

ALTERAÇÕES DERMATOLÓGICAS DECORRENTES DAS TERAPÊUTICAS ONCOLÓGICAS QUIMIOTERÁPICAS E RADIOTERÁPICAS: REVISÃO DE LITERATURA

Taila da Silva Santos¹

Taila Silva Resende²

Ana Helena Lopes³

RESUMO

O câncer é definido como uma série de mutações genéticas que ocorre em determinados clones celulares, levando a sua proliferação. No Brasil estima-se 625 mil novos casos de câncer, para os anos de 2020 e 2022, sendo mais abrangente o de próstata e de mama. Há várias possibilidades terapêuticas para o câncer, dentre elas as mais utilizadas são a quimioterapia e radioterapia, sendo que essas terapêuticas podem provocar alterações dermatológicas como a dismaturação epidérmica, hiperpigmentação, telangiectasias, alopecia, xerose, radiodermite e melasma, influenciando negativamente na autoestima e qualidade de vida do indivíduo. Assim, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca das alterações dermatológicas decorrentes das terapêuticas oncológicas quimioterápicas e radioterápicas. Foi elaborada uma revisão de literatura por meio de um levantamento bibliográfico de artigos publicados entre os anos de 2015 a 2020, por meio das bases de dados Medline, Lilacs, Scielo e Pubmed. As alterações dermatológicas decorrem principalmente dos agentes quimioterápicos, sendo mais prevalentes as ungueais, pigmentares, capilares, síndrome mão pé, despigmentação do cabelo, xerose cutânea e dermatite por radiação. Conclui-se que as alterações dermatológicas são observadas com maior prevalência no início do tratamento do câncer e com maior predisposição devido a agentes quimioterápicos, mostrando a necessidade de redução da dose ou descontinuação do tratamento para melhora dos sintomas.

Palavras-chaves: Oncologia; Dermatologia; Fisioterapia.

¹Discente do curso de fisioterapia do Centro universitário UNIFAFIBE de Bebedouro – SP.
Email:tailasantos09@outlook.com

²Discente do curso de fisioterapia do Centro Universitário UNIFAFIBE de Bebedouro – SP. E-mail: tailaresende@hotmail.com

³Graduado em Fisioterapia, Especialista em Fisioterapia Dermato Funcional, Mestre em Ciências, Docente no Centro Universitário UNIFAFIBE. E-mail: Ana.unifafibe@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

O câncer é definido como uma série de mutações genéticas que ocorre em determinados clones celulares, levando a sua proliferação (RODRIGUES *et al.*, 2016) e causando alterações em sua estrutura genética (DNA), dando origem a um conjunto de mais de 100 doenças (BRASIL, 2019).

Esta neoplasia vem se destacando por ser um dos principais problemas de saúde pública nos últimos tempos, sendo considerada, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma das maiores causas de mortalidade prematura em diversos países (INCA, 2019b).

No Brasil estima-se para os anos de 2020 e 2022, excluindo os tumores não melanomas, 625 mil novos casos de câncer, sendo mais abrangente o de próstata em homens e de mama em mulheres (INCA, 2019a).

Sua incidência é decorrente, na maioria dos casos, entre 80 a 90%, por fatores externos, sendo estes à exposição de agentes carcinogênicos como a fumaça de cigarro, compostos químicos, radiações ionizantes, hábitos e estilo de vida inadequado (POLLOCK *et al.*, 2006). Entretanto não podemos descartar que outros fatores internos como envelhecimento, condições imunológicas e mutações genéticas podem intervir (INCA, 2018).

Uma vez diagnosticado, há várias possibilidades terapêuticas para o câncer. Dentre elas, destacam-se a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, imunoterapia, terapia alvo e o transplante de medula óssea, sendo que estas podem ser empregadas em conjunto (BRASIL, 2019).

