

A CRIOTERAPIA COMO UMA ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

 DOI: 10.5281/zenodo.6969935

Daniel Vitor da Silva Monteiro

Farmacêutico, Pós Graduando em Oncologia Multiprofissional.

Lorena Modesto da Silva

Nutricionista, Pós Graduanda em Nutrição Clínica e Terapia Nutricional.

Gabriel Tavares Garcia

Fisioterapeuta, Mestrando em Oncologia e Ciências Médicas.

Edileuda Da Silva

Nutricionista, Especialista em Oncologia.

Resumo: O processo de desenvolvimento da carcinogênese ocorre através da influência de fatores genéticos e ambientais ao longo do tempo. Cerca de 50% dos casos são provocados decorrentes de agressões ambientais, como os hábitos alimentares e comportamento social do indivíduo. O câncer requer tratamentos específicos, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia, entre outros, podendo ocorrer de forma combinada ou isolada. Devido os tratamentos utilizados no tratamento oncológico serem extremamente agressivos, frequentemente são acompanhados por efeitos colaterais. Desse modo, a crioterapia se torna um método para prevenção ou redução da gravidade das complicações orais em pacientes submetidos à quimioterapia. Esse estudo trata-se de uma revisão sistemática, com base em artigos da língua portuguesa, inglesa e espanhola nas plataformas digitais, que abordam o tema discutido. A mucosite é uma das principais reações adversas relacionadas ao trato gastrointestinal que debilita o paciente, impactando diretamente na ingestão alimentar, é definida como uma lesão inflamatória que pode chegar na forma ulcerativa, sendo a mais severa quando tem-se a exposição de estroma do tecido conjuntivo subjacente. A literatura demonstra que a utilização da crioterapia se demonstra como uma alternativa eficaz e profilática no tratamento da mucosite oral contribuindo de forma significativa na redução da forma mais grave da doença, além de ser um tratamento de baixo custo sem causar efeitos colaterais.

Palavras-chave: Mucosite. Oncologia. Crioterapia.

Abstract: The developmental process of carcinogenesis occurs through the influence of genetic and environmental factors over time. About 50% of cases are caused by environmental aggressions, such as eating habits and social behavior of the individual. Cancer requires specific treatments, such as surgery, chemotherapy, radiotherapy, among others, and can occur in combination or in isolation. Because the treatments used in cancer treatment are extremely aggressive, they are often accompanied by side effects. Thus, cryotherapy becomes a method for preventing or reducing the severity of oral complications in patients undergoing chemotherapy. This study is a systematic review, based on articles in Portuguese, English and Spanish on digital platforms, which address the topic discussed. Mucositis is one of the main adverse reactions related to the gastrointestinal tract that weakens the patient, directly impacting food intake, it is defined as an inflammatory lesion that can reach the ulcerative form, being the most severe when there is tissue stroma exposure. underlying connective. The literature demonstrates that the use of cryotherapy proves to be an effective and prophylactic alternative in the treatment of oral mucositis, contributing significantly to the reduction of the most severe form of the disease, in addition to being a low-cost treatment without causing side effects.

Keywords: Mucositis. Oncology. Cryotherapy.

INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento da carcinogênese ocorre através da influência de fatores genéticos e ambientais ao longo do tempo. Cerca de 50% dos casos são provocados decorrentes de agressões ambientais, como os hábitos alimentares e comportamento social do indivíduo. O desenvolvimento e a progressão dos tumores se dá por um processo que possui vários estágios. Geralmente o câncer se manifesta após 20-30 anos de exposição a agentes cancerígenos (MACHLOWSKA, 2020).

O câncer requer tratamentos específicos, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia, entre outros, podendo ocorrer de forma combinada ou isolada. A radioterapia e a quimioterapia promovem a inibição da divisão celular, no entanto sua área de atuação atinge não somente as células cancerígenas, mas também, células saudáveis do nosso corpo, ocasionando reações adversas, algumas dessas, na cavidade oral (SPEZZIA, 2016).

A incidência dessas reações está principalmente relacionada ao mecanismo de ação sistêmica das drogas, estando associado aos fatores individuais/intrínsecos de cada indivíduo, refletindo diretamente na intensidade das reações. O câncer atualmente é uma doença cuja incidência das reações adversas se encontra presente na maioria dos casos, além disso, quanto maior o grau de severidade das reações, mais grave se torna o quadro clínico desse paciente (TAVARES, 2020).

A mucosite oral é uma das reações adversas mais comuns em pacientes oncológicos que pode afetar a cavidade oral; faríngea, laríngea e regiões esofágicas; além de outras áreas do trato gastrointestinal, essa inflamação da mucosa pode resultar em eritema, dor, inchaço e ulceração. Essa condição pode exigir auxílio de analgésicos opióides, diminuição da ingesta alimentar e qualidade de vida, além da interrupção no tratamento quando em estágio avançado. A mucosite severa pode se tornar um fator limitante da dose para quimioterapia, dessa forma, afetando negativamente o prognóstico. Seu agravamento pode exigir hospitalização, aumentando os custos totais do tratamento quando associado a suplementos nutricionais (REIS, 2016).

Devido os tratamentos utilizados no tratamento oncológico serem extremamente agressivos, desse modo, frequentemente são acompanhados por efeitos colaterais, portanto, a equipe multidisciplinar deve atuar na sua prevenção. Uma vez que a mucosite ocorre, o tratamento de suporte se torna uma opção perante a ausência de métodos de tratamento eficazes. Dessa forma, as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network enfatiza que a prevenção da mucosite oral é uma alta prioridade (National Comprehensive Rede do Câncer, 2017).

Desse modo, a crioterapia se torna um método para prevenção ou redução da gravidade das complicações orais em pacientes submetidos à quimioterapia. A crioterapia oral é realizada por meio de uma hipotermia local durante a quimioterapia, o resfriamento da mucosa pode ocorrer através de gelo, sorvete ou água gelada, resultando na vasoconstrição dos vasos sanguíneos. A crioterapia oral induz a redução da função metabólica das células epiteliais e basais na mucosa, tornando-as menos suscetíveis aos danos causados pela quimioterapia (PARK, 2019).

Diante do exposto, esse trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia da crioterapia como um tratamento alternativo em pacientes acometidos por mucosite oral em tratamento antineoplásico.

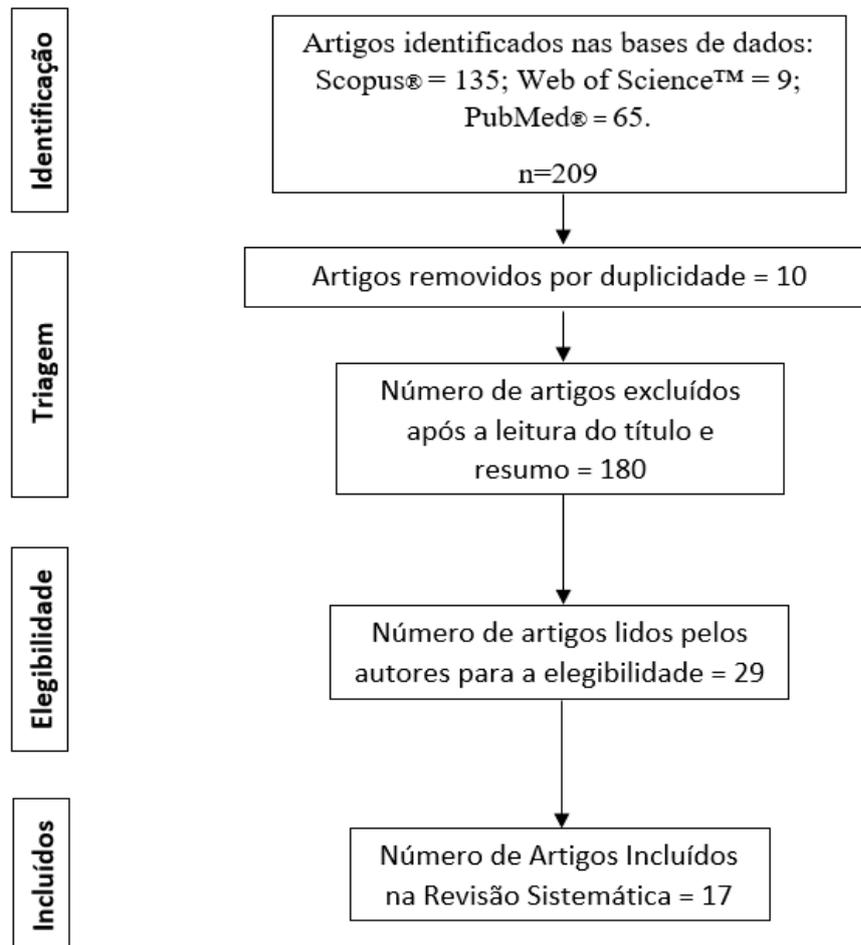
METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão sistemática, com base em artigos da língua portuguesa, inglesa e espanhola nas plataformas digitais Scopus®, National Library of Medicine (PubMed®) e Web of Science™, que abordam o tema discutido.

Nos critérios de inclusão foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Neoplasias, Crioterapia, Toxicidade, em Português, Inglês e Espanhol, com anos de

publicações de 2011 a 2021. Em contrapartida, nos critérios de exclusão foram retiradas palavras-chave fora do contexto, ano de publicação não estabelecido, além de relatórios acadêmicos, resumos simples e trabalhos publicados em anais.

Imagem 1: Fluxograma de pesquisa.



Fonte: o próprio autor (2022)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os tratamentos quimioterápicos antineoplásicos tendem a apresentar diversos efeitos colaterais, em alguns pacientes a ocorrência é maior. A agressividade desse tipo de tratamento atinge órgãos e sítios anatômicos, causando inúmeras reações adversas, esses efeitos colaterais variam de leve, moderado e grave. Essas reações adversas concentram-se principalmente no trato gastrointestinal causando náuseas, vômitos, mucosite e inapetência debilitando a imunidade do paciente, tornando-o mais suscetível a infecções secundárias (LOPES et al, 2016).

A mucosite é uma das principais reações adversas relacionadas ao trato gastrointestinal que debilita o paciente, pois impacta diretamente na ingestão

alimentar, é definida como uma lesão inflamatória que pode chegar à forma ulcerativa, sendo a mais severa quando se tem a exposição de estroma do tecido conjuntivo subjacente. Essas lesões resultam na dificuldade para comer, deglutir, falar e ainda pode originar a xerostomia (LOPES *et al*, 2016). A combinação de radioterapia e quimioterapia aumenta a incidência, severidade e duração da mucosite oral. Os efeitos do tratamento quimioterápico possuem duração variável e, geralmente, desaparecem após algumas semanas, sendo um dos responsáveis pela diminuição da ingestão alimentar e, conseqüentemente, pela perda de peso ao decorrer do tratamento.

A mucosite oral é uma reação comum no tratamento de pacientes oncológicos, com localização de 40% a 100% na mucosa oral. A sua classificação é determinada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) sua escala é: grau 0 - ausente; grau 1 - eritematosa; grau 2 - eritematosa e ulcerada (tolerância de sólidos); grau 3 - eritematosa e ulcerada (tolerância de apenas líquidos); grau 4 - eritematosa e ulcerada (impossibilidade de alimentação) (REOLON, 2017).

