

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/02/2023.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

DAYANE OLIVEIRA BORGES

Ensaio Clínico randomizado: Inclusão da terapia complementar no manejo da êmese e mucosite em pacientes oncológicos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação Mestrado Acadêmico e Doutorado da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campos de Botucatu, para obtenção de título de Mestre em Enfermagem.

Linha de pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Regina Célia Popim

Botucatu
2019

Dayane Oliveira Borges

Ensaio Clínico randomizado: Inclusão da terapia complementar no manejo da êmese e mucosite em pacientes oncológicos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação Mestrado Acadêmico e Doutorado da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campos de Botucatu, para obtenção de título de Mestre em Enfermagem.

Linha de pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Regina Célia Popim

**Botucatu
2019**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Borges, Dayane Oliveira.

Ensaio clínico randomizado : inclusão da terapia complementar no manejo da êmese e mucosite em pacientes oncológicos / Dayane Oliveira Borges. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Regina Célia Popim
Capes: 40101045

1. Neoplasias. 2. Gengibre. 3. Plantas medicinais. 4. Quimioterapia.

Palavras-chave: Camomila; Câncer; Gengibre; Plantas medicinais; Quimioterapia.

Dayane Oliveira Borges

**Ensaio Clínico randomizado: Inclusão da terapia complementar no manejo da
ême e mucosite em pacientes oncológicos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Enfermagem.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Regina Célia Popim

Comissão Examinadora

Dr.^a Anna Cláudia Yokoyama dos Anjos
Universidade Federal de Uberlândia

Dr.^a Eliana Maria Minicucci
Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo “Júlio de
Mesquita Filho”

Dr.^a Cleide Carolina da Silva Demoro Mondini
Universidade de São Paulo

Dr.^a Ariane Moysés Bravin
Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual de São Paulo “Júlio de
Mesquita Filho”

Botucatu, _____ de _____ de _____

Dedicatória

Dedico este Projeto primeiramente aos pacientes com câncer, pois sei que o tratamento é complicado e interfere na rotina e nos relacionamentos tanto com o próximo quanto consigo mesmo.

Ao meu marido que sempre me incentiva e motiva a alcançar meus objetivos e a traçar meus caminhos.

À minha família pelo amor, carinho, educação e confiança que depositam em mim.

Agradecimentos

À Dra. Regina Célia Popim, agradeço à oportunidade de realizar este projeto e aos ensinamentos transmitidos.

Ao meu marido Robson Santos Moraes, pelo apoio e companheirismo.

À minha família pelo suporte e atenção.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) e à seção de Pós- Graduação da FMB.

Ao Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP), em especial o Prof.º Dr. José Eduardo Corrente, pelo auxílio no planejamento do manuscrito e análise estatística dos resultados obtidos.

Ao Departamento de Enfermagem e seus respectivos coordenadores e funcionários.

À banca do Exame Geral de Qualificação, em especial à Dra. Eliana Minicucci e Prof.^a Dra. Maria de Almeida, pela cooperação e disposição em analisar este trabalho. Obrigada pelas valiosas observações.

À equipe do setor de quimioterapia do Hospital Estadual de Botucatu, em especial à Enfermeira Mestre Karina Alexandra Batista da Silva Freita, o médico Dr. Rafael Gaiolla e a Estomatologista Dr^a. Eliana Minicucci, os quais possibilitaram o desenvolvimento deste ensaio clínico.

Aos pacientes pela confiança, receptividade e por voluntariamente contribuírem para que a pesquisa fosse realizada.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, agradeço devido ao auxílio disponibilizado que possibilitou a dedicação exclusiva ao desenvolvimento da pesquisa.

"O essencial é invisível aos olhos."
Citação extraída da obra "O pequeno príncipe-
Antoine de Saint-Exupéry".

Borges DO, Popim RC. Ensaio clínico randomizado: inclusão da terapia complementar no manejo da êmese e mucosite em pacientes oncológicos. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

Resumo: A presença de náusea, vômitos e mucosite são relatos frequentes em pacientes com câncer em quimioterapia. O presente estudo teve por objetivo a utilização de gengibre e camomila no manejo da êmese e mucosite nos pacientes com câncer de mama e pulmão em quimioterapia. **Método:** Trata-se de ensaio clínico randomizado, no qual foram incluídos 73 pacientes, sendo 48 com câncer de mama e 25 com câncer de pulmão, dos quais 24 e 11, respectivamente, constituíram o grupo controle. O grupo controle recebeu as orientações convencionais da instituição e o grupo experimental recebeu chá de gengibre no dia da aplicação do antineoplásico (D0) na especificação de 1 grama/150 ml de água e o tubérculo fracionado para preparo e consumo nos três dias subsequentes, 2 vezes ao dia. O chá de camomila foi entregue no domicílio pela pesquisadora na especificação de 8 mg de flor de camomila /500 ml de água para preparo do gelo e seu consumo do 5º dia ao 10 dia, 3 vezes ao dia. A pesquisadora realizou visita domiciliar no 5º e 10º dia para a coleta de dados confirmando uso das terapias e escala dos sintomas, exame clínico da mucosa oral e registro fotográfico para análise da estomatologista. Para o embasamento teórico dos efeitos do gengibre para o manejo da náusea e êmese foi realizada uma revisão integrativa. **Resultados:** Nos pacientes com câncer de mama houve redução da náusea em duas ocorrências no terceiro ciclo em relação ao grupo controle. O vômito teve redução de três ocorrências no primeiro e no segundo ciclos; um caso no terceiro ciclo e três no quarto ciclo. Nos pacientes com câncer de pulmão houve diminuição da náusea em quatro ocorrências no primeiro e segundo ciclos; dois casos no terceiro ciclo e três ocorrências no quarto ciclo. Para esses pacientes não houve diferença da ocorrência do vômito entre o grupo experimental e o controle. Não houve diferença significativa na incidência de mucosite em ambos os grupos. **Discussão:** Os benefícios do gengibre foram observados no manejo do vômito em pacientes com câncer de mama, enquanto no câncer de pulmão ele foi mais eficaz no controle da náusea. A incidência de mucosite foi baixa sendo mais comum o aparecimento de candidíase e aftas localizadas, ambas relacionadas à imunossupressão. Os resultados do manejo dos efeitos adversos gastrointestinais e orais não foram estatisticamente significativos, mas ressalta-se que as manifestações clínicas foram toleráveis e não se agravaram entre os ciclos. **Conclusão:** Neste estudo não foi possível demonstrar diferença estatística entre os grupos sobre os efeitos do chá de gengibre e da crioterapia com infusão de camomila, porém pode-se considerar que essas terapias não trouxeram malefícios e atenuaram os sintomas de náusea, vômito e

mucosite oral. Além disso, possui baixo custo e é de fácil acesso. Na literatura observaram-se os benefícios do gengibre encapsulado para o manejo da náusea e êmese tanto nas etapas agudas quanto tardias na especificação de 1grama por dia no período mínimo de três dias.

Palavras-chave: Câncer, Quimioterapia, Gengibre, Camomila, Plantas Medicinais, Chá Medicinal, Crioterapia.