Cada terapêutica abordada exerce um mecanismo de ação para combater o câncer. A cirurgia oncológica reduz a quantidade de células tumorais; na quimioterapia, cada agente exerce sua função antineoplásica, afetando a divisão celular e atacando o DNA da célula (INSTITUTO VENCER O CÂNCER, 2014); a radioterapia gera apoptose celular e diminui a sua capacidade de se dividir; na hormonioterapia há supressão da produção de hormônios e bloqueio das ligações destes com seus receptores; já a imunoterapia utiliza o próprio sistema imunológico para combater as células cancerígenas (INSTITUTO VENCER O CÂNCER, 2013); a terapia alvo atinge e bloqueia as células de câncer, evitando seu crescimento e, por

fim, o transplante de medula óssea consiste em substituir as células deficitárias por íntegras (BRASIL, 2019).

Os efeitos adversos provocados tanto pelo câncer quanto por suas abordagens terapêuticas, acometem de maneiras distintas cada indivíduo, podendo variar de brandos até mais severos (RODRIGUES *et al.*, 2016).

O Ministério da Saúde ressalta que, dentre os efeitos apresentados, evidenciam o aumento do cansaço, a perda de apetite, as reações cutâneas, queda de cabelos e pelos do corpo, fraqueza, diarreia, perda e ganho de peso, feridas na região bucal, enjoos, vômitos e tonturas (BRASIL, 2019). Associada ou somada às reações e alterações oncológicas, incluem-se as complicações pós-cirúrgicas, que dentre outros distúrbios, podem comprometer o sistema osteomioarticular, influenciando na funcionalidade do indivíduo, por meio do quadro álgico, limitação de amplitude de movimento, rigidez articular e/ou perda da força muscular (SILVA *et al.*, 2018).

Ressaltando as alterações dermatológicas, Criado *et al.* (2010) relatam a dismaturação epidérmica, hiperpigmentação, lúpus eritematoso subagudo, úlceras, erupção cutânea de recuperação linfocitária, erupção acneiforme, hirsurtismo, telangiectasias, alopecia, cicatrizes atróficas e hipertróficas.

Ademais, Fabra *et al.* (2009) identificaram que as principais alterações desencadeadas pelo tratamento de câncer são o eflúvio telógeno, xerose cutânea e radiodermite, e as mais incidentes agravadas por esta terapêutica são o melasma e a onicomiose.

Portanto, de acordo com o autor citado acima, assim como o diagnóstico de câncer, os seus tratamentos podem comprometer a funcionalidade, autoestima e qualidade de vida do indivíduo. Em complemento, as diferentes alterações dermatológicas são capazes de influenciar de forma negativa na imagem do indivíduo. No entanto, são poucos os estudos que observaram as alterações dermatológicas decorrentes das terapêuticas oncológicas descritas de maneira clara.

Diante disso, o presente estudo possui o escopo primordial de realizar uma revisão de literatura perfazendo uma análise através das alterações dermatológicas decorrentes das terapêuticas oncológicas quimioterápicas e radioterápicas.

2 METODOLOGIA

O presente estudo foi elaborado a partir de uma revisão de literatura nas bases de dados do *Medline*, *Lilacs*, *Scielo* e *PubMed*. Os descritores utilizados para pesquisa foram oncologia e dermatologia e quimioterapia e radioterapia, assim como suas correspondentes em inglês *Oncology and Dermatology and Chemotherapy and Radiotherapy*.

Os conceitos analisados foram a partir de dois tipos de busca: oncologia e dermatologia e quimioterapia; oncologia e dermatologia e radioterapia, assim como suas correspondentes em inglês *Oncology and Dermatology and Chemoterapy; Oncology and Dermatology and Radiotherapy*.