Atualmente são utilizados alguns protocolos de cuidados para mucosite, entre os mais frequentes estão o uso de agentes antimicrobianos, anti inflamatórios, citoprotetores e fatores de crescimento, assim como, citocinas, reguladores do sistema imunológico e medicamentos fitoterápicos. Além disso, tratamentos alternativos como mastigação de gelo e higiene bucal também são muito utilizados (MUNIZ, 2021). O protocolo mais comum tanto para prevenção, como manejo para essa doença, é por meio da higiene oral, incluindo nesse processo gargarejos, além dos cuidados básicos (DEVI *et al.*, 2019).

Acredita-se que a utilização de pedaços de gelo na mucosa oral cinco minutos antes da administração da quimioterapia provoca a redução do fluxo sanguíneo e diminui a ação de quimioterápicos na região oral (KUSIAK, 2020). Para Askarifar *et al* (2016) a crioterapia é um método mais eficaz do que o enxágue com solução salina na redução de mucosite. Na realização do seu ensaio clínico foram avaliados 29 pacientes, os que receberam crioterapia não manifestaram formas graves de mucosite oral.

Apesar de ser considerado um tratamento promissor na redução da mucosite oral, ainda não foi bem estabelecida sua eficácia entre os pacientes submetidos à radiação de cabeça e pescoço. No entanto, existem estudos sobre a eficácia da

crioterapia na mucosite oral induzida por transplante de células-tronco hematopoéticas (KUSIAK, 2020).

No estudo prospectivo randomizado realizado por Lu et al. (2020) realizado com 145 pacientes recebendo transplante de células-tronco hematopoéticas, ficou provada a eficácia da crioterapia no tratamento da mucosite. Neste estudo, os pacientes receberam a crioterapia desde o início do tratamento e foi observado que a crioterapia diminui a incidência e a duração da forma mais grave da doença.

Com o objetivo de evidenciar as reações adversas principais do tratamento quimioterápico antineoplásico, Silva e Comarella (2013), realizaram um estudo com 181 pacientes em um hospital do Paraná, fazendo uso dos principais protocolos terapêuticos. O estudo mostrou que para os trinta e oito pacientes que faziam uso do protocolo 5-Fluorouracil associado ao Leucovorin, apenas três pacientes não desenvolveram nenhuma reação adversa e dos que desenvolveram, as mais comuns foram, fraqueza, fadiga, náuseas, alopecia, inapetência, vômitos e diarreia. Dos oito protocolos utilizados, em sete a mucosite esteve presente, só não apresentaram mucosite os pacientes que estavam fazendo uso apenas do Irinotecano.

Tabela 1: Estudos sobre a utilização da crioterapia no manejo de reações adversas do tratamento antineoplásico.

Referência	Tipo de estudo	Principal Conclusão
Rosenbaek, F. <i>et al.</i>	Coorte	A crioterapia profilática pode reduzir o risco de neuropatia periférica induzida por quimioterapia e aumentar a proporção de pacientes que completam a dose planejada de paclitaxel no tratamento adjuvante do câncer de mama em estágio inicial.
Shigematsu, H. <i>et al.</i>	Randomizado de fase II	A crioterapia é eficaz na prevenção de neuropatia periférica e eventos adversos dermatológicos em pacientes com câncer de mama tratadas com paclitaxel semanal.

Chan, C. <i>et al.</i>	Revisão Sistemática da literatura	Por exemplo, a crioterapia com o uso de chips de gelo mostrou-se consistentemente eficaz na redução da incidência de mucosite oral em pacientes com câncer
Kusiak, A. <i>et al.</i>	Revisão Sistemática da literatura	A crioterapia também demonstrou reduzir os sintomas de mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia, devido à vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo
Reis, <i>et al.</i>	Piloto randomizado	A ocorrência de mucosite oral foi menor nos pacientes do grupo que realizaram crioterapia com infusão de camomila do que no grupo controle.
McCarthy, <i>et al.</i>	Estudo controle randomizado	Embora a crioterapia na forma de luvas congeladas para as toxicidades cutâneas associadas ao docetaxel seja segura, sua eficácia limitada, desconforto do paciente e alguns problemas logísticos impedem seu uso em nosso ambiente clínico.
Park, S.H. e Lee, H.S.	Revisão Sistemática da literatura	Os resultados deste estudo fornecem uma base científica para a crioterapia oral como uma intervenção de enfermagem viável que pode reduzir significativamente a ocorrência de graves mucosite oral.
Svanberg, A. <i>et al.</i>	Estudo controle randomizado	O estudo investigou a adição de Caphosol®, um enxaguante bucal, à crioterapia oral, com o objetivo de avaliar a proteção ainda mais contra a mucosite oral. Porém, o estudo não mostrou