ABSTRACT

Borges DO, Popim RC. Randomized clinical trial: effect of complementary therapy on the management of gastrointestinal toxicity in cancer patients. Thesis (Master's) - Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

Abstract: The presence of nausea, vomiting and mucositis are frequent reports in patients with cancer in chemotherapy. The present study aimed to the use of ginger and chamomile in the management of emesis and mucositis in patients with breast and lung cancer in chemotherapy. **Method:** This was a randomized clinical trial in which 73 patients were included, 48 of which had breast cancer and 25 of them with lung cancer, of which 24 and 11, respectively, constituted the control group. The control group received conventional guidelines from the institution and the experimental group received ginger tea on the day of application of antineoplastic (D0) in the specification of 1 gram / 150 ml of water and the fractionated tuber for preparation and consumption on the subsequent three days, 2 times a day. Chamomile tea was delivered at home by the researcher in the specification of 8 mg of chamomile flower / 500 ml of water to prepare the ice and its consumption from the 5th day to the 10 day, 3 times a day. The researcher carried out a home visit on the 5th and 10th day to collect data confirming the use of therapies and symptom scale, clinical examination of oral mucosa and photographic record for the analysis of the stomatologist. For the theoretical basis of the effects of ginger for the management of nausea and emesis, an integrative review was performed. **Results:** In patients with breast cancer there was reduction of nausea in two occurrences in the third cycle in relation to the control group. Vomiting had a reduction of three occurrences in the first and second cycles; one case in the third cycle and three cases in the fourth cycle. In lung cancer patients there was a decrease in nausea in four occurrences in the first and second cycles; two cases in the third cycle and three occurrences in the fourth cycle. For these patients there was no difference in the occurrence of vomiting between the experimental group and the control group. There was no significant difference in the incidence of mucositis in both groups. **Discussion:** The benefits of ginger were observed in the management of vomiting in patients with breast cancer, while in lung cancer it was more effective in controlling nausea. The incidence of mucositis was low, with more frequent onset of candidiasis and localized canker sores, both related to immunosuppression. The results of the management of gastrointestinal and oral adverse effects were not statistically significant, but it was emphasized that the clinical manifestations were tolerable and did not worsen between cycles. **Conclusion:** In this study, it was not possible to demonstrate statistically significant difference between the groups on the effects of ginger tea and cryotherapy with chamomile infusion, but it can be considered that these therapies did not bring harm and

attenuated the symptoms of nausea, vomiting and oral mucositis. In addition, it is inexpensive and easy to access. In the literature the benefits of encapsulated ginger for the management of nausea and emesis were observed in both the acute and late stages in the specification of 1gram per day for at least three days.

Key words: Cancer, Chemotherapy, Ginger, Chamomile, Medicinal Plants, Medicinal Tea, Cryotherapy.

Lista de tabelas

Tabela 1- Classificação do grau (0 à 5) da mucosite conforme a Organização Mundial da Saúde, a National Cancer Institute e a Radiation Therapy Oncology Group-----	26
Tabela 1- Características dos estudos clínicos selecionados de acordo com a referência, ano/país, delineamento/ número de pacientes, intervenções e desfechos. São Paulo, 2019.-----	44
Tabela 1- Continuação das características dos estudos clínicos selecionados de acordo com a referência, ano/país, delineamento/ número de pacientes, intervenções e desfechos. São Paulo, 2019-----	45
Tabela 1- Continuação das características dos estudos clínicos selecionados de acordo com a referência, ano/país, delineamento/ número de pacientes, intervenções e desfechos. São Paulo, 2019-----	46
Tabela 1- Continuação das características dos estudos clínicos selecionados de acordo com a referência, ano/país, delineamento/ número de pacientes, intervenções e desfechos. São Paulo, 2019-----	47
Tabela 1- Características dos pacientes selecionados, conforme os critérios de inclusão, do setor de quimioterapia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP (2018)-----	69
Tabela 2- Relação de medicamentos utilizados pelos pacientes que atenderam ao critério de inclusão do setor de quimioterapia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP (2018)-----	70
Tabela 3- Incidência e grau da náusea e vômito nos casos de câncer de mama conforme o ciclo quimioterápico, verificadas em visitas domiciliares feitas no 5º e 10º dia, Botucatu-SP (2018)-----	71
Tabela 3.1- Incidência e grau da náusea e vômito nos casos de câncer de pulmão, conforme o ciclo quimioterápico, verificadas em visitas domiciliares feitas no 5º e 10º dia, Botucatu-SP (2018)-----	72
Tabela 4- Incidência e grau da mucosite em pacientes com câncer de mama de acordo com o ciclo quimioterápico, verificadas em visitas domiciliares feitas no 5º e 10º dia, Botucatu-SP (2018)-----	73
Tabela 4.1- Incidência e grau da mucosite em pacientes com câncer de pulmão de acordo com o ciclo quimioterápico, verificadas em visitas domiciliares feitas no 5º e 10º dia, Botucatu-SP (2018)-----	74

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

Lista de abreviaturas e siglas

INCA	Instituto Nacional do Câncer
5HT	5-hidroxitriptamina
5-HT3	5 antagonistas do receptor de hidroxriptamina-3
CTZ	Quimiorreceptor da Zona de Disparo
NK1-RAs	Receptor antagonista neuroquinina-1
NK1	Antagonistas da neurocinina 1
TNF- α	Citocinas pró-inflamatória
IL-1 β	Citocinas pró-inflamatória
IL-6	Citocinas pró-inflamatória
COX-2	Citocinas pró-inflamatória
NF-kB	Fator nuclear kB
OMS	Organização Mundial da Saúde
NCI	National Cancer Institute
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
IL-1B	Interleucina 1
TNF-a	Fator de necrose tumoral
SAE	Sistematização da Assistência de Enfermagem
COFEN	Conselho Federal de Enfermagem
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
PRISMA	Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
MeSH	Medical Subject Headings
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
Pubmed	Health's National Library of Medicine
gr	Grama
WHO	World Health Organization
REBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
HC-FMB Paulista	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu- Universidade Estadual
UNACON	Unidade de Assistência de Alta Complexidade
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
D0	Dia da aplicação do quimioterápico
D3	3º dia após aplicação do quimioterápico
QT	Quimioterapia
SAS	Windows
5-FU	5-fluorouracil

SUMÁRIO

1 Introdução-----	20
2 Referências-----	28
3 Capítulo 1-----	37
4 Capítulo 2-----	57
5 Conclusão-----	88
6 Anexo 1 (aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa) -----	90
7 Anexo 2 (panfleto educativo oferecido aos pacientes do setor de quimioterapia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, 2018) -----	93
7 Apêndice 1 (Cronograma de execução) -----	94
8 Apêndice 2 (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) -----	95
9 Apêndice 3 (questionário)-----	97

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

O câncer compreende mais de 100 patologias que apresentam, como característica principal, o desenvolvimento desorganizado de células que sofreram mutações genéticas, as quais se difundem em tecidos e órgãos. Com isso, quando as células se segmentam de forma rápida, tornam-se muito agressivas e irrefreáveis, instaurando tumores que podem se propagar para distintas áreas do organismo¹.

De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA)², foram estimados 600 mil novos casos da doença por ano para 2018-2019, dos quais aproximadamente 170 mil novos caso de câncer de pele não melanoma e 430 mil dos demais tipos de câncer.

