



## Efeitos da fotobiomodulação na contração de feridas em ratos submetidos ao extravasamento de doxorrubicina: análise histomorfométrica

Effects of photobiomodulation on wound contraction in rats undergoing doxorubicin extravasation: a histomorphometric analysis

Efectos de la fotobiomodulación en la contracción de heridas en ratones sometidos a la extravasación de doxorrubicina: análisis histomorfométrico

### Como citar este artigo:

Freitas KABS, Rocha NS, Minicucci EM, Silva VFB, Langoni H, Popim RC. Effects of photobiomodulation on wound contraction in rats undergoing doxorubicin extravasation: a histomorphometric analysis. Rev Esc Enferm USP. 2021;55:e20200527. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-220X-REEUSP-2020-0527>.

 Karina Alexandra Batista da Silva Freitas<sup>1</sup>

 Noeme Sousa Rocha<sup>2</sup>

 Eliana Maria Minicucci<sup>1</sup>

 Valéria Flávia Batista da Silva<sup>3</sup>

 Hélio Langoni<sup>2</sup>

 Regina Célia Popim<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Enfermagem, Botucatu, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Departamento de Clínica Veterinária, Botucatu, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, Unidade Universitária de Mundo Novo, Mundo Novo, MS, Brasil.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze wound contraction and histomorphometric pattern of lesions in Wistar rats undergoing doxorubicin extravasation. **Method:** Sixty adult female rats were used, divided into four groups of fifteen animals: Group 1 (Control, without antidote); Group 2 (Hyaluronidase); Group 3 (Photobiomodulation), and Group 4 (Hyaluronidase+Photobiomodulation). Doxorubicin 1mg (0.5 ml) was applied subcutaneously on the animals' back, inducing the wound. Macroscopic and morphometric evaluation of the lesions was performed every two days for 28 days. On the 30th day, euthanasia was performed and the material was collected for histological evaluation. **Results:** The animals in the photobiomodulation and photobiomodulation+Hyaluronidase groups presented regeneration tissue with neovascularization and acute inflammation, with improvement in wound healing, which did not occur in the other groups. The contraction rates were better in those treated with photobiomodulation and photobiomodulation + Hyaluronidase, with healing percentages of 76.6% and 72.1%, respectively. **Conclusion:** The combination of photobiomodulation (660 nm–1 J) with topical hyaluronidase (65 UTR) proved to be effective in the process of wound healing due to extravasation of doxorubicin, and can be incorporated into the practice of clinical oncology.

### DESCRIPTORS

Low-Level Light Therapy; Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials; Antineoplastic Agents; Rats, Wistar.

### Autor correspondente:

Karina Alexandra Batista da Silva Freitas  
Av. Prof. Montenegro  
18618-687, Botucatu, SP, Brasil  
k.freitas@unesp.br

Recebido: 29/11/2020  
Aprovado: 24/07/2021

## INTRODUÇÃO

A quimioterapia antineoplásica (QTA) é considerada a terapêutica mais utilizada e promissora no tratamento do câncer, sendo uma modalidade de tratamento sistêmico em que os agentes antineoplásicos podem ser tóxicos. É classificada, de acordo com seu potencial de lesão de pele, em irritante, vesicante e não vesicante, podendo causar diferentes reações quando extravasada no tecido cutâneo<sup>(1-3)</sup>. Nesse sentido, é necessário que sejam estudados e implantados protocolos para evitar complicações do extravasamento dessas drogas. O extravasamento é caracterizado como escape do quimioterápico vesicante para fora do vaso sanguíneo, causando grandes danos ao tecido subjacente, provocando dor e levando rapidamente à necrose, com incidência de 0,1 a 7% em infusão periférica<sup>(1-4)</sup>.

As antraciclina doxorubicina (DOX), idarrubicina, daunorubicina e epirrubina são classificadas como quimioterápicos vesicantes ligantes ao DNA, sendo frequentemente utilizadas no tratamento de neoplasias hematológicas e em tumores sólidos<sup>(4)</sup>.

O extravasamento de DOX é uma das complicações mais temidas e graves, impactando diretamente no prognóstico do paciente, bem como na sua qualidade de vida. Após o extravasamento, a DOX pode permanecer por até 28 dias no tecido e aumentar a lesão em 5 centímetros a partir do local do incidente. Nesse sentido, leva a uma necrose crônica, progressiva e aumentada, fazendo com que a lesão se torne mais profunda, extensa e dolorosa<sup>(1,3,5)</sup>.

No entanto, a lesão tecidual provocada pelo extravasamento da DOX ou de qualquer outro quimioterápico pode ser evitada com a utilização do antídoto adequado<sup>(2)</sup>. Antídotos são agentes químicos que neutralizam ou diminuem os efeitos de um veneno ou medicação. Apesar de vários medicamentos terem sido indicados como tratamento do extravasamento, ainda há muitas controvérsias em relação a sua segurança e eficácia, pois a maioria dos antídotos é recomendada baseando-se em informações empíricas<sup>(3)</sup>.

A hialuronidase é um antídoto muito utilizado no extravasamento de quimioterápicos; no entanto, é específico para os vesicantes não ligantes ao DNA, embora seja um potencial antídoto para as antraciclina<sup>(2)</sup>.

Atualmente, a fotobiomodulação (FBM), também chamada de laserterapia de baixa intensidade, é amplamente utilizada para acelerar o processo cicatricial e em diversas aplicações médicas, promovendo melhorias na qualidade de vida dos pacientes e acelerando os tratamentos. É considerada importante alternativa no tratamento de processos cicatriciais, pois possui ações anti-inflamatórias, analgésicas e de cicatrização<sup>(6)</sup>. Além disso, não causa efeitos colaterais como aqueles induzidos por alguns fármacos (por exemplo, os corticoides), evidenciando assim, uma melhora do prognóstico do paciente mais rapidamente<sup>(7)</sup>. Outro fator importante que merece ser mencionado é que a FBM não causa efeitos deletérios aos tecidos e ao sistema imunológico, caracterizando-se como um recurso terapêutico muitas vezes de primeira escolha<sup>(6)</sup>.

Para a aplicação da FBM, alguns parâmetros devem ser considerados, como comprimento de onda, fluência,

densidade de potência, estrutura de pulso e tempo da luz aplicada. A escolha de qual parâmetro utilizar vai depender da especificidade de cada tratamento<sup>(8)</sup>.

O extravasamento pode causar lesão aguda que, se não tratada precocemente, acarretará prejuízos aos pacientes, justificando-se assim o uso da FBM.

Portanto, o objetivo desta pesquisa foi investigar se há diferença na contração da ferida e na análise histológica das lesões entre os grupos de ratos Wistar que foram submetidos ao extravasamento de doxorubicina, e tratados com FBM, FBM + H, em comparação com grupo controle.

## MÉTODO

### TIPO DE ESTUDO

Trata-se de estudo experimental realizado em 60 ratos fêmeas adultos da linhagem Wistar albina da espécie *Rattus Norvegicus*, com idade entre 3 a 4 meses.

### POPULAÇÃO

Os animais foram provenientes do Biotério de Criação localizado no Instituto de Biotecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (IBTEC). Logo depois, foram mantidos no Biotério de Experimentação, por um período de adaptação de 15 dias, e só então submetidos ao experimento. Foram selecionadas ratas pela diferença comportamental e de agressividade em comparação ao macho, ficando mais facilitada a manipulação. O experimento foi realizado no Laboratório Experimental de Diagnóstico de Zoonoses, Departamento de Higiene Veterinária e Saúde Pública da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, UNESP, campus de Botucatu/SP. Durante todo o período, foram controlados temperatura, nível de amônia, troca de cama, além de fornecimento de água e ração *ad libitum*. Foram examinados clinicamente por um médico veterinário durante a admissão no laboratório e durante todo o experimento. Após o período de adaptação, foram separados aleatoriamente em quatro grupos denominados de a) grupo controle (sem antídoto), b) grupo hialuronidase (H), c) grupo laser de baixa intensidade (L) e, d) grupo laser de baixa intensidade + hialuronidase (L+H). Cada grupo foi composto por 15 animais que ficaram acondicionados em gaiolas com 5 animais cada, retangulares de polipropileno, colocadas em estantes ventiladas ALESCO®, mantidos em temperatura ambiente, com movimentação livre. Importante salientar que após a inoculação da DOX, os animais foram separados, mantendo-se em gaiolas individuais.

### DEFINIÇÃO DA AMOSTRA

Considerando-se que exista uma ocorrência de 50% dos casos de necrose (controle) e supondo que a aplicação do tratamento reduza esse percentual para zero (sem necrose), o tamanho mínimo para a realização do experimento com uma margem de erro de 5%, compatibilidade de 95% e poder de 90% será de 15 animais por grupo (60 animais para os 4 grupos).

## COLETA DE DADOS

Após a realização da anestesia geral inalatória com gás isoflurano e tricotomia da região dorsal com tricotomizador elétrico, foi administrado 1,0 mg de DOX (0,5 ml) em tecido subcutâneo localizado entre a escápulas e o final das costelas, utilizando-se seringa graduada de 1 ml e agulha hipodérmica 13 G x 4,5 mm.

A avaliação do médico veterinário constatou que os animais não apresentaram alterações clínicas condizentes com sintomas de dor, não havendo necessidade de analgesia, tampouco de anestesia inalatória durante a manipulação do animal nos dias subsequentes.

Foram tomadas medidas para garantir o enriquecimento ambiental, colocando-se rolos de papel nas gaiolas, na tentativa de diminuição do estresse causado pela manipulação.

Seguiu-se a aplicação de antídotos conforme os grupos: grupo controle (sem antídoto): não foi aplicado antídoto; grupo hialuronidase (H): foi aplicado o antídoto hialuronidase tópica (65 UTR) após 15 minutos da inoculação e diariamente em forma de pomada em todo o dorso do animal, mesmo na presença de lesão. Grupo FBM: Aplicada FBM 100 mW, vermelho 1 joule, comprimento de onda de 660 nm no ponto de inoculação, 10 minutos após a administração de doxorrubicina. Nos dias subsequentes, nos animais que não apresentavam lesão, a FBM ainda foi realizada no ponto de inoculação. Ao surgirem lesões, em feridas até 1 cm de área, irradiava-se o centro da lesão; feridas até 2 cm de área, irradiava-se a norte, sul, leste e oeste; e as que apresentassem mais que 2 cm de área, mais pontos foram realizados. Não foram realizados curativos tópicos com coberturas primárias, ficando exposta a área da lesão.

No grupo FBM + hialuronidase (FBM+H) foi realizada a FBM, conforme relatado no grupo FBM e imediatamente após o laser foi aplicado o antídoto hialuronidase, conforme descrito no grupo H.

O acompanhamento do processo de formação de feridas foi realizado pela pesquisadora que avaliava os animais a cada 48 horas, durante vinte e oito dias, realizando-se a mensuração da área correspondente à lesão com auxílio de um paquímetro digital. As medidas foram tomadas em duas direções da ferida, no maior comprimento (c = crânio-caudal) e na maior largura (L = látero-lateral), expressas em milímetros e posteriormente convertidas em centímetros.

Realizada eutanásia no 30º dia com remoção da área total das feridas, incluindo 2 mm além da interface entre o tecido sadio e a borda da ferida ou cicatriz. As amostras dos animais que não apresentaram lesões foram retiradas do local da inoculação da DOX. Após coletadas as amostras, foram fixadas em formalina tamponada a 10% durante 72h, logo depois lavadas em água corrente, submetidas ao álcool 70% e realizado o processamento convencional de Hematoxilina & Eosina.

O aparelho utilizado para a realização da FBM foi o modelo da empresa DMC Ltda-São Carlos SP, THERAPY EC. A potência foi de 1 J em cada ponto (10 segundos cada ponto), fluência de 24 J/cm<sup>2</sup> cm modo contínuo. Foi utilizado o espaçador e filme transparente no aparelho para sua proteção.

## ANÁLISE E TRATAMENTO DOS DADOS

Calculou-se a área da lesão em cada avaliação ( $A = C \times L$ ). A área de contração da ferida foi calculada subtraindo-se a área inicial ( $A_0$ ) da área final ( $A_f$ ) ( $A_0 - A_f$ ). O Percentual de Contração da Ferida (PCF) foi calculado subtraindo-se a área inicial ( $A_0$ ) determinada no dia em que apareceu a lesão da medida da contração da ferida ( $A_c$ ), de forma que  $PCF = A_0 - A_c / A_0 \times 100^{(9)}$ .

Para verificar possíveis diferenças entre as médias da área de contração das lesões cutâneas nos diferentes tratamentos empregou-se a análise de variância unifatorial (ANOVA). Nessa análise, cada valor de contração correspondeu à variável dependente e os tratamentos corresponderam à variável independente. Os pressupostos da ANOVA foram examinados pelos testes de Shapiro-Wilk (normalidade) e Levine (homogeneidade) e atendidos. Nos casos de diferenças significativas entre as médias foi aplicado o teste de Tukey para identificar quais tratamentos diferiram entre si. Estas análises foram computadas pelo programa Statistica 7.0 (STATSOFT, 2007).

## ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi aprovada em 11/02/2019 pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) instalada na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu – UNESP, com o protocolo 0026/2019.

## RESULTADOS

Do total de 60 animais, houve perda de 23, ficando a amostra total com 37 animais.

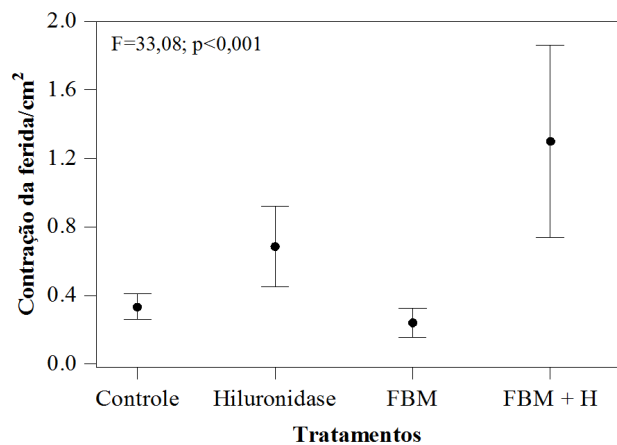
### ANÁLISE MORFOMÉTRICA – CONTRAÇÃO DAS FERIDAS

As alterações de pele e início do processo de feridas iniciaram-se no D4, ficando mais evidente no grupo C (7/15: 46%). O desenvolvimento máximo das feridas ocorreu no D8; porém, alguns animais do grupo FBM (4/15:26%) não desenvolveram lesão até o final do estudo.

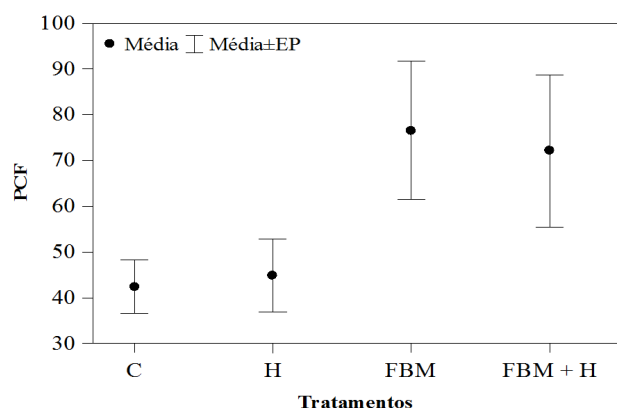
Observou-se que após 28 dias de avaliação 2 animais do grupo FBM e FBM+H apresentaram cicatrização completa das lesões.

Do total de animais que concluíram os tratamentos, 56,0% apresentaram contração das feridas. Anova unifatorial indicou diferenças significativas entre os tratamentos para esse atributo ( $F = 33,08$ ;  $p < 0,001$ ) (Figura 1). O teste de Tukey revelou que o Controle ( $p = 0,047539$ ) e o laser ( $p = 0,033896$ ) diferiram significativamente do laser + hialuronidase pelos menores valores médios registrados na área de contração da lesão cutânea. Houve a contração total da ferida em animais tratados com FBM (2 ratos) e FBM + hialuronidase (2 ratos).

Considerando o PCF, observa-se que houve um aumento gradativo no processo de cicatrização entre os tratamentos. Os maiores valores médios da taxa de contração das lesões cutâneas foram registrados para os animais tratados com FBM e com FBM + hialuronidase, representando percentual de cicatrização de 76,6% e 72,1% em relação à área inicial, respectivamente (Figura 2).



**Figura 1** – Valores médios da área de contração das feridas (cm<sup>2</sup>). Médias são representadas por círculos e erro padrão em barras. C = Controle, H = Hialuronidase, FBM = Fotobiomodulação; FBM+H = Fotobiomodulação + Hialuronidase.



**Figura 2** – Percentual de Contração das Feridas registrado para os diferentes tratamentos de lesão cutânea. C = Controle, H = Hialuronidase, FBM = Fotobiomodulação; FBM+H = Fotobiomodulação + Hialuronidase.

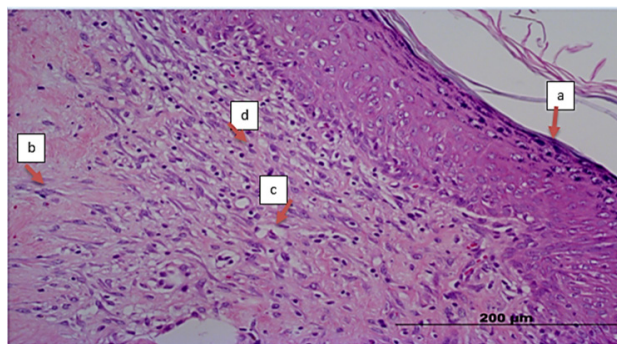
Os valores médios das taxas de contração apresentam-se mais positivos quanto mais cicatrizadas estão as feridas.

## ANÁLISE HISTOLÓGICA

Os parâmetros avaliados histologicamente – epitélio, necrose, crosta, abscesso, regeneração, inflamação (aguda ou crônica) e intensidade da inflamação (leve, moderada, intensa) – não apresentaram diferença estatística significativa no teste empregado entre os grupos avaliados. No entanto, foram listados os dados considerados importantes nesse estudo.

A presença da crosta foi mais observada no grupo FBM+H (3/7;42%) quando comparada ao grupo C (4/13;30%) e ao grupo FBM (3/11;37,7%). Não foi evidenciado epitélio com crosta nas amostras do grupo H.

De um modo geral, a intensidade inflamatória mais predominante foi a moderada mostrando-se em 40% (15/37) dos animais. Não foram observadas diferenças entre os grupos experimentais ( $p=0,6563$ ).



**Figura 3** – Grupo FBM+H, tratado com fotobiomodulação + hialuronidase. Ao final do experimento no 30º dia, foi observado: (a) camada epitelial regenerada (seta), (b) derme superficial e profunda, observar expressiva quantidade de fibroblastos jovens, neovascularização (c) e de permeio infiltrado inflamatório mononuclear (d). HE.

Os grupos FBM e FBM+H não apresentaram amostras com necrose, sendo esta mais evidenciada no grupo H (2/6;33%) e C (3/13;23%).

Quanto à regeneração do epitélio, observou-se que foi mais presente nos grupos com o antídoto hialuronidase, ficando FBM+H (4/7;57%) (Figura 3), H (3/6;50%), demonstrando uma regeneração mais acentuada que nos grupos FBM (5/11;45%) e grupo C (4/13;30%), apesar da significância limítrofe ( $p=0,6803$ ).

Evidenciou-se que amostras de dois animais do grupo FBM (2/11;18%) não apresentaram qualquer alteração histológica, permanecendo com epitélio íntegro.

A Tabela 1 demonstra os principais dados encontrados nas amostras.

## DISCUSSÃO

Sugerimos que a perda dos animais possa estar relacionada a diversos fatores, como toxicidades geradas pela antraciclina, hialuronidase e a fatores relacionados ao comportamento animal.

Os grupos que mais perderam animais foram os que utilizaram a hialuronidase. Apesar de os grupos serem avaliados a cada 2 dias, a hialuronidase era administrada diariamente, podendo esse procedimento ser considerado estressante devido à intensa manipulação do animal, apesar dos rolos de papel na gaiola, para distração do animal. Observou-se que a hialuronidase, mesmo sendo administrada no dorso do animal em pequena quantidade, fluía para locais onde era mais fácil a lambedura, como por exemplo a lateralidade do dorso, favorecendo a ingestão pelo animal.

É importante salientar que durante o extravasamento de DOX ocorre a formação do complexo DOX – DNA que é responsável pela morte celular, sendo liberado e atingindo as células vizinhas, desencadeando um processo sem controle, onde é grande a toxicidade celular devido à liberação de radicais livres, causando um estresse oxidativo, aumentando o processo inflamatório e causando necrose tecidual<sup>(10)</sup>.

O estresse oxidativo gerado pela lesão tem relação direta com a migração, ativação e acúmulo de células inflamatórias (neutrófilos e macrófagos), causando uma oxidação de

**Tabela 1** – Descrição microscópica dos grupos das amostras coletadas no 30º dia. C=controle, H=hialuronidase, FBM=fotobiomodulação, FBM+H=fotobiomodulação+hialuronidase – Botucatu, SP, Brasil, 2020.

Descrição microscópica	Grupos			
	C	H	FBM	FBM+H
Epitélio ulcerado, derme superficial a profunda com inflamação crônica tipo corpo estranho, com formação de células gigantes	1	0	0	0
Epitélio com abscesso que se estende até derme profunda	1	0	0	0
Epitélio com necrose de coagulação e inflamação aguda até derme profunda	2	0	0	0
Epitélio com necrose de coagulação e inflamação crônica com células gigantes	1	0	0	0
Epitélio com crosta de derme superficial a profunda, inflamação aguda e presença de neovascularização	2	0	0	0
Regeneração com neovascularização	2	0	5	4
Epitélio com crosta e abscesso com inflamação aguda	2	0	1	2
Epitélio de regeneração com neovascularização	1	3	0	0
Epitélio de regeneração com inflamação aguda e neovascularização	1	0	0	0
Epitélio com necrose de coagulação com inflamação aguda até a muscular	0	2	0	0
Epitélio com abscesso, inflamação crônica com células gigantes	0	1	1	0
Epitélio normal, sem lesão	0	0	2	0
Epitélio com abscesso com inflamação crônica e células gigantes	0	0	1	0
Epitélio com crosta e abscesso e derme com inflamação crônica com presença de células gigantes	0	0	1	0
Epitélio com crosta e derme com inflamação aguda	0	0	0	1
Total	13	6	11	7

Fonte: Dados da pesquisa, 2020.

lipídeos, da membrana celular e uma fragmentação do DNA, promovendo um desequilíbrio. A FBM age diretamente no estresse oxidativo. A luz vermelha e infravermelha é absorvida pelo citocromo C oxidase (presente nas mitocôndrias), ocorrendo um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, levando a uma restauração do equilíbrio celular pela produção de enzimas antioxidantes<sup>(11)</sup>.

A hialuronidase é uma enzima e tem sua ação na degradação do ácido hialurônico que está presente na matriz extracelular, promovendo difusão do medicamento extravasado. É recomendada para extravasamentos de taxanos, alcaloides da vinca e etoposídeo. Comumente, utilizam-se injeções subcutâneas de 0,2 ml, com concentrações de 100 a 150 UI. A quantidade de injeções deverá ser administrada conforme o tamanho da área da lesão<sup>(12)</sup>.

Em pesquisa realizada utilizando-se 36 ratos Wistar, que receberam injeção intradérmica de vincristina e diferentes

antídotos (adrenomedulina, adrenomedulina + hialuronidase ou hialuronidase), observou-se que os animais pertencentes ao grupo da hialuronidase obtiveram uma melhor preservação da morfologia da pele, causando apenas pequenas alterações, diminuindo significativamente o tamanho da úlcera e os sinais histológicos de lesão tecidual<sup>(13)</sup>.

Entretanto, o dexrazoxane é o único antídoto aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA) e pela Comissão Europeia para o extravasamento de DOX com uma eficácia de 98%. O mecanismo de ação é pela ligação da droga à molécula de ferro impedindo a formação de radicais livres<sup>(4)</sup>. Além de ser inviável para o setor público (pelo preço), pode causar efeitos colaterais como náuseas, vômitos, dor discreta no local da infusão e aumentos reversíveis das enzimas hepáticas<sup>(1-2)</sup>.

Observamos que os grupos que utilizavam a FBM apresentaram melhores taxas de contração e características histológicas importantes como ausência de necrose, presença de neovascularização, reação inflamatória aguda. A associação da FBM com hialuronidase favoreceu a regeneração do epitélio comparado aos outros grupos. Sugerimos que esse fato esteja relacionado com a manutenção do meio úmido, favorecendo o processo de cicatrização.

Apesar de não existirem trabalhos publicados da FBM em extravasamentos de DOX, sua eficiência já foi comprovada em outros tipos de lesões, podendo ser associada a terapias tópicas<sup>(14)</sup>.

A FBM é muito utilizada em feridas de diversas etiologias, principalmente as queimaduras. Pesquisa realizada em pacientes diabéticos com queimadura de 3º grau demonstrou que associação da FBM com o transplante autólogo de fibroblastos apresentou resultados satisfatórios, e foi considerado um método eficaz no tratamento de feridas extensas<sup>(15)</sup>.

Em outra pesquisa, foi avaliado o uso de três protocolos no reparo de feridas excisionais em 60 ratos e observou-se que a FBM proporcionou uma diminuição significativa na gravidade da resposta inflamatória, independente do protocolo. O protocolo de 4 J apresentou as maiores taxas de deposição de colágeno, sugerindo que a aplicação diária induziu um efeito de estimulação mais intensa<sup>(16)</sup>.

Análise histomorfométrica na cicatrização de feridas utilizando-se diversos comprimentos de onda (658, 830 e 904 nm) observou que o comprimento de onda de 658 nm foi mais efetivo quanto ao reparo tecidual<sup>(17)</sup>. Nesse sentido, resultados semelhantes foram encontrados em nosso estudo, demonstrando que a escolha do comprimento de onda foi a correta, pois se observou uma melhora significativa na contração das feridas, presença de neovascularização, fibroblastos e processo inflamatório agudo.

Observamos que alguns animais do grupo FBM não apresentaram lesão, demonstrando que a FBM é eficaz também na prevenção da integridade da pele. Já está bem estabelecido em pacientes oncológicos o uso da FBM na prevenção e tratamento das mucosites orais em pacientes tratados com quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço, ou em regime de condicionamento para transplante de células-tronco hematopoiéticas, sendo seu uso recomendado

pelo Mucositis Study Group da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC/ISOO)<sup>(18)</sup>.

A FBM traz uma mudança no paradigma do tratamento de extravasamentos de DOX, pelo custo-benefício importante, facilidade de manipulação e a mudança na qualidade de vida proporcionada. Porém, a alta mortalidade relacionada à ingestão da hialuronidase é aspecto questionável para a proposição de novos estudos com o mesmo protocolo.

A implementação do cuidado baseado em evidências permite ao enfermeiro aplicar a melhor prática clínica, evitando a maioria dos extravasamentos. O enfermeiro é responsável pelo manejo do extravasamento e deve possuir a competência para tal. O treinamento da equipe de enfermagem e a implementação de protocolos profiláticos são cruciais para a prevenção desses eventos. A realização da FBM requer profissionais habilitados e/ou capacitados para seu uso. O Conselho Federal de Enfermagem em sua resolução 567/2018<sup>(19)</sup> autoriza a aplicação da tecnologia pelo enfermeiro. Medidas mais aprofundadas de capacitação e desenvolvimento científico em FBM devem ser realizadas a fim de promover o empoderamento do enfermeiro nessa temática.

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar a contração de feridas e padrão histomorfométrico das lesões em ratos Wistar submetidos ao extravasamento de doxorrubicina. **Método:** Utilizados 60 ratos fêmeas adultