

INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é indicada por muitos pacientes como o mais debilitante e perturbador efeito colateral provocado pela terapia contra o câncer, influenciando drasticamente na qualidade de vida desses pacientes. Estima-se que mais de 80% dos que recebem tratamento para tumores da cabeça e pescoço desenvolvem a MO.¹

Pacientes mais jovens tendem a desenvolver MO mais intensa que pacientes mais velhos, quando tratados com o mesmo protocolo de quimioterapia. Isso ocorre, provavelmente, pela velocidade de divisão celular nas crianças, mas também favorece a recuperação do grupo jovem em menor tempo.²

A mucosite oral induzida manifesta-se como ulcerações que levam à perda de barreiras naturais da mucosa, provocando um aumento do risco de infecção⁷. Estabelecida uma infecção, essa formação de colônias de bactérias potencializa o processo de inflamação⁸ na região, contribuindo diretamente para o desenvolvimento da mucosite oral⁹. Após o final tratamento, a cicatrização deve ocorrer de forma espontânea.

Portanto, uma vez instalado o quadro inflamatório e infeccioso, aparecem as sintomatológicas clássicas da mucosite oral induzida, tais como: dor, queimação, dificuldade na mastigação e deglutição.¹¹, piora da higiene oral⁵, deficiência na alimentação¹², redução drástica da salivagem, podendo ocasionar a interrupção do tratamento contra o câncer, e piora no prognóstico do paciente.

Diversos métodos terapêuticos no tratamento da mucosite oral, são descritos na literatura, como o mel¹¹, glutamina oral¹⁷, fatores de crescimento de queratinócitos, laser¹⁹⁻²¹ dentre outros, demonstrando sucesso nos objetivos das pesquisas. Porém, cada um desses possui sua limitação.

A *Carapa guianensis* Aubl., família *Meliaceae*, popular Andiroba, vem obtendo cada vez maior importância científica, sendo alvo de diversos estudos ao redor do mundo . É uma das plantas medicinais mais conhecidas da amazônia, há muitos anos é utilizada pelos indígenas e nativos da região, possuindo diversas indicações, como contusões, reumatismo, cicatrização e afecções da garganta ²³.

A Andiroba contém em sua composição triterpenos, tetraterpenos, alcalóides e limonóides. Os limonóides são tetranortriterpenóides, e são apontados como responsáveis pela característica terapêutica da Andiroba ²⁴.

A presença dos tetranortriterpenóides isolados em sua composição confere a Andiroba características antialérgicas e analgésicas , além da ação anti-inflamatória ²⁵ e toxicidade bioquímica praticamente nula, hematológica e morfológica quando administrada por via oral ²⁶ . Desta forma, é coerente afirmar que a andiroba possui requisitos para combater a sintomatologia da mucosite, já que esta possui origem nos processos inflamatórios e infecciosos.

Portanto, faz-se necessário a verificação a ação da Andiroba sobre a sintomatologia da mucosite na mucosa bucal, durante o tratamento quimioterápico destes pacientes. No entanto se faz necessário pesquisas com gel de andiroba para aumentar a qualidade de vida dessas crianças durante o tratamento quimioterápico, reduzindo o desconforto da dor, para que eles possam se alimentar melhor, evitando a redução do número de calorias.

O objetivo deste estudo foi avaliar a ação do gel de Andiroba (*Carapa Guianensis*) sobre a sintomatologia da mucosite oral induzida em crianças portadoras de câncer submetidos a quimioterapia.

METODOLOGIA

Comitê de Ética

Os pacientes da presente pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, com aprovação de projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde / UFPa sob a CAAE 42673615.4.3001.5550, pelo setor de Ensino e Pesquisa do Hospital Ophir Loyola e a autorização dos pacientes ou responsáveis, por meio de termo de consentimento livre e esclarecido

Paciente

A amostra foi composta por 60 pacientes infantis de 0 a 12 anos, ambos os sexos, portadores de leucemia que foram submetidos à quimioterapia no Hospital Ophir Loyola em Belém do Pará, Brasil. Foram excluídos desta pesquisa pacientes com cirurgia oral recente (nas últimas 6 semanas), e pacientes com HIV positivo.

Desenho do Estudo

A randomização e mascaramento da amostra foi realizada partindo da utilização de envelope opaco com as fichas clínicas de acompanhamento de cada paciente, divididos em 02

grupos de estudo: **Grupo 1 (laser)**, onde ficarão os pacientes que serão submetidos ao tratamento utilizado como protocolo de tratamento da mucosite no Hospital Ophir Loyola e o **Grupo 2 (andiroba)**, onde ficarão os pacientes que serão submetidos a pasta orobase de Andiroba, como tratamento da mucosite oral.

