as funções físicas e sociais dos pacientes. A alta taxa de suicídio entre pacientes com câncer oral é particularmente notável devido à sua qualidade de vida reduzida, e foi relatado que eles são 12 vezes mais propensos a cometer suicídio do que a população americana em geral. Portanto, é necessária uma equipe multidisciplinar de especialistas, sendo importante a mensuração contínua da qualidade de vida. Deve-se sempre ressaltar que muitos problemas podem ser atribuídos à reabilitação oral. (GARIMELLA et al., 2017)

Embora o futuro desenvolvimento de novos tratamentos de câncer (desenvolvimento de métodos cirúrgicos, novas drogas anticancerígenas e melhor precisão da radioterapia) seja esperado, a cirurgia é muitas vezes a primeira prioridade quando se considera as taxas de

sobrevivência e continuará a ser por algum tempo. Portanto, há grandes esperanças de desenvolver e avançar cuidados de suporte e métodos de reabilitação para melhorar a qualidade do tratamento do câncer oral. Ao mesmo tempo, isso significa que é necessária uma abordagem de equipe avançada envolvendo vários profissionais, como cirurgiões, dentistas, higienistas dentais, fisiatras, fonoaudiólogos e enfermeiros. Quanto aos cuidados de saúde bucal para pacientes com câncer bucal, os sistemas foram rapidamente estabelecidos no Japão nos últimos anos, e a importância dos cuidados de saúde bucal está sendo reconhecida. No que diz respeito à reabilitação do câncer bucal, embora existam poucas evidências, alguns progressos foram feitos no desenvolvimento de métodos de tratamento adaptados aos sintomas individuais. O primeiro desafio é mudar a situação atual e criar um fluxo consensual de cuidados de suporte e reabilitação no tratamento do câncer. (SOKOŁOWSKA-WOJDYŁO; ŁUGOWSKA-UMER; MACIEJEWSKA-RADOMSKA, 2013)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude dos fatos estudados e escritos para esse trabalho, se ver o peso de que os fármacos têm dentro da Odontologia e o quanto a Farmacologia está entrelaçada a ela, necessitando um bom conhecimento não só durante a graduação, mas na vida profissional também. Conclui-se que a farmacologia clínica ganha cada vez mais relevância para o dia a dia do profissional da saúde, pois como estamos em um século de novidades a cada minuto, precisamos estudar cada vez mais para sempre estarmos atualizados e trazer com segurança uma prescrição para o paciente que o ajude a evitar ou minimizar possíveis acometimentos que possam surgir em qualquer medicação, em especial ao tema do trabalho, pois fármacos de grande possibilidade de efeitos colaterais, em especial no ambiente bucal devem ser vistos com toda a atenção para promover o maior conforto possível para o paciente afim de que ele possa realizar seu tratamento com o mínimo de sequelas rescindentes.

FINANCIAMENTO

Contém financiamento da Universidade Regional do Cariri por meio de fundos do Periódico CAPES que permite o acesso a pesquisa de artigos nas bases de dados para a elaboração do projeto.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, A. S. et al. **Oral Complications of Chemotherapy on Paediatric Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.** MDPI AG, 23 jul. 2021.
2. BRZOZOWSKA, A. et al. Polymorphism of Promoter Region of TNFRSF1A Gene (-610 T > G) as a Novel Predictive Factor for Radiotherapy Induced Oral Mucositis in HNC Patients. **Pathology and Oncology Research**, v. 24, n. 1, p. 135-143, 1 jan. 2018.
3. CAMMARATA-SCALISI, F. et al. **Oral manifestations and complications in childhood acute myeloid leukemia.** **Cancers**MDPI AG, 1 jun. 2020.
4. CHANG, C. W. et al. Fecal microbiota transplantation prevents intestinal injury, upregulation of toll-like receptors, and 5-fluorouracil/oxaliplatin-induced toxicity in colorectal cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 2, 2 jan. 2020.
5. CHO, Y. et al. Prognostic significance of sarcopenia with inflammation in patients with head and neck cancer who underwent definitive chemoradiotherapy. **Frontiers in Oncology**, v. 8, n. OCT, 22 out. 2018.
6. CICCÌÙ, M. et al. **Early diagnosis on oral and potentially oral malignant lesions: A systematic review on the Velscope® fluorescence method.** **Dentistry Journal**MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 4 set. 2019.
7. DAMASCENA, L. C. L. et al. Factors contributing to the duration of chemotherapy-induced severe oral mucositis in oncopediatric patients. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 6, 1 jun. 2018.
8. DAMASCENA, L. C. L. et al. Severe oral mucositis in pediatric cancer patients: Survival analysis and predictive factors. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 4, 2 fev. 2020.
9. DE ARAÚJO, E. C. F. et al. Unstimulated salivary flow and oral streptococci in pediatric patients with hematological tumors: A longitudinal study. **Special Care in Dentistry**, v. 42, n. 1, p. 49-59, 1 jan. 2022.
10. DE SENA, A. C. V. P. et al. Leukaemic infiltration in the oral and maxillofacial region: An update. **Journal of Oral Pathology and medicine**, v. 50, n. 6, p. 558-564, 1 jul. 2021.
11. FALCÃO, G. G. V. S. C. et al. Orofacial manifestations of mucocutaneous leishmaniasis: A case series from Brazil [version 1; peer review: 1 not approved]. **F1000Research**, v. 8, 2019.
12. FONSECA, R. J. C.; MOURÃO, P. A. S. **Pharmacological activities of sulfated fucose-rich polysaccharides after oral administration: Perspectives for the development of new carbohydrate-based drugs.** **Marine Drugs** MDPI, 1 ago. 2021.
13. GUALTIEROTTI, R. et al. **Main oral manifestations in immune-mediated and inflammatory rheumatic diseases.** **Journal of Clinical Medicine** MDPI, 1 jan. 2019.