		nenhum efeito adicional da combinação de Caphosol® com a crioterapia oral.
Johansson, J.E. <i>et al.</i>	Estudo prospectivo e randomizado	A crioterapia de 2 horas é tão eficaz quanto a crioterapia de 7 horas na prevenção da mucosite oral em pacientes com mieloma que são tratados com melfalano em altas doses antes do suporte com células-tronco autólogas.
Ishiguro H. <i>et al.</i>	Ensaio autocontrolado	Luvas congeladas a uma temperatura -10 a -20 °C são tão eficazes quanto a preparação tradicional de -25 a -30°C, na prevenção da toxicidade ungueal induzida por docetaxel, sendo até mais confortáveis para os pacientes.
Marks D.H. <i>et al.</i>	Revisão sistemática da literatura	As cápsulas frias ou sistemas de resfriamento do couro cabeludo demonstraram eficácia como monoterapia na prevenção da alopecia induzida por taxano, e o uso de luvas e meias congeladas foi associado a alterações reduzidas nas unhas e na pele.
Chen, J. <i>et al.</i>	Revisão retrospectiva	A crioterapia realizada resultou na diminuição da mucosite oral e sua gravidade. Os achados fornecem evidências para o uso contínuo de crioterapia oral, uma prática barata e na maioria das vezes bem tolerada.

Rice, B.A, <i>et al.</i>	Ensaio clínico	O Penguin, que promove a hipotermia no couro cabeludo, é eficaz na redução da alopecia, particularmente para protocolos mais curtos não baseados em antraciclinas. O Penguin foi bem tolerado e visto de maneira favorável pela maioria dos pacientes.
Bandla, A, <i>et al.</i>	Estudo controle randomizado	A criocompressão quando comparada ao resfriamento de fluxo contínuo, mostrou melhor eficácia, apresentando temperaturas mais baixas com tolerabilidade semelhante. A superfície da pele recebe temperaturas mais baixas o que leva potencialmente a uma eficácia melhorada contra a neurotoxicidade.
Gerhard G. Grabenbauer e Göbel Holger	Revisão sistemática	Para os tratamentos que utilizam o 5-FU, a crioterapia oral por 30 min é recomendada para prevenir a mucosite.
Kai-Ling Huang, <i>et al.</i>	Meta-análise	Pacientes que foram tratados com solução ungueal ou crioterapia exibiram menor incidência de toxicidade ungueal e gravidade associada à quimioterapia baseada em taxano do que os pacientes controle.
Sonis, S.T.	Revisão sistemática	Entre os manejos atuais para a mucosite oral, a crioterapia tem sido defendida como uma intervenção certos protocolos de quimioterapia, incluindo regimes de condicionamento antes do transplante de células-tronco.

Fonte: O próprio autor (2002)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura demonstra que a utilização da crioterapia se demonstra como uma alternativa eficaz e profilática no tratamento da mucosite oral contribuindo de forma significativa na redução da forma mais grave da doença, além de ser um tratamento de baixo custo sem causar efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