O grupo Andiroba passou por quatro aplicações diárias (6/6horas) da orobase de andiroba 3%, sempre após a higiene oral, sendo evitada a ingestão de qualquer alimento ou bebida após a aplicação, no tempo mínimo de 60 minutos.

No grupo laser, foi realizado uma aplicação diária do laser de GaAlAs, (Therapy XT, DMC Equipment Ltd, São Carlos, Brasil) com comprimento de onda de 660nm, 100mW de potência, a exposição de 30 segundos, com dose de $3\text{J}/\text{cm}^2$, segundo o fabricante.

Coleta de Dados

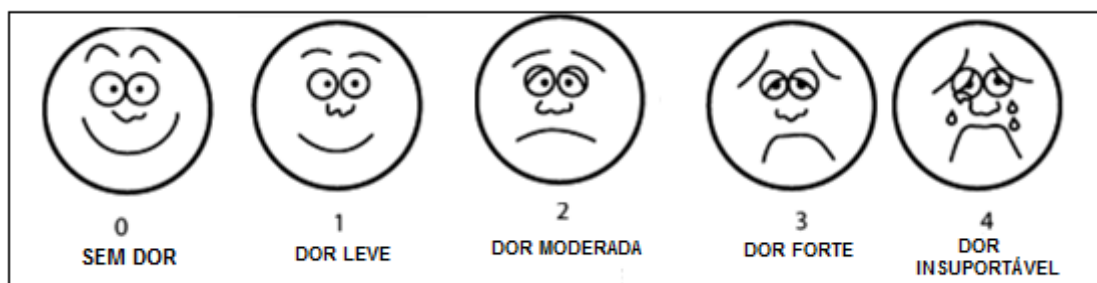
Durante todo o tratamento quimioterápico, a partir da primeira sessão, foram realizadas avaliações clínicas intrabucais, diárias, nos pacientes e os dados obtidos nas mesmas, foram registrados nas Fichas Clínicas desenvolvidas especificamente para a pesquisa

Ao ser avaliada a existência da mucosite oral por pesquisadores treinados, a mesma era avaliada através da tabela de grau da mucosite preconizada pela OMS (Figura 1) e a escala de escores de sintomatologia para mucosite oral preconizadas por Wong-Baker (Figura 2), para posteriormente a realização do protocolo de tratamento com os medicamentos. (Tabela 1)

Figura 1 – Escala de escores para sintomatologia de mucosite oral.

Classificação das lesões de mucosite oral				
0	1	2	3	4
Sem sintomatologia.	Dor / Eritema.	Eritema / Úlceras Não consegue ingerir sólidos.	Úlceras / Dieta somente de líquidos.	Alimentação impossível.

Figura 2 -Escala visual analógica de Wong-Baker para mensuração da dor.



Análise Estatística

Os dados foram tabulados no software Microsoft Excel e a análise estatística foi realizada com software Bioestat 5.0. Foi utilizado o teste Mann-Whitney, para comparar a média dos scores (grau de mucosite e dor) nas metades inicial e final do tratamento quimioterápico, a partir do aparecimento da lesão.

Resultados

Para localizar as diferenças, aplicou-se o teste de Mann-Whitney, que revelou diferenças estatisticamente significantes entre todas as comparações observadas na tabela 1 e 2.

A tabela 1 mostra a distribuição diária do grau da mucosite oral em cada grupo, tendo uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) foi observada na média das pontuações durante os dias 4, 5 e 6. A maior média do grau da mucosite no grupo andiroba foi de 1.43, enquanto no grupo do laser foi de 1.76

A tabela 2 mostra a distribuição diária da média de scores da dor de ambos os grupos da primeira aparição da mucosite oral tendo uma diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). A maior média do score de dor da mucosite no grupo andiroba foi de 0.933, enquanto no grupo do laser foi de 1.433.

A partir destes resultados, foram feitas para graficos (gráfico 3 e 4) para mostrar a evolução diária do grau de mucosite e dor em ambos os grupos.

Tabela 1: Distribuição diária das médias de mucosite oral, em ambos os grupos

Day (s)	N Patients	Group 1 – Laser Mean (WHO)	Group 2 – Andiroba Mean (WHO)
1	60	1.767	1.433
2	60	1.667	1.433
3	55	1.333	1.100
4	41	1.100	0.567
5	30	0.8	0.4
6	20	0.567	0.133
7	15	0.433	0.1
8	14	0.2667	0.0667
9	11	0.2333	0
10	8	0.167	0
11	7	0.033	0

* $p < 0,05$ nos dias 4, 5 e 6.