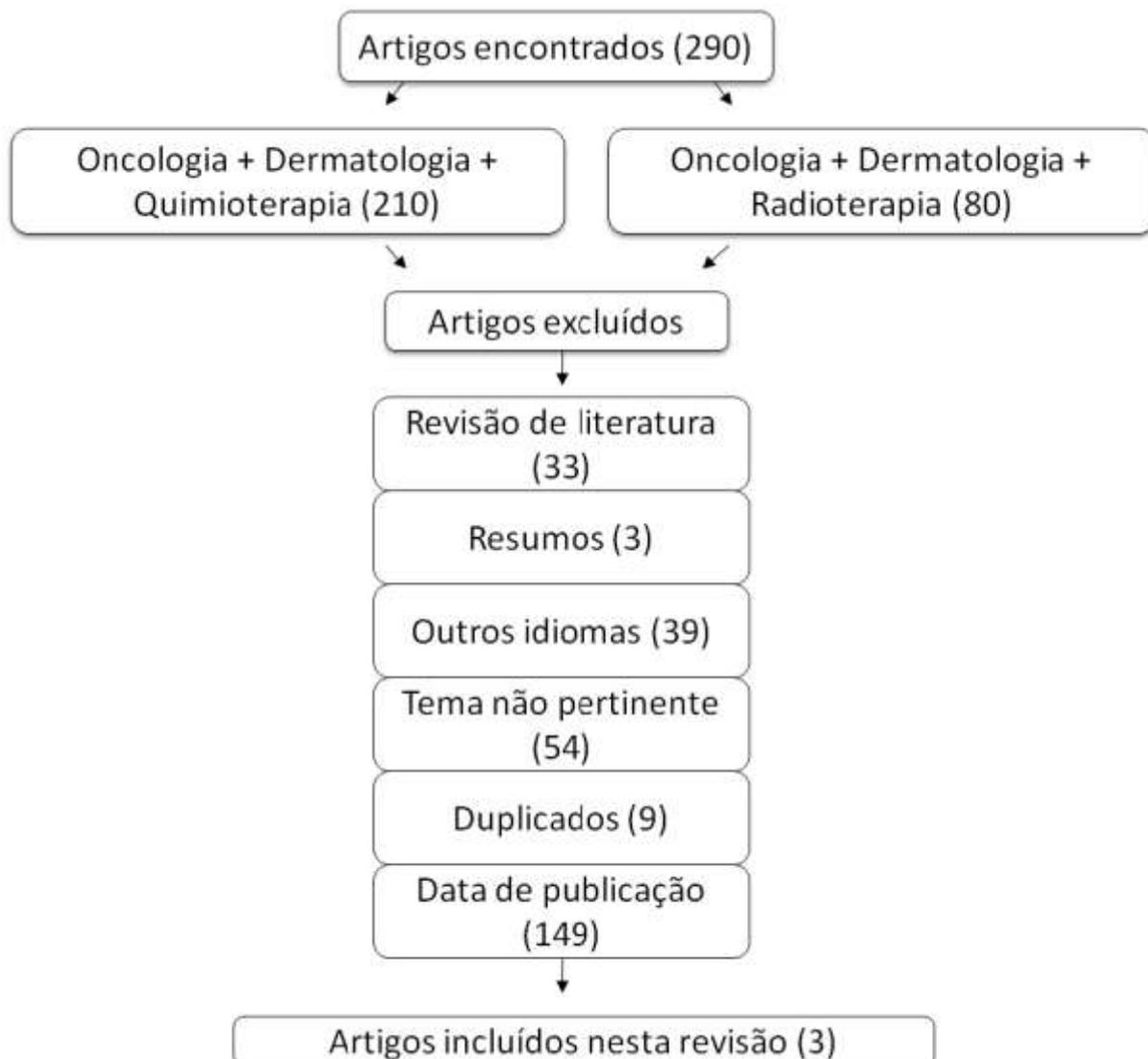
Foram utilizados como critérios de inclusão os artigos originais publicados entre os anos de 2015 e 2020 até o mês de abril do ano corrente, que apresentavam texto completo na íntegra, que abordavam o tema desta pesquisa e que apresentassem o idioma português e inglês.

Como critérios de exclusão foram extraídos os artigos publicados antes de 2015, revisão de literatura, duplicados, os que não apresentavam texto na íntegra e aqueles cujo assunto não era pertinente a esta pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados nas bases de dados um total de 290 artigos, obtendo um maior número de estudos localizados por meio da Medline (n=228) e Pubmed (n=47). Após serem aplicados os critérios de inclusão e exclusão, permaneceram apenas 12 artigos. Destes, 9 foram excluídos pois não preenchiam os requisitos do assunto a ser tratado, permanecendo 3 artigos.

FIGURA 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos pesquisados.



Fonte: Elaboração própria

O Quadro abaixo sintetiza as informações extraídas dos artigos.