O câncer de mama é o que apresenta a maior incidência no sexo feminino em todos os países³. Contudo, ocorre também em homens com uma estimativa menor (cerca de 1% do total de casos da patologia). No Brasil, ele corresponde a aproximadamente 29% dos casos novos por ano, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma⁴. Essa alta incidência está relacionada com o aumento da acessibilidade da sociedade às técnicas de detecção precoce, que possibilitam o diagnóstico da doença. Esse valor aumentou aproximadamente 30% entre as décadas de 1980 e 1990, especialmente com o desenvolvimento tecnológico dos procedimentos de diagnóstico por imagem⁵.

A estimativa do INCA² para o biênio 2018-2019, em relação à neoplasia de mama, é de 59.700 mil casos novos por ano.

Os principais fatores de risco relacionados ao câncer de mama são: idade, causas ambientais e comportamentais (sobrepeso e obesidade posterior à menopausa, sedentarismo, ingestão de bebida alcoólica, exposição constante à radiação ionizante), histórico reprodutivo e hormonal (menarca antes dos 12 anos, não ter filhos, primeira gravidez depois dos 30 anos, menopausa posterior aos 55 anos, utilização de contraceptivos hormonais e realização de reposição hormonal pós-menopausa, especialmente por um período superior a cinco anos), características genéticas e hereditárias⁴.

Outro câncer que merece atenção é a de pulmão, o qual é a principal causa de óbito por câncer em adultos, pois, na maioria das vezes, é assintomática em sua fase inicial e diagnosticada somente em sua fase avançada⁶. De acordo com o INCA² estão previstos para o biênio 2018-2019 aproximadamente 18.740 novos casos de câncer de pulmão no sexo masculino e 12.530 no feminino, com risco estimado de 18,16 casos novos por cada 100 mil homens. Trata-se do segundo tipo de câncer mais frequente no sexo masculino e feminino no Brasil, à exceção do câncer de pele não melanoma².

A incidência de óbitos por câncer de pulmão no mundo deverá aumentar em até três milhões até 2035⁶. Aproximadamente 70% dos diagnósticos ocorrem quando o tumor já está localmente desenvolvido ou já ocorreu a progressão tumoral para outros sítios, por isso trata-se do tipo de câncer com maior número de óbitos⁷.

O tratamento quimioterápico destrói células cancerosas, mas por ser inespecífico no que se refere às células-alvo, podem-se acometer células normais, especialmente aquelas que possuem maior atividade de proliferação celular, ocasionando efeitos adversos⁸. Com isso, a quimioterapia interfere na saúde corporal e psicológica, além de causar impacto na qualidade de vida. Embora essa terapêutica tenha progredido, os efeitos adversos continuam tendo uma alta incidência, dentre os quais os mais frequentes são náusea, vômito, diarreia, constipação, fadiga e mucosite. Dessa forma, para o manejo dessas manifestações, os pacientes devem desempenhar hábitos de autocuidado no domicílio, incluindo até mesmo uma autoanálise e triagem dos efeitos adversos, adesão ao tratamento e alterações nutricionais e grau de atividades⁹.

As ações dos quimioterápicos estão relacionadas ao tempo da exposição e à quantidade plasmática do medicamento. Conforme o tecido e o tipo de antineoplásico usado, a toxicidade pode ser diferente e pode se dividir em dois tipos: não hematológicas (gastrointestinais, pulmonares, cardíaca, hepática, neuronais, renais, vesicais, mudanças na pele, alterações reprodutivas, modificações metabólicas, alergias e fadiga) e hematológicas (leucopenia, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril)¹⁰⁻¹².

Os antineoplásicos mais frequentemente utilizados no tratamento do câncer de mama são: Ciclofosfamida, Taxotere, Fluorouracila, Adriblastina, Metotrexato, Doxorubicina ou Epirubicina e taxanos (paclitaxel e docetaxel), capecitabina, gencitabina, metotrexato, 5-fluorouracila, vinorelbina, vimblastina, mitomicina, etoposido, ciclofosfamida, cisplatina, irinotecano, ixabepolina, eribulina, nabpaclitaxel e doxorubicina lipossomal^{13, 14, 15}.

No câncer de pulmão, o tumor de células não pequenas é o mais comum e os quimioterápicos mais empregados são a combinação das drogas provenientes da platina (cisplatina ou carboplatina) e o etoposídeo, além da ciclofosfamida, doxorubicina e etoposido; ciclofosfamida, etoposídeo e vincristina; cisplatina e topotecano; cisplatina e irinotecano; ifosfamida, cisplatina e etoposido; carboplatina e paclitaxel; carboplatina e gemcitabina¹⁶⁻¹⁹. Nos casos de tumor de células pequenas é indicado o uso de cisplatina, carboplatina, etoposido, mitomicina C, vimblastina, vinorelbina, gemcitabina, docetaxel, paclitaxel, pemetrexede, erlotinibe, gefitinibe, bevacizumabe e cetuximabe, de forma individualizada ou em combinações²⁰.

O progresso tecnológico proporcionou um avanço dos meios diagnósticos e das terapêuticas que resultaram no controle de várias patologias e, conseqüentemente, na elevação da

expectativa de vida. O uso desses avanços, juntamente com a melhoria socioeconômica, favoreceu a minimização da mortalidade por patologias consideradas controláveis, como o câncer. Entretanto, a utilização desse progresso, da mesma forma que estende a vida da população, pode elevar o sofrimento, devido aos potenciais efeitos adversos²¹.

Os compostos naturais, inclusive os extratos brutos, possuem elementos bioativos e inalterados decorrentes de ervas, assim como fórmulas herbais, e apresentam evidências de prevenção e tratamento do câncer^{22, 24}. Há ensaios clínicos e pré-clínicos que demonstram que determinados compostos naturais podem diminuir a mucosite oral associada ao tratamento quimioterápico e radioterapia, toxicidade gastrointestinal, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, danos ao sistema hematopoiético, cardiotoxicidade e neurotoxicidade. Complementos nutricionais naturais que possuam, por exemplo, extrato de gengibre, de semente de uva e curcumina, auxiliam na melhora de doenças graves e contribuem para o manejo dos efeitos adversos relacionados à quimioterapia e radioterapia. Fitoterápicos possuem capacidade para recuperar a saúde digestiva²²⁻²⁴.

A náusea e a êmese compreendem sintomas da toxicidade gastrointestinal e são frequentes no tratamento quimioterápico, acometendo cerca de 50% dos pacientes²⁵. Além disso, o aumento da compressão intracraniana, alterações metabólicas (aumento do cálcio, perda de sódio, acúmulo de ureia no sangue, desidratação, bloqueio e úlceras gastroduodenais) também colaboram para o aparecimento desses sintomas gastrointestinais²⁶.

A náusea e êmese são motivadas por elementos periféricos e centrais. A serotonina é elaborada por meio das células enterocromafins, que se encontram no nervo entérico do sistema nervoso, o qual compreende 80% dessa substância do corpo. O estresse intestinal ou prejuízo ao neoplasma resulta na disponibilização de 5HT, que aciona os receptores 5HT3 e CTZ e, como consequência, há a êmese^{27, 28}.

Entretanto, o percurso central é estimulado pela substância P, a qual está excessivamente alocada na CTZ e incentiva os receptores de neuroquinina-1 da mesma forma que a fibra nervosa aferente vagal do sistema gastrointestinal. Receptores como o canabinoid-1, dopamina 2 e 3, histamina 1, muscarínico 3 e 5, além do ácido beta-aminobutírico, são todos afetados pela êmese causada pelos quimioterápicos, resultando na diversidade de medicamentos com ações diferentes²⁹.

O vômito pode ocorrer de forma aguda (até o período de 24 horas após administração do antineoplásico), tardia (entre 24 e 120 horas após a aplicação do quimioterápico, com ação intensa entre as 48 e 72 horas), antecipatória (previamente à realização da quimioterapia e durante,

relacionando-se aos sentidos e seus estímulos) e refratária (efeitos agudos e tardios estão presentes em cada ciclo com piora do quadro clínico) ³⁰.

Os quimioterápicos, por meio de sua ação inespecífica, podem causar toxicidade, afetando células enterocromafins do intestino delgado que disponibilizam serotonina, com consequente incentivo das fibras aferentes, alcançando os receptores 5-HT₃ localizados no centro responsável pela êmese a partir do núcleo do trato solitário^{31,32}. A etapa aguda é incentivada especialmente pela serotonina; entretanto, a tardia é estimulada pela dopamina, histamina, mediadores de inflamação (prostaglandina e substância P). O bloqueio hemato-encefálico se encontra próximo à zona de gatilho quimiorreceptora (CTZ) e, com isso, possibilita que impulsos químicos ajam especificamente no centro do vômito³³. Além disso, os radicais livres provocados pelos quimioterápicos também possuem ação importante na causa da êmese³⁴.

Dessa forma, atualmente para o manejo da náusea e do vômito associados à terapia quimioterápica são utilizados antieméticos tais como o 5-antagonistas do receptor de hidroxotriptamina-3 (5-HT₃), receptor antagonista neuroquinina-1 (NK1-RAs) e dexametasona, os quais possibilitaram a diminuição da incidência da êmese³⁵. Todavia, uma quantidade significativa de pacientes ainda apresentam náuseas induzidas pelo quimioterápico. Cerca de 36-62% dos pacientes apresentam náuseas no período tardio (24 horas após a administração do quimioterápico), independentemente da utilização de uma terapêutica antiemética prescrita (aprepitant, palonosetron, dexametasona) ³⁶.

Outra forma de auxiliar no controle de náusea e vômitos é o consumo de sucos ou picolés de frutas cítricas³⁷. Evitar o consumo de refeições gordurosas, quentes e condimentadas, além de manter uma dieta de pequenas quantidades e menor período de tempo entre os alimentos também contribui para um efeito antiemético^{38, 39}.

A náusea e o vômito causados pelo tratamento influenciam a situação nutricional e a rotina do paciente, com consequente diminuição da qualidade de vida. Como a náusea está relacionada ao vômito, é importante estimular o seu controle através de medidas medicamentosas, assim como por meios complementares, como as orientações nutricionais⁴⁰.

A mucosite gastrointestinal está relacionada ao antineoplásico utilizado, à quantidade de quimioterápico, à combinação de quimioterápicos, ao local e tempo de administração, assim como à frequência dos ciclos⁴¹.

Para prevenção e tratamento dos sintomas da toxicidade gastrointestinal, entre eles náuseas, vômitos, algia de estômago, diarreias, gases e úlcera gástrica, uma especiaria muito utilizada é o rizoma do gengibre⁴². Além disso, ela possui efeito antimicrobiano, anti-inflamatório, antifebril, diurético, antioxidante, protetor do fígado, controlador da glicose e colesterol,

expectorante, antiespasmódico e terapêutico em alterações reumáticas^{43, 44}. Além disso, possui potencial quimiopreventivo para as mutações genéticas das células da pele, cavidade oral, trato gastrointestinal, pulmão, fígado, bexiga e pâncreas⁴⁵.

O rizoma de gengibre tem, em sua composição, componentes bioativos, os quais compreendem: gingeróis, *shogaols*, zingibereno, zingerona e paradol. Todos esses elementos podem incentivar excreções bucais e gástricas, auxiliam na mobilidade gastrointestinal, comunicam-se com os receptores 5HT3 e NK1, que estão relacionadas com a resposta a náuseas e vômitos induzidas por quimioterápicos, além de atuarem sobre os radicais livres⁴⁶. Podem ocorrer reações adversas, como pirose e inflamação na pele. Vale ressaltar que o começo do sintoma de queimação pode ser confundido com a continuidade da náusea⁴⁷.

O componente 6-shogaol do gengibre demonstrou ter uma elevada ação antioxidante e anti-inflamatória e isso se deve ao fato de ele possuir a presença de cetona α e β -insaturada. Além disso, o tamanho da cadeia de carbono possui uma ação relevante na formação de 10-gingerol, que se destaca na família desse elemento⁴⁸.

O consumo do sumo do rizoma do gengibre pode ser aplicado para controle dos efeitos adversos gastrointestinais da quimioterapia. Isso se deve também à presença de diarileptanoides, que são compostos apolares com propriedade antiemética⁴⁹. A utilização apropriada dessa terapêutica tem atuação similar à de um tratamento farmacêutico com o uso do metoclopramida⁵⁰.

Ensaios clínicos demonstraram que, quando o 6-gingerol é aceito, tende a favorecer o índice de resposta na náusea, vômito e apetite, assim como na qualidade de vida nos casos de pacientes com câncer que realizaram cirurgia de excisão do tumor primário e, na quimioterapia adjuvante altamente emetogênica, apresentou ação moderada^{22, 51}. Também se evidenciou que a terapia complementar com gengibre pode diminuir consideravelmente a intensidade da náusea associada ao tratamento quimioterápico em pacientes adultos com câncer^{22, 47}. Além disso, os seus componentes 6-gingerol e 6-shogaol são referidos no alívio da mucosite ulcerativa oral relacionada ao 5-fluorouracil e algia pela normalização dos canais de Na^+ ⁵².

A mucosite oral trata-se de uma alteração inflamatória definida pela coloração avermelhada e/ou presença de úlcera na mucosa da cavidade bucal. Ela ocorre em cerca de 30-76% dos pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico e se aproxima de 100% no tratamento radioterápico do tumor de cabeça e pescoço⁵³⁻⁵⁵. Alterações advindas da mucosite podem diminuir a prática do cuidado bucal e, concomitantes à imunossupressão induzida pelo tratamento do câncer, podem elevar a susceptibilidade ao desenvolvimento da candidíase oral, infecção e sepse⁵⁶.

SONIS (2004)^{57, 58} identificou as cinco fases biológicas da mucosite: iniciação, geração de mensagens, amplificação do sinal, ulceração e cicatrização. A formação de intermediários ativos

de oxigênio e a ativação de fatores de transcrição são manifestações relevantes da fase de iniciação⁵⁹⁻⁶¹. A segunda fase trata-se da regulação da expressão das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6 e COX-2 realizada pelo fator nuclear kB (NF-kB)⁶⁰⁻⁶². A terceira fase se compõe em ciclos de realimentação com consequente aumento do dano tecidual e começo da etapa ulcerativa, sobretudo responsável pelos sintomas mais relevantes da mucosite oral⁶². Por fim, a fase de cicatrização introduz os sinais da matriz extracelular e a mucosa bucal retorna ao seu estado de normalidade^{56, 62}.

A mucosite oral resulta em incômodo, algia, alteração na capacidade de mastigação e de se comunicar, além de facilitar o aparecimento de infecções devido à imunossupressão causada pelo tratamento.

A alteração da mucosa oral pode ocasionar o aumento do período de internação do paciente e necessidade de atenção diferenciada (administração endovenosa de barbitúricos, antibióticos de amplo espectro ou antifúngico, alimentação parenteral), com consequente aumento do gasto financeiro^{63, 64}.

A mucosite está relacionada, geralmente, aos seguintes antineoplásicos: Metotrexato, 5-fluorouracil, Bleomicina, Doxorubicina, Cisplatina, Vinblastina e Vincristina, os quais causam toxicidade de parte de seus antimetabólicos e elementos sintéticos (hidroxiureia e hidrocloreto de procarbazona), o que resulta na alteração glandular, na inflamação da mucosa e transformações no colágeno^{65, 66}.

A inflamação da mucosa tem causas diversas e sua incidência está entre 40 e 76% dos pacientes submetidos à terapêutica quimioterápica⁶⁷.

Na literatura têm-se várias graduações para identificação do grau da mucosite, mas as que se destacam são a da Organização Mundial da Saúde (OMS), a do National Cancer Institute (NCI) e a do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)⁶⁸. A classificação ocorre conforme a tabela 1.

Tabela 1- Classificação do grau (0 a 5) da mucosite, conforme a OMS, NCI e RTOG⁶⁹.

Grau de Mucosite	0	1	2	3	4	5
OMS	Ausência de sintomas.	Inflamação, eritema.	Vermelhidão da mucosa e pústula.	Ulceração que impossibilita a alimentação.	Ulceração que necessita de suporte nutricional.	----
NCI	Ausência de sintomas.	Úlceras indolores, eritema, algia leve sem presença de lesões.	Vermelhidão da mucosa dolorosa, edema ou pústulas; as refeições são praticáveis.	Vermelhidão dolorosa; inchaço, ou feridas que precisam de hidratação.	Ulceração séria com apoio nutricional por via parenteral ou enteral ou intubação preventiva.	Óbito devido à toxicidade.
RTOG	Ausência de sintomas.	Ligeira inflamação, algia passageira, não precisando de medicamento.	Mucosite desproporcional, possibilidade de presença de pústula e sangue, algia média necessitando de medicamento.	Ferida convergente, inflamação fibrinosa; forte algia, a qual necessita de narcótico.	Ulceração, sangramento e morte tecidual.	----

Para seu controle é importante manter a higiene oral a fim de controlar a flora bacteriana e algia causados pela mucosite. Além disso, existem indícios de que a propriedade da camomila tem uma alta ação de combate a bactérias gram-positivas e negativas⁶⁹.

A camomila é um fitoterápico muito utilizado na medicina tradicional devido ao seu efeito antioxidante, antimicrobiano e anti-inflamatório. Por isso tem sido visto como opção para o manejo da mucosite oral associada ao tratamento com 5-fluorouracil e estomatite aftosa recorrente^{21, 69, 70}.

Em sua composição, há elementos fenólicos (flavonoides, aspergenina, quercetina, patuletina e seus glicosídeos) e os constituintes fundamentais do óleo essencial retirado das flores (alfa-bisabol dos terpenoides e seus óxidos e azulenos, abrangendo o camazuleno)^{71, 72}. Sua propriedade anti-inflamatória é devida à sua ação de diminuição de níveis de IL-1B e TNF- α ⁷³.

O uso da crioterapia é recomendado para prevenção da mucosite oral nos pacientes em tratamento com 5-fluorouracil⁶¹. Há um manuscrito de revisão Cochrane que observou a ação da crioterapia oral na diminuição da mucosite oral de todos os graus em adultos que estavam fazendo uso do 5-fluorouracil para tumores sólidos. Porém, a crioterapia não necessariamente auxilia no processo inflamatório da mucosa oral consequente dos quimioterápicos. Há evidências sobre a patobiologia da mucosite oral que observaram a presença de ciclooxygenase-1 e ciclooxygenase-2 na mucosa oral de pacientes em quimioterapia^{62, 74, 75}. Um estudo pré-clínico desenvolvido in vitro demonstrou um efeito anti-inflamatório da camomila no qual ela impedia a ciclooxygenase-2⁷⁶. Em outros dois ensaios clínicos em que se avaliou o extrato de camomila na mucosite oral não foi detectada toxicidade⁷⁷⁻⁷⁹. Com isso, a complementação da camomila à crioterapia pode atuar de forma conjunta com seus efeitos distintos⁷⁹.

Segundo um estudo realizado por Reis et. al. (2016) ⁷⁹, foram avaliados dois grupos de pacientes (um em uso da crioterapia e o outro em uso do chá, ambos à base de camomila) com carcinoma gástrico ou colorretal em tratamento com 5-fluorouracilo e leucovorin. Os participantes realizaram de quatro a seis ciclos do antineoplásico, compreendendo cinco dias corridos de administração do quimioterápico, com um período posterior de 21 dias de repouso, sendo que a intervenção foi desenvolvida nos cinco primeiros dias da terapia. Com isso, observou-se um índice de mucosite oral inferior nos casos em que foi utilizada a crioterapia com adição da camomila em relação aos que utilizaram somente água. Além disso, os participantes incluídos no grupo com utilização da camomila tiveram menor incidência de algia oral e não apresentaram ulcerações.

Há evidências de que os enfermeiros oncológicos possuem condição estratégica para analisar os efeitos adversos que ocorrem nos pacientes e detectar quais terapias complementares podem auxiliar no manejo das manifestações e sofrimento induzido pelo tratamento e pelo câncer⁸⁰,
⁸¹.

Neste contexto, destaca-se a importância do reconhecimento, por parte do enfermeiro, das reações adversas por meio de uma avaliação integral para que, com isso, seja oferecida uma assistência que contribua para um melhor prognóstico do paciente. Assim, é importante que o paciente seja informado e estimulado a se envolver nas escolhas de ações de seu próprio cuidado com o intuito de diminuir as dificuldades do tratamento a partir de rotinas saudáveis durante a terapêutica⁸².

Para isso, por meio da Sistematização da Assistência de Enfermagem (SAE), a equipe de Enfermagem organiza sua atuação, com o intuito de oferecer um cuidado de qualidade conforme as necessidades de cada paciente com a utilização do processo de enfermagem, compreendendo as seguintes fases: o histórico, diagnóstico, planejamento, aplicação e evolução⁸³. Dessa forma, o profissional tem a possibilidade de aplicar o conhecimento clínico, fazer uma avaliação para o reconhecimento de adversidades e contribuir no tratamento conforme as necessidades reais dos pacientes⁸⁴. Assim, o paciente pode ser mais bem orientado e ter um tratamento de qualidade em relação às ações preventivas a partir do reconhecimento antecipado das reações adversas do tratamento com o intuito de prevenir e controlá-los⁸⁵.

A resolução COFEN 210/98⁸⁶ trata dos requisitos legais da assistência de enfermagem ao paciente em tratamento quimioterápico por meio da regulamentação da atuação do profissional, garantia de qualidade e humanização do serviço e padronização da consulta do enfermeiro, possibilitando, assim, um cuidado integral baseado na legislação vigente.

Em síntese, a maioria dos quimioterápicos para o tratamento do câncer de mama e pulmão possui um potencial moderado a alto de toxicidade gastrointestinal com ocorrência

significativa das manifestações adversas mesmo com o tratamento farmacológico, além disso, as evidências à respeito das terapias complementares são diversificadas necessitando de mais estudos para convergência dos resultados clínicos. Assim, esta pesquisa se propôs a aprofundar o conhecimento acerca do manejo dos efeitos adversos induzidos pela quimioterapia por meio de orientações e condutas complementares com a proposta da utilização do chá de gengibre e crioterapia com infusão de camomila para a minimização da incidência e grau da náusea/êmetese e mucosite oral, respectivamente, em pacientes com câncer de mama ou pulmão submetidos ao tratamento quimioterápico.

REFERÊNCIAS

- 1 Brasil. Instituto Nacional do Câncer. O que é câncer? [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2018 [citado 10 Dez 2018]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>
- 2 Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2018. Incidência do câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2018 [citado 10 Dez 2018]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
- 3 Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):524-48. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688.
- 4 Brasil. Instituto Nacional do Câncer. Tipos de câncer [Internet]. Brasília: INCA; 2018 [citado 10 Dez 2018]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>
- 5 Oku SMM. Identificação de subtipos moleculares baseada no perfil imunoistoquímico de carcinomas mamários triplo-negativos em mulheres com idade até 45 anos e sua distribuição nas diferentes regiões geográficas do Brasil [tese] [Internet]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016 [citado 10 Dez 2018]. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-23082016.../SergioMitsuoMasiliOku.pdf
- 6 Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med.* 2016;4(8):150. doi: 10.21037/atm.2016.03.11.
- 7 Molina JR, Adjei AA, Jett JR. Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer. *Chest.* 2006;130(4):1211-9.
- 8 Pierce A, Haas M, Viney R, Pearson SA, Haywood P. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: a prospective cohort study. *Plos One* [Internet]. 2017

- [citado 10 Dez 2018]; 12(10): e0184360. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634543/>
- 9 Traeger L, Mcdonell TM, Mccarty CE, Greer JA, El-Jawahri A, Temel JS, et al. Nursing intervention to enhance outpatient chemotherapy symptom management: patient-reported outcomes of a randomized controlled trial. *Cancer* [Internet]. 2015 [citado 10 Dez 2018];121(21):3905-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194461> doi: 10.1002/cncr.29585.
- 10 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2005 [citado 15 Jun 2016];365(9472):1687-717. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbgo/v28n3/30847.pdf>
- 11 Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2- year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [citado 15 Jun 2016];23(31):8025-32. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbgo/v28n3/30847.pdf>
- 12 Ikemori EHA, Oliveira T, Serralheiro IFD, Shibuya E. *Nutrição em oncologia*. 1a ed. São Paulo: Marina e Tecmedd; 2003.
- 13 American Cancer Society. *Cancer facts and figures 2018* [Internet]. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2018 [citado 15 Jun 2018]. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>
- 14 PDQ Screening and Prevention Editorial Board. *Breast Cancer Prevention (PDQ®)* [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; 2018 [citado 15 Jun 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65884/>
- 15 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia* [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [citado 15 Jun 2018]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/livro-pcdt-oncologia-2014.pdf>
- 16 Amarasena IU, Chatterjee S, Walters JA, Wood-baker R, Fong K. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8):CD006849.
- 17 Lee SM, James LE, Qian W, Spiro S, Eisen T, Gower NH, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax*. 2009;64(1):75-80.

- 18 Jong WK, Groen HJ, Koolen MG, Biesma B, Willems LN, Kwa HB, et al. Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide compared with carboplatin and paclitaxel in patients with extensive disease smallcell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2007;43(16):2345-50.
- 19 Lima JP, Santos LV, Sasse EC, Lima CS, Sasse AD. Camptothecins compared with etoposide in combination with platinum analog in extensive stage small cell lung cancer: systematic review with meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5(12):1986-93.
- 20 Younes RN, Pereira JR, Fares AL, Gross JL. Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(6):686-91.
- 21 Santos HS, Cruz WMS. A terapia nutricional com vitaminas antioxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. *Rev Bras Cancerol [Internet]*. 2001 [citado 15 Jun 2018];47(3):303-8. Disponível em: http://homeopatia.yolasite.com/resources/PLANTAS_MEDICINAIS/terapia%20nutricional.pdf
- 22 Zhang QY, Wang FX, Jia KK, Kong LD. Natural product interventions for chemotherapy and radiotherapy-induced side effects. *Front Pharmacol*. 2018;9:1253. doi: 10.3389/fphar.2018.01253.
- 23 Sanders K, Moran Z, Shi Z, Paul R, Greenlee H. Natural products for cancer prevention: clinical update 2016. *Semin Oncol Nurs*. 2016;32(3):215-40. doi: 10.1016/j.soncn.2016.06.001.
- 24 Peterson CT, Sharma V, Uchitel S, Denniston K, Chopra D, Mills PJ, et al. Potencial prebiótico de fitoterápicos utilizados na saúde e doença digestiva . *J Altern Complement Med*. 2018;24:656-65. doi: 10.1089/acm.2017.0422.
- 25 Fernández-Ortega PP, Caloto MT, Chirveches EE, Marquilles RR, Francisco JS, Quesad AA . Chemotherapy – induced nausea and vomiting in clinical practice: impacto on patients’ quality of life. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3141-8.
- 26 Berger AM, Clark-snow RA. Nausea and vomiting. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Raven; 1997. p. 2705-12.
- 27 Pasricha PJ. Treatment of disorders of bowel motility and water flux; antiemetics; agents used in biliary and pancreatic diseases. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 983-1008.
- 28 Pisters KM, Kris MG. Treatment-related nausea and vomiting. In: Berger A, Portenoy RK, Weissman DE, editors. *Principles and practice of supportive oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Raven; 1998. p. 165-99.

- 29 Haniadka R, Popouri S, Palatty PL, Arora R, Baliga MS. Medicinal plants as antiemetics in the treatment of cancer: a review. *Integr Cancer Ther* [Internet]. 2012 [citado 15 Jun 2018];11(1):18-28. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1534735411413266>
- 30 Francisco MFR. Abordagem não farmacológica no controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. *Onco News*. 2008;2(6):12-6.
- 31 Grunberg SM, Dugan M, Muss H, Wood M, Burdette-Radoux S, Weisberg T, et al. Effectiveness of a single-day three-drug regimen of dexamethasone, palonosetron, and aprepitant for the prevention of acute and delayed nausea and vomiting caused by moderately emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2009;17(5):589-94.
- 32 Niesler B, Kapeller J, Hammer C, Rappold G. Serotonin type 3 receptor genes: HTR3A, B, C, D, E. *Pharmacogenomics*. 2008;9(5):501-4.
- 33 Rubenstein EB, Slusher BS, Rojas C, Navari RM. New approaches to chemotherapy-induced nausea and vomiting: from neuropharmacology to clinical investigations. *Cancer J*. 2006;12(5):341-7.
- 34 Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2482-94.
- 35 Meyer-hamme G, Beckmann K, Radtke J, Efferth T, Greten HJ, Rostock M, et al. A survey of chinese medicinal herbal treatment for chemotherapy-induced oral mucositis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:284959.
- 36 Lee J, Oh H. Ginger as an antiemetic modality for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2013;40(2):163-70.
- 37 Bonassa EMA. *Enfermagem em terapêutica oncológica*. São Paulo: Atheneu; 2000.
- 38 Fonseca SM, Machado RCL, Paiva DRS, Almeida EPM, Massunaga VM, Rotea JRW, et al. *Manual de quimioterapia antineoplásica*. Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso; 2000.
- 39 Adamietz IA, Rahn R, Böttcher HD, Schäfer V, Reimer K, Fleischer W. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Support Care Cancer*. 1998;6(4):373-7.
- 40 Gridelli C, Haiderali AM, Russo MW, Blackburn LM, Lycopoulos K. Casopitant improves the quality of life in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010;18(11):1437-44.
- 41 Pirri C, Bayliss E, Trotter J, Olver IN, Katris P, Drummond P, et al. Nausea still the poor relation in antiemetic therapy? The impact on cancer patients' quality of life and psychological adjustment of nausea, vomiting and appetite loss, individually and concurrently as part of a symptom cluster. *Support Care Cancer*. 2012;21(3):735-48.

- 42 Prakash UN, Srinivasan K. Gastrointestinal portective effect of dietary spices during ethanol-induced oxidant stress in experimental rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2010;35(2):134-41.
- 43 Baliga MS, Haniadka R, Pereira MM, D'Souza JJ, Pallaty PL, Bhat HP, et.al. Update on the chemopreventive effects of ginger and its phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(6):499-523.
- 44 Palatty PL, Haniadka R, Valder B, Arora R, Baliga MS. Ginger in the prevention of nausea and vomiting: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2013;53(7):659-69.
- 45 Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets o dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol*. 2006;71(10):1397-421.
- 46 Marx W, Mccarthy AL, Ried K, Vitetta L, McKavanagh D, Thomson D, et al. Can ginger ameliorate chemotherapy-induced nausea? Protocol of a randomized double blind, placebo-controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:134. doi: 10.1186/1472-6882-14-134.
- 47 Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer*. 2012;20(7):1479-89. doi:10.1007/s00520-011-1236-3.
- 48 Dugasani S, Pichika MR, Nadarajah VD, Balijepalli MK, Tandra S, Korlakunta JN. Comparative antioxidant and anti-inflammatory effects of [6]-gingerol, [8]-gingerol, [10]-gingerol and [6]-shogaol. *J Ethnopharmacol*. 2010;127(2):515-20. doi: 10.1016/j.jep.2009.10.004.
- 49 Yang Y, Kinoshita K, Koyama K, Takahaski K, Kondo SE, Watanabe K. Structure-antiemetic-activity of some diarylheptanoids and their analogues. *Phytomedicine*. 2002;9(2):146-52.
- 50 Manusirivithaya S, Sripramote M, Tangjitgamol S, Sheanakul C, Leelahakorn S, Thavaramara T, et al. Antiemetic effect of ginger in gynecologic oncology patients receiving cisplatin. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2004 [citado 30 Maio 2017];14(6):1063-9. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1048-891X.2004.14603.x/full>
- 51 Konmun J, Danwilai K, Ngamphaiboon N, Sripanidkulchai B, Sookprasert A, Subongkot S. Um estudo randomizado duplo-cego, de fase II, controlado por placebo, de 6-gingerol como um antiemético em pacientes com tumores sólidos recebendo quimioterapia moderadamente a altamente emetogênica . *Med Oncol*. 2017;34(4):69. doi: 10.1007/s12032-017-0931-4.
- 52 Hitomi S, Ono K, Terawaki K, Matsumoto C, Mizuno K, Yamaguchi K, et al. [6] -gingerol e [6] -shogaol, ingredientes ativos da medicina tradicional japonesa hangeshashinto, aliviam a dor induzida pela mucosite ulcerativa oral via ação nos canais de Na (+) . *Pharmacol Res*. 2017;117:288-302. doi: 10.1016 / j.phrs.2016.12.026.

- 53 Meyer-hamme G, Beckmann K, Radtke J, Efferth T, Greten HJ, Rostock M, et al. A survey of chinese medicinal herbal treatment for chemotherapy-induced oral mucositis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:284959.
- 54 Oronsky B, Goyal S, Kim MM, Cabrales P, Lybeck M, Caroën S, et al. A review of clinical radioprotection and chemoprotection for oral mucositis. *Translation Oncol*. 2018;11(3):771-8. doi: 10.1016/j.tranon.2018.03.014.
- 55 Sonis ST. Oral mucositis in head and neck câncer: risk, biology, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013. doi: 10.1200/EdBook_AM.2013.33.e236.
- 56 Dhawan N, Kumar K, Kalia A, Arora S. N-succinyl chitosan as buccal penetration enhancer for delivery of herbal agents in treatment of oral mucositis. *Curr Drug Deliv*. 2014;11(3):415-25.
- 57 Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
- 58 Carulli G, Rocco M, Panichi A, Chios CF, Ciurli E, Mannucci C, et al. Treatment of oral mucositis in hematologic patients undergoing autologous or allogeneic transplantation of peripheral blood stem cells: a prospective, randomized study with a mouthwash containing *Camelia sinensis* leaf extract. *Hematol Rep*. 2013;5(1):21-5.
- 59 Peterson DE, Srivastava R, Lalla RV. Oral mucosal injury in oncology patients: perspectives on maturation of a field. *Oral Dis*. 2015;21(2):133-41.
- 60 Villa A, Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol*. 2015;27(3):159-64.
- 61 Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. 2009;45(12):1015-20.
- 62 Logan RM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Oral Oncol*. 2007;43(4):395-401.
- 63 Bezineli LM, Eduardo FP, Neves VD, Correa L, Lopes RM, Michel-Crosato E, et al. Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study. *Eur J Cancer Care*. 2016;25(4):668-74.
- 64 Bezinelli LM, de Paula Eduardo F, da Graça Lopes RM, Biazevic MG, de Paula Eduardo C, Correa L et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol*. 2014;32(1):31-9.

- 65 Lee SY, Mcleod H. Pharmacogenetic tests in cancer chemotherapy: what physicians should know for clinical application. *J Pathol*. 2011;223(1):15-27.
- 66 Bensaudoun RJ, Magné N, Marcy PY, Dermard F. Chemotherapy-and radiotherapy-induced mucositis in head and neck câncer patients;new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258(9):481-7.
- 67 Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulation chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(1):39-44.
- 68 Epstein JB, Shubert MM. Oral mucositis in myelossupressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1999;88(3):273-6.
- 69 Curra M. Análise de fatores de risco associados à mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes oncológicos pediátricos [tese] [Internet]. Porto Alegre: Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016 [citado 15 Jul 2018]. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/147103/000998452.pdf?sequence=1>
- 70 Shabanloei R, Ahmadi F, Vaez J, Ansarin K, Hajizadeh E, Javadzadeh Y, et al. Alloporinol, chamomile and normal saline mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced stomatitis. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2009 [citado 15 Jul 2018];3(3):1537-42. Disponível em: http://jcd.r.net/article_abstract.asp?issn=0973-709x&year=2009&month=June&volume=3&issue=3&page=1537%20-%201542&id=509
- 71 Gomes VTS, Nonato Silva Gomes R, Gomes MS, Joaquim WM, Lago EC, Nicolau RA. Efeitos da *Matricaria recutita* (L.) no tratamento da mucosite oral . *Sci World J*. 2018:1-8. doi: 10.1155/2018/4392184.
- 72 Seyyedi SA, Sanatkhan S, Pakfetrat A, Olyae P. Os efeitos terapêuticos da tintura de camomila enxaguante bucal na afta oral: um ensaio clínico randomizado . *J Clin Exp Dent*. 2014;6(5):e535-8. doi: 10.4317 / jced.51472.
- 73 Curra M, Martins MAT, Lauxen IS, Pellicioli ACA, Filho MS, Pavesi VC, et al. Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL- 1 β and TNF- α in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;71(2):293-9.
- 74 Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Yeoh SA, Gibson RJ, Sonis ST, et al. O papel das citocinas pró-inflamatórias na mucosite do trato alimentar induzida pelo tratamento do câncer: patobiologia, modelos animais e drogas citotóxicas. *Cancer Treat Rev*. 2007;33(5):448-60. doi: 10.1016 / j.ctrv.2007.03.001.

- 75 Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis.* 2010;16(7):597-600. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01681.x.
- 76 Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: a herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Rep.* 2010;3(6):895-901.
- 77 Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Leitch JM, Lee JK, Hayes DL, et al. () Avaliação prospectiva de um enxaguatório bucal de camomila para a prevenção de 5-FU induzido mucosite oral. *Cancer.* 1996;77(3):522-5.
- 78 Braga FTMM, Santos ACF, Bueno PCP, Silveira RCCP, Santos CB, Bastos JK, et al. Uso de Chamomilla recutita na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas: fase II randomizada controlada ensaio clínico. *Cancer Nurs.* 2015;38(4):322-9. doi: 10.1097/NCC.0000000000000194.
- 79 dos Reis PED, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PTS, Leite AF, Manzi NM. A crioterapia de infusão de camomila para prevenir a mucosite oral induzida pela quimioterapia: um estudo piloto. *Support Care Cancer.* 2016;24(10):4393. doi: 10.1007/s00520-016-3279-y.
- 80 Klafke N, Mahler C, Hagens CV, Rochon J, Schneeweiss A, Müller A, et al. A complex nursing intervention of complementary and alternative medicine (CAM) to increase quality of life in patients with breast and gynecologic cancer undergoing chemotherapy: study protocol for a partially randomized patient preference trial. *Trials.* **2015**;16:51. doi: 10.1186/s13063-014-0538-4.
- 81 Lengacher CA, Bennett MP, Kip KE, Gonzalez L, Jacobsen P, Cox CE. Relief of symptoms, side effects, and psychological distress through use of complementary and alternative medicine in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2006;33(1):97-104.
- 82 Anjos ACY, Zago MMF. A experiência da terapêutica quimioterápica oncológica na visão do paciente. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2006;14:33-40.
- 83 Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN nº 358/2009. Dispõe sobre a Sistematização da Assistência de Enfermagem e a implementação do Processo de Enfermagem em ambientes, públicos ou privados, em que ocorre o cuidado profissional de enfermagem, e dá outras providências [Internet]. Brasília: COFEN; 2009 [citado 12 Jul 2016]. Disponível em: <http://site.portalcofen.gov.br/node/4384>
- 84 Oliveira SKO, Lima FET. Produção científica sobre consulta de enfermagem aplicada ao paciente oncológico. *Rev Enferm UFPE [Internet].* 2010 [citado 2 Out 2010];4(2):405-12. Disponível em: <http://www.ufpe.br/revistaenfermagem/index.php/revista/issue/view/29>

- 85 Matoso LML, Rosário SSD, Matoso MBL. As estratégias de cuidados para o alívio dos efeitos colaterais da quimioterapia em mulheres. Saude (Santa Maria) [Internet]. 2015 [citado 18 Jul 2016];41(2):251-60. Disponível em: <http://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/10883/pdf>
- 86 Conselho Federal de Enfermagem. Resolução COFEN nº 210/98. Dispõe sobre a atuação dos profissionais de Enfermagem que trabalham com quimioterápicos antineoplásicos [Internet]. Rio de Janeiro: COFEN; 1998 [citado 18 Jul 2016]. Disponível em: http://www.coren-ro.org.br/resolucao-cofen-21098-dispoe-sobre-a-atuacao-dos-profissionais-de-enfermagem-que-trabalham-com-qui_778.html

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

Com o propósito de vincular os estudos realizados e colaborar com a ciência relacionada ao uso da terapia complementar com o gengibre para manejo da náusea/vômito e a crioterapia com infusão de camomila para controle da mucosite oral em pacientes em quimioterapia, segue uma síntese dos dois projetos desenvolvidos nesta tese.

O tratamento quimioterápico aumenta a sobrevida do paciente mas também ocasiona efeitos colaterais que interferem no cotidiano do paciente. Apesar de serem prescritos fármacos para o controle das manifestações clínicas induzidas pela quimioterapia, a incidência desses efeitos continua alta, principalmente a náusea, o vômito e a mucosite oral.

Diante desse contexto, a adesão ao uso da terapia complementar tem sido maior e, com isso, tornam-se necessários estudos para o embasamento teórico desses cuidados e para uma assistência baseada em evidências.

Nessa perspectiva, com o objetivo de verificar a ação da terapia complementar com gengibre para manejo da náusea e vômito induzidos pela quimioterapia, foi feita uma revisão integrativa na qual se identificou que 1 g diário de gengibre por um período mínimo de três dias resultou em benefícios desse rizoma para o controle dessas manifestações gastrointestinais, tanto nas etapas agudas quanto nas tardias. Contudo, as limitações encontradas nos estudos para comprovar a eficácia dessa intervenção foram a heterogeneidade das amostras, a variedade da terapia antiemética convencional utilizada e a falta de padronização na posologia e no método de consumo.

Posteriormente, foi realizado um ensaio clínico, intervencional, longitudinal prospectivo, analítico e controlado. Nesse estudo foram avaliados 73 pacientes, dos quais 48 eram pacientes com câncer de mama e 25 com câncer de pulmão, divididos em 38 pacientes no grupo experimental e 35 no grupo controle. A intervenção consistiu na utilização do chá do gengibre nos três primeiros dias, a começar pelo dia da quimioterapia, e a crioterapia com infusão de camomila do quinto ao décimo dias após a administração do

quimioterápico, com visita domiciliar realizada pela pesquisadora no quinto e décimo dias para avaliação dos sintomas e realização de registros fotográficos para análise por uma estomatologista. Os sintomas foram avaliados conforme escala da OMS. Não houve resultados estatisticamente significativos para ambas as intervenções, mas ressalta-se que a terapia complementar é de baixo custo e acessível. Geralmente, os cuidados não são nocivos e o paciente pode se beneficiar do alívio referente aos sintomas de náusea, vômito e mucosite oral.

A efetividade do gengibre e da crioterapia com infusão de camomila ainda é controversa quanto aos resultados devido às limitações já discutidas anteriormente, por isso, espera-se que os resultados obtidos neste trabalho possam contribuir para a prática clínica e incentivem novas pesquisas para comprovação efetiva das evidências.

Vale ressaltar, em relação à terapia complementar, que o enfermeiro possui um contato direto com os pacientes. Dessa forma é possível identificar, conforme os fatores de risco, o grau de vulnerabilidade aos efeitos colaterais a que estarão sujeitos, podendo ser feita uma assistência complementar preventiva e também curativa das manifestações clínicas. Dessa forma, o enfermeiro, junto ao médico responsável pela prescrição do tratamento convencional, deve ter conhecimento científico a respeito da temática e observar qual a melhor intervenção a ser utilizada, levando em consideração os possíveis riscos atribuídos às interações medicamentosas com o tratamento complementar e a relação entre as comorbidades que o paciente possui e os fitoterápicos recomendados para não afetar outras patologias que já existam concomitantes ao câncer.