1. Askarifar, M. *et al.* The Effects of Oral Cryotherapy on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Transplantation of Blood Stem Cells: A Clinical Trial. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, v. 18, n. 4, 7 fev. 2016.
2. Chan, C.W.H, Bernard M. H. Law, Martin M. H. Wong. *Et al.* Oral mucositis among Chinese cancer patients receiving chemotherapy: Effects and management strategies. **Asia-Pac J Clin Oncol**. p.10 – 17, 2021. <https://doi-org.ez3.periodicos.capes.gov.br/10.1111/ajco.13349>
3. Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Mucosite oral com gelo: Crioterapia oral em pacientes com mieloma múltiplo submetidos a transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**. n.23 (2), p.116-120, 2017. doi:10.1177 / 1078155215620920
4. Devi, K. S.; Allenidekania, A. The Relationship of Oral Care Practice at Home with Mucositis Incidence in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Comprehensive Child and Adolescent Nursing**, v. 42, n. sup1, p. 56–64, 29 mar. 2019.
5. Ishiguro H, Takashima S, Yoshimura K, *et al.* Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients. **Support Care Cancer**. n.20 (9), p.2017-2024, 2012. doi: 10.1007 / s00520-011-1308-4
6. Johansson, JE., Bratel, J., Hardling, M. *et al.* Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. **Bone Marrow Transplant**. v.54, 1482–1488, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0468-6>
7. Kusiak, A. *et al.* Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem—Literature Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 7, p. 2464, 3 abr. 2020.
8. Lopes, L.D; Rodrigues, A.B; Brasil, D.R.M; *et al.* Prevention and treatment of mucositis at an oncology outpatient clinic: A collective construction. **Text & Context Nursing**, 25(1), p. 1–9, 2016.

9. Lu, Y. *et al.* Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized study. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 4, p. 1747–1754, 13 jul. 2019.
10. Marks DH, Qureshi A, Friedman A. Evaluation of Prevention Interventions for Taxane-Induced Dermatologic Adverse Events: A Systematic Review. **JAMA Dermatol.** v.154(12), p.1465–1472, 2018. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3465
11. McCarthy, A.L., Shaban, R.Z., Gillespie, K. *et al.* Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial. **Support Care Cancer**, n.22, p.1375–1383, 2014. <https://doi-org.ez3.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s00520-013-2095-x>
12. Muniz, Ana Bessa *et al.* Mucosite oral em crianças com câncer: dificuldades de avaliação e de terapia efetiva. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, p. e435101120018-e435101120018, 2021.
13. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (2017). About the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). <https://www.nccn.org/professionals>
14. Park, S.; Lee, H. S. Meta-analysis of oral cryotherapy in preventing oral mucositis associated with cancer therapy. **International Journal of Nursing Practice**, v. 25, n. 5, 9 jul. 2019.
15. Reis, P. E. D. *et al.* Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 10, p. 4393–4398, 2016.
16. Rosenbaek, F., Holm, H.S., Hjelmborg, J.v.B. *et al.* Effect of cryotherapy on dose of adjuvant paclitaxel in early-stage breast cancer. **Support Care Cancer**, p.3763–3769, 2020. Disponível em: <https://doi-org.ez3.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s00520-019-05196-z>
17. Shigematsu, H., Hirata, T., Nishina, M. *et al.* Cryotherapy for the prevention of weekly paclitaxel-induced peripheral adverse events in breast cancer patients. **Support Care Cancer**, p.5005–5011, 2020. <https://doi-org.ez3.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s00520-020-05345-9>
18. Silva, F.C.M e Comarella, L. Efeitos adversos associados à quimioterapia antineoplásica: levantamento realizado com pacientes de um hospital do estado do Paraná. **Revista Uniandrade**, 14(3), p. 263-277, 2013.
19. Spezzia, Sérgio. Mucosite oral. **Journal of Oral Investigations**, v. 4, n. 1, p. 14-18, 2016.
20. Svanberg, A; Öhrn, K; Birgegård, G; Caphosol® mouthwash gives no additional protection against oral mucositis compared to cryotherapy alone in stem cell transplantation. A pilot study. **European Oncology Nursing Society**. v.19, n.1, p.50-53, 2015.

21. Tavares, M. B. Caracterização das reações adversas a quimioterápicos em um hospital filantrópico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 2317-2326, 2020.