Tabela 2: Distribuição diária das médias de score de dor, em ambos os grupos

Day (s)	N Patients	Group 1 – Laser EVA	Group 2 - Andiroba EVA
1	60	1.433	0.933
2	60	1.233	0.667
3	55	1	0.700
4	41	0.867	0.500
5	30	0.200	0.400
6	20	0.100	0.066
7	15	0.100	0.066
8	14	0.066	0
9	11	0.033	0

* $p < 0,05$ nos dias 2,3 e 4

Gráfico 1: Evolução da média diária, dos scores de mucosite

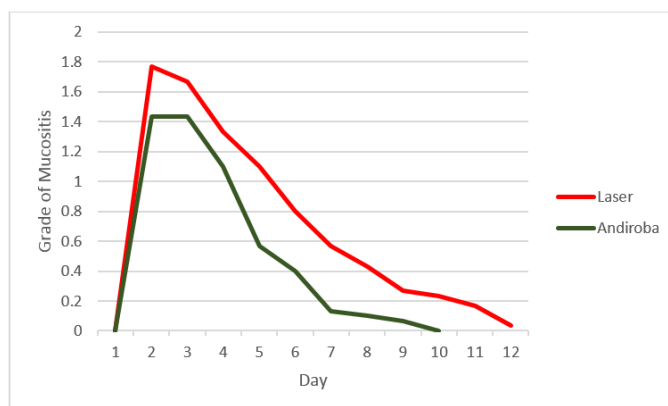
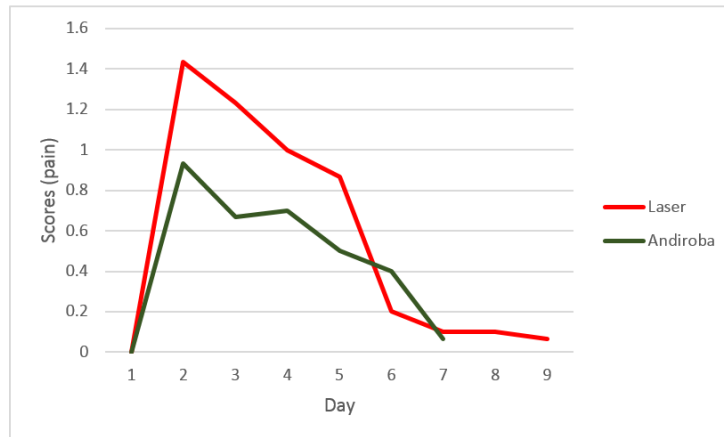


Gráfico 2: Evolução das médias diárias dos scores de dor



Discussão

O paciente imunocomprometido por doenças neoplásicas e pelo tratamento para estas é susceptível a diversas complicações estomatológicas, com destaque para a mucosite oral (MO), uma condição inflamatória caracterizada pela presença de eritema e/ ou ulceração². Esta complicação constitui uma importante causa de morbidade e até de mortalidade nos pacientes sob tratamento antineoplásico.

A Mucosite oral é uma condição inflamatória, que pode levar a um quadro de extrema dor e desconforto¹, além de comprometer a nutrição e a qualidade de vida dos pacientes (Soni et al), podendo facilitar o desenvolvimento de infecções e por vezes, levando à modificação ou interrupção dos protocolos de tratamento, tornando ainda mais difícil a condição do paciente acometido pelo câncer¹⁸. A mucosite constitui um processo complexo, que inclui o desenvolvimento de alterações promovidas pela ação direta dos agentes anti-neoplásicos sobre as células do epitélio e a ação de citocinas pró-inflamatórias¹⁷. Relata-se que as crianças apresentam maior risco de desenvolver MO do que os adultos, o que pode estar relacionado

com o tipo de câncer mais prevalente em crianças (neoplasias hematológicas), o alto índice proliferativo celular do epitélio da mucosa oral e a baixa resistência imunológica do paciente pediátrico¹⁵.

Com o passar dos anos, evidências clínicas e laboratoriais têm sido acumuladas dando suporte ao uso do laser de baixa potência. O uso terapêutico do laser de baixa potência tem sido eficaz na tentativa de reduzir a incidência da mucosite oral e fatores associados à dor em pacientes que receberam altas doses de quimioterápicos¹⁰. A utilização da *laserterapia* apresenta efeito benéfico no alívio da dor e cicatrização de feridas, como foi sugerido pelos resultados clínicos e estatísticos apresentados para os grupos *lasers* (GLV e GLV/IV). O papel do *laser* de baixa potência, promovendo efeitos de analgesia, biomodulação e poder antiinflamatório, auxilia na reparação tecidual e reduz a incidência do quadro de mucosite severa¹⁹. Os efeitos do *laser* são confirmados por numerosos estudos *in vitro*, incluindo aumento da produção de energia intracelular, ativação de fibras colágenas, ativação de fibroblastos, formação de enzimas específicas que auxiliam a microcirculação local e o sistema linfático²⁰.

Estudos mostram que o laser é capaz de influenciar a proliferação de fibroblastos, osteoblastos e células epiteliais. Essa terapia possui efeitos sobre o colágeno e a síntese de colágeno²¹. ABREU et al.²² investigaram a cicatrização de tecido epitelial tratado com Laserterapia de Baixa Intensidade durante 21 dias com avaliação no 70, 140 e 210 dias em ratos e demonstraram que na avaliação do 70 dia houve pouca diferença em relação ao grupo controle. Já na avaliação do 140 e 210 dias a diferença foi mais significativa, evidenciando a eficácia do grupo tratado com Laser de Baixa Intensidade.

Em nossa pesquisa podemos observar que o gel de andiroba quando comparado ao laser teve resultado estatisticamente significativo, na diminuição do grau da mucosite e da dor, tendo uma média inferior ao laser tanto no grau da mucosite (grupo andiroba: 1.43 / grupo laser

1.76), e na diminuição da dor (grupo andiroba: 0.93 / grupo laser 1.43), tendo uma cicatrização e diminuição da dor mais rápida quando comparada ao laser.

As propriedades antiinflamatória, analgésica e antialérgica da andiroba²³ justificam a nossa escolha, já que tetranortriterpenóides, o princípio ativo da andiroba, inibem o desenvolvimento do quadro de inflamação e conseqüentemente reduzem a intensidade de dor⁸. Os resultados apresentados por essa pesquisa mostraram, que houve uma redução no grau de mucosite ($p < 0,05$) assim como na redução da dor quando comparado com o laser em um menor tempo de tratamento.

Atualmente, o laser tem sido considerado um tratamento eficaz contra mucosite, porém, na região amazônica muitas populações não têm acesso a este método de tratamento, já que demanda certo investimento para aquisição do aparelho de laser de baixa potência,²³ outra limitação deste método, é a necessidade de recursos humanos, no caso, cirurgiões dentistas aptos a prestar atendimento ao paciente oncológico e manusear o aparelho²³. Sendo a andiroba uma opção alternativa, por ser acessível a todos na região amazônica e apresentar um baixo custo²⁴.

Algumas formas de tratamentos são sugeridas na literatura, dentre elas as mais comuns são: aplicação local de soluções orais, a base lidocaína a 2%, morfina, que agem anestesiando a mucosa e reduzindo a dor dentre outras substâncias de propriedades analgésicas. *Yarom N et al*, 2013 realizaram uma revisão sistemática sobre a utilização de diversos medicamentos naturais na mucosite oral, constatando uma maior eficácia da glutamina e do zinco, no entanto segundo os autores, esses agentes necessitam de novas pesquisas para avaliar sua interação medicamentosa e seus possíveis efeitos colaterais. Já em nosso estudo nenhum dos pacientes participantes da pesquisa relatou qualquer desconforto ou efeito colateral associado ao uso da andiroba, que classificam como um produto de toxicidade praticamente nula.¹⁵⁻¹⁶

Conclusão

A andiroba provou ser eficaz na diminuição da gravidade da mucosite oral e no alívio dos sintomas de dor, apresentando uma resposta ao tratamento da mucosite em um menor tempo, bem como com um custo mais acessível quando comparado ao laser, mostrando ser um tratamento promissor para este tipo de afecção. No entanto se faz necessário novas pesquisas para um maior esclarecimento da ação citológica da andiroba sobre a mucosite oral.

Divulgações e reconhecimentos

Agradecimento ao CNPq pelo apoio financeiro com a concessão de bolsa.

REFERÊNCIAS

1. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs* 2002;25(6):461-467, 8-9
2. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(4):435-440.
3. Squier CA. Oral complications of cancer therapies. Mucosal alterations. *NCI Monogr.* 1990;9:169-172.
4. Baker DG. The radiobiological basis for tissue reactions in the oral cavity following therapeutic x-irradiation. A review. *Arch Otolaryngol* 1982;108(1):21-24.
5. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 1998;34(1):63-71.
6. Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(12):1181-1185.
7. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(3):199-212.
8. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, Koong A, Goffinet D, Le QT. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(1):171-177.

9. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Yeh SA, Hsu HC, Hsiung CY. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(3):535-539.
10. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109(5):820-831.
11. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351(25):2590-2598.
12. Barasch A, Epstein J, Tilashalski K. Palifermin for management of treatment-induced oral mucositis in cancer patients. *Biologics* 2009;3:111-116.
13. Brito MVH, Figueiredo RC, Tavares MLC, Silveira TS, CantanhÍde G. Efeito dos Óleos de andiroba e copaíba na miosite induzida em ratos. *Revista Paraense de Medicina* 2006;20:17-24.
14. Ferraris FK, Rodrigues R, da Silva VP, Figueiredo R, Penido C, Henriques MG. Modulation of T lymphocyte and eosinophil functions in vitro by natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapaguianensis* Aublet. *Int Immunopharmacol* 2011;11(1):1-11.
15. Epstein J, Emerton S, Kolbinson D, et al. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 1999;21:1-11.
16. Durlacher J, Elad S, Barash A. Oral mucositis. *Oral Oncol* 2010;46:452-456.
17. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH, Jr., Mulagha MT, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer* 1999;85(10):2103-2113.

18. Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(1):1-10.
19. Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagato VS. Photobiomodulation on the angiogenesis of the skin wounds in rats using different light sources. *Photomed Laser Surg* 2007;25(2):102-105.
20. Lopes NNF, Plaper M, Chavantes MC, Lalla RV, Yoshimura EM, Alves MTS. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial factor expression in 5-fluoracil-induced oral mucositis in hamsters: evaluation of two low-intensity laser protocols. *Support Care Cancer* 2009;17(11):1409-1415.
21. Busnardo, VL, Biondo-Simões, MLP. Os efeitos do laser hélio-neônio de baixa intensidade na cicatrização de lesões cutâneas induzidas em ratos. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2010;14(1): 45-51
22. Abreu JAC, Souza AL, Alves CLGF, Nunes JT. Análise histológica da cicatrização de feridas cutâneas experimentais sob ação do laser de baixa potência. *Scientia Medica* 2011; 21(3):96-100
23. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol* 2010;46(6):452-456.
24. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, Barasch A, Jarvis V, Jensen SB, Zadik Y, Elad S, Bowen J, Lalla RV: Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013,21(11):3209–3221.
25. Olivotto IA, Fairey RN, Gillies JH, Stein H. Fatal outcome of pelvic radiotherapy for carcinoma of the cervix in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Radiol* 1989;40(1):83-84.

26. Rodriguez R, Fontanesi J, Meyer JL, Vaeth J, Rounsaville M, Vogt P. Normal-tissue effects of irradiation for Kaposi's sarcoma/AIDS. *Front Radiat Ther Oncol* 1989;23:150-159.

ANEXOS

FICHA ANAMNÉSICA DO PACIENTE

Nome do Paciente: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Sexo: _____

Endereço: _____

Telefone: _____

Quimioterapia ()

Radioterapia ()

Tipo de Câncer: _____

Paciente de Ambulatório ()

Paciente Internado () Dia da internação ____/____/____ Dia da alta ____/____/____

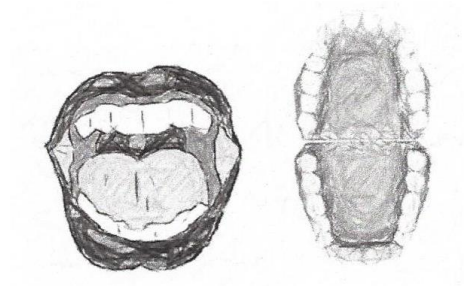
Protocolo Quimioterápico

Tipo de medicamento utilizado: _____

Número de sessões previstas: _____

Intervalo de tempo entre as sessões: _____

Localização da Mucosite



1. Grau de Mucosite encontrado: () Zero () I () II () III () IV
 - Score de Dor: _____
 - Sessão do número de radioterapia/quimioterapia: _____
 - Tipo de alimentação: () dieta Livre () dieta líquida/pastosa () Sonda nasogástrica
 - Higiene Oral: _____

Tabela 1 – Legenda do grau de mucosite oral (OMS).

Classificação das lesões de mucosite oral				
0	1	2	3	4
Sem sintomatologia.	Dor / Eritema.	Eritema / Úlceras Não consegue ingerir sólidos.	Úlceras / Dieta somente de líquidos.	Alimentação impossível.

Tabela 2 -Escala visual analógica de Wong-Baker para mensuração da dor.