QUADRO 1 – Estrutura da seção de resultados de uma revisão de literatura.

Autor/Ano	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusão
YILMAZ, M. et al (2020)	Demonstrar as reações cutâneas que ocorrem após a radioterapia associada aos agentes quimioterápicos dabrafenibe e trametinibe.	O estudo foi realizado com um paciente de 76 anos, com diagnóstico de melanoma nodular, com metástase óssea. Foi aplicado radioterapia associado aos agentes quimioterápicos	Após a aplicação da radioterapia em associação aos agentes quimioterápicos apresentou dermatite após conclusão da radioterapia. Obtendo uma redução na reação inflamatória após duas semanas	Conclui-se que a dermatite de evocação por radiação é um evento tóxico e raro, conseqüentemente não há boas evidências para uma estratégia de intervenção, porém seu tratamento por via tópica apresenta resultados

		<p>dabrafenibe e trametinibe. Um mês após a radioterapia apresentou pele descolorida e inflamada, limitada a região que foi previamente irradiada e conseqüentemente apresentando uma dermatite por radiação.</p>	<p>com uso tópico de antiinflamatórios não esteroides e anti-histamínicos.</p>	<p>benéficos.</p>
<p>HASSAN, I. et al (2017)</p>	<p>Verificar as alterações dermatológicas após a aplicação dos quimioterápicos em virtude dos cânceres.</p>	<p>A amostra foi composta por 250 indivíduos de ambos os sexos diagnosticados com câncer no sistema digestivo, sendo a maioria carcinoma colorretal, seguido de estômago e esôfago, avaliados durante 5 meses. Foram excluídos aqueles que apresentavam doenças cutâneas primárias. Foram administrados 14 tipos de agentes quimioterápicos distintos, aplicados de forma combinada ou isolada, sendo que 60% utilizaram o 5-fluorouracil. Foram averiguados as principais alterações cutâneas e o intervalo de tempo em que elas se manifestaram após o início da aplicação dos quimioterápicos.</p>	<p>Entre os 250 casos estudados ocorreram alterações cutâneas inespecíficas em 39 pacientes e lesões cutâneas específicas em forma de metástase em apenas 2 casos. O início dessas alterações cutâneas inespecíficas variou de 30 dias a 3 anos, mostrando que o tratamento quimioterápico foi o principal causador, levando principalmente a alterações ungueais, pigmentares e capilares.</p>	<p>As alterações dermatológicas se apresentam com maior frequência no início do câncer. Tendo em vista que estas decorrem em grande parte devido à administração de quimioterápicos.</p>
<p>ZUO, R.C. et al (2015)</p>	<p>Investigar a frequência das reações cutâneas causadas em pacientes com carcinoma urotelial que foram submetidos ao agente</p>	<p>A amostra foi composta por 41 pacientes com diagnóstico de carcinoma urotelial. Foi utilizado cabozantinibe por via oral em cada ciclo de 28 dias. Os pacientes eram avaliados em cada</p>	<p>Dos 41 pacientes submetidos ao medicamento cabozantinibe, 30 apresentaram 1 ou mais comprometimentos cutâneos. Ocorrendo com mais frequência a síndrome mão-pé</p>	<p>Foi concluído que o tratamento com o medicamento cabozantinibe pode desenvolver uma ou mais reações cutâneas, mostrando-se importante o início precoce do tratamento, a fim de</p>

	quimioterápico cabozantinibe em monoterapia.	consulta e posteriormente questionados sobre possíveis alterações cutâneas.	(HFSR) em 54% dos pacientes, diluição generalizada do pigmento e despigmentação do cabelo em 58%, xerose cutânea, eritema escrotal e hemorragias subungueais em 46%. As reações cutâneas foram encontradas na maioria dos pacientes no segundo ciclo (56 dias).	aumentar a adesão desses pacientes a terapia.
--	--	---	--	---

A proposta dessa revisão de literatura buscou identificar as alterações dermatológicas decorrentes das terapêuticas oncológicas quimioterápicas e radioterápicas.

Yilmaz *et al.*, (2017) destacam que a aplicação da radioterapia associada aos agentes quimioterápicos dabrafenite e trametinibe são responsáveis pelo desencadeamento da dermatite após radiação. Para esta lesão, optou-se pela aplicação tópica de antiinflamatório não esteroides e anti-histamínicos obteve resultados benéficos após duas semanas. Contudo no estudo de Hindley *et al.*, (2014) foi observado que o corticoide esteroide, fuorato de mometasona quando aplicado por via tópica durante e após a radioterapia reduziu significativamente a dermatite por radiação. Com isso, destacam os efeitos positivos tanto do corticoide esteroide, quanto o não esteroide no tratamento de dermatite pós radiação.

Entretanto na revisão de literatura realizada por Blecha *et al.*, (2006) foi apresentado que em dois estudos aleatórios, duplo-cegos, foram utilizados os corticoides esteroides, methylprednisona e dexpanthenol, por via tópica em um tratamento de dermatite por radiação, comparado ao grupo controle, mostrando que esses medicamentos não apresentaram resultados significativos na diminuição desta lesão. No entanto, supõe-se que nem sempre os corticoides esteroides são efetivos no tratamento de dermatite pós radioterapia. Porém em seu estudo não consta o tempo de aplicação.

Hassan *et al.*, (2017) demonstraram as principais alterações cutâneas desenvolvidas a partir da aplicação de 14 agentes quimioterápicos distintos, tendo

como o mais utilizado o 5-fluorouracil, administrados de forma combinada ou isolada. As alterações dermatológicas mais comuns foram em regiões ungueal, mucosas e capilares.

Segundo Criado *et al.*, (2017) a pele pode interagir de diversas maneiras quando expostas a agentes quimioterápicos, podendo afetar as unhas, o cabelo e as membranas mucosas, mostrando-se necessário um acompanhamento dermatológico, que através da clínica do paciente, o mesmo esteja apto a reconhecer as variadas reações cutâneas derivadas dos antineoplásicos.

Porém, Fabra *et al.*, (2009) apresentaram que a alteração cutânea de maior prevalência foi a alopecia devido a quimioterapia, corroborando com os achados acima.

Já no estudo de Sanches Junior *et al.*, (2010) as alterações em regiões de unhas são menos comuns, devido a quimioterapia, discordando dos demais.

Zuo *et al.*, (2015) mostraram que o quimioterápico cabozantinibe é responsável pelo desenvolvimento de reações cutâneas, sendo estas mais prevalentes síndromes mão-pé, despigmentação generalizada e capilar, xerose cutânea, eritema escrotal e hemorragias subungueais. Portanto foi necessária a redução da dose e/ou descontinuação para controle dos sintomas em alguns dos pacientes, mostrando-se a importância do tratamento dermatológico precoce com o intuito de aumentar a adesão dos pacientes submetidos à quimioterapia.

No estudo de Sanches Junior *et al.*, (2010) destacaram que o eritema multiforme se apresenta com mais incidência do que a alopecia, alterações ungueais, síndrome mão-pé e mucosites, ocorrendo com mais frequência em pacientes tratados com citarabina e fluoropirimidinas, principalmente, a capecitabina que é pró-droga oral do 5-fluorouracil, não estando de acordo com o presente estudo.

Diante disso o estudo de Cury- Martins *et al.*, (2020) apresentou que as alterações cutâneas como síndrome mão-pé, alopecia e alterações ungueais são mais evidentes quando expostas a agentes quimioterápicos, corroborando com o presente estudo e contradizendo o estudo apresentado por Sanches Junior e colaboradores. Porém ambos os estudos concordam que a redução da dose ou aumento dos intervalos entre estas podem ser benéficos aos sintomas.

4 CONCLUSÃO

As alterações dermatológicas são eventos observados com frequência em tratamentos no início do câncer, refletindo uma forte associação com o uso de quimioterápicos e radioterápicos, com maior prevalência devido à exposição de agentes quimioterápicos. Com isso, em nosso estudo foi possível analisar a predominância de alterações ungueais, pigmentares e capilares, bem como síndrome mão pé, despigmentação do cabelo, xerose cutânea e dermatite por radiação.

REFERÊNCIAS

BLECHA, Flávia Peixoto et al. Tratamento de radiodermatite no cliente oncológico: subídios para intervenções de enfermagem. *Rev brasileira de Cancerologia*, v. 52, n. 2, p. 151-163, 2006. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_52/v02/pdf/revisao1.pdf. Acesso em: 15 set. 2020, 14:20:16.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Câncer: sintomas, causas, tipos e tratamentos*. 16 ago. 2019. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/cancer>. Acesso em: 6 mar. 2020, 15:10:05.

CURY-MARTINS, Jade et al. Manejo dos eventos adversos dermatológicos das terapias oncológicas: recomendações de um painel de especialistas. *Sociedade brasileira de Dermatologia*, v. 95, n 2, p. 221-237, 1 mar. 2020. Disponível em: <http://journal.anaisdedermatologia.org.br/pt-manejo-dos-eventos-adversos-dermatologicos-articulo-S2666275220300941>. Acesso em: 15 set. 2020, 11:00:20.

CRIADO, Paulo Ricardo et al. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos: parte II. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 85, n. 5, set./out. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n5/v85n05a02.pdf>. Acesso em: 17 mar. 2020, 16:35:20.

FABRA, Dolores Gonzalez et al. Alterações dermatológicas em pacientes oncológicos: adultos e crianças. *Arq. Bras. Ciên. Saúde*, Santo André, v.34, n.2, p.87-93, maio/ago. 2009. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1983-2451/2009/v34n2/a004.pdf>. Acesso em: 11 mar. 2020, 16:22:35.

HASSAN, Iffat et al. Cutaneous changes in internal malignancy: study from a tertiary care Center. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*, [S.l.], v. 83, n. 2, p. 276, 2017. Disponível em: <http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323;year=2017;volume=83;issue=2;spage=276;epage=276;aulast=Hassan>. Acesso em: 2 abr. 2020, 13:15:04.

HINDLEY, Andrey et al. Mometasone Furoate cream reduces acute radiation therapy on the breast: results of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, v. 90, n. 4, p.748-755, Nov. 2014. Disponível em: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(14\)03405-1/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(14)03405-1/fulltext). Acesso em: 15 set. 2020, 15:00:15.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *O que causa o câncer?*2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-cao-cancer>. Acesso em: 30 mar. 2020, 12:32:20.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2019a. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 2 mar. 2020, 14:40:20.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *O que é câncer?* 2019b. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 30 mar. 2020, 12:45:30.

INSTITUTO VENCER O CÂNCER. *Quimioterapia*. 5 set. 2014. Disponível em: <https://www.vencercancer.org.br/cancer/tratamento/quimioterapia/>. Acesso em: 30 mar. 2020, 13:15:05.

INSTITUTO VENCER O CÂNCER. *Radioterapia*. 5 set. 2013. Disponível em: <https://www.vencercancer.org.br/cancer/tratamento/radioterapia/>. Acesso em: 30 mar. 2020, 13:23:15.

POLLOCK, Raphael E. et al. *Manual de oncologia clínica da UICC*. 8. ed. São Paulo: Fundação Oncocentro, 2006.

RODRIGUES, Andrea Bezerra; MARTIN, Lelia Gonçalves Rocha; MORAES, Márcia Wanderley. *Oncologia multiprofissional: bases para assistência*. Barueri, SP: Manole, 2016.

SANCHES JUNIOR, José Antônio et al. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos: parte I. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 85, n. 5, set./out. 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000400003. Acesso em: 17 mar. 2020, 15:30:45.

YILMAZ, Mesut; CELIK, Ugur; HASCICEK, Seyhan. Radiation recall dermatitis with dabrafenib and trametinib: a case report. *World J Clin Cases*, v. 8, n. 3, p. 522-526, 6 Feb. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32110661>. Acesso em: 2 abr. 2020, 14:30:13.

ZUO, Rena C. et al. Cutaneous Adverse Effects Associated With the Tyrosine-Kinase Inhibitor Cabozantinib. *JAMA Dermatol.*, v. 151, n. 2, p. 170-177, Feb. 2015. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/1937726> Disponível em: Acesso em: 2 abr. 2020, 14:00:05.