14. HE, M. et al. **A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients.** *European Journal of Pediatrics* Springer Verlag, 1 jan. 2018.
15. JI, L. et al. **Roles of Toll-Like Receptors in Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Concise Review.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* Frontiers Media S.A., 2 jun. 2022.
16. JICMAN, D. et al. **Oral Mucositis Induced by Chemoradiotherapy in Head and Neck Cancer—A Short Review about the Therapeutic Management and the Benefits of Bee Honey.** *Medicina (Lithuania)* MDPI, 1 jun. 2022.
17. KOLL, L. et al. **Exploiting Vitamin D Receptor and Its Ligands to Target Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 5, 1 mar. 2023.
18. LU, S. Y. **Oral candidosis: Pathophysiology and best practice for diagnosis, classification, and successful management.** *Journal of Fungi* MDPI AG, 1 jul. 2021.
19. LUCENA, N. N. N. et al. **The contribution of motor changes to oral mucositis in pediatric cancer patients: A cross-sectional study.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 16, n. 18, 2 set. 2019.
20. MATSUDA, Y. et al. **Oral Health Management and Rehabilitation for Patients with Oral Cancer: A Narrative Review.** *Healthcare (Switzerland)* MDPI, 1 maio 2022.
21. MORCEL, M. et al. **Diagnosis, treatment and recurrence of a mandibular Langerhans cell histiocytosis: A three-year follow-up case report.** *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*, v. 28, n. 4, 2022.
22. NICOLATOU-GALITIS, O. et al. **Oral Toxicities in Cancer Patients, Who Receive Immunotherapy: A Case Series of 24 Patients.** *Oral*, v. 3, n. 1, p. 123–133, 20 mar. 2023.
23. OOSTEROM, N. et al. **A decrease in vitamin D levels is associated with methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia.** *Supportive Care in Cancer*, v. 27, n. 1, p. 183–190, 1 jan. 2019.
24. ROSALES, H. D. et al. **Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients—A Systematic Review.** *Journal of Clinical Medicine* MDPI, 1 fev. 2023.
25. SACHDEVA, A. et al. **Novel Strategies for the Bioavailability Augmentation and Efficacy**
26. TUMBAN, E. **A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers.** *Viruses* MDPI AG, 2019.
27. VALÉRA, M. C. et al. **Oral complications and dental care in children with acute lymphoblastic leukaemia.** *Journal of Oral Pathology and medicine*, 1 ago. 2015.
28. WATSON, E. et al. **Prevalence of oral lesions in and dental needs of patients with newly diagnosed acute leukemia.** *Journal of the American Dental Association*, v. 149, n. 6, p. 470–480, 1 jun. 2018.

29. WU, Y. et al. Follicular lymphoma manifests as multiple erosive and proliferative lesions of the oral mucosa: case report and brief literature review. **BMC Oral Health**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2022.
30. ZHURAKIVSKA, K. et al. **Oral health and molecular aspects of malignant fibrous histiocytoma patients: A systematic review of the literature.** **International Journal of Environmental Research and Public Health** MDPI AG, 2 fev. 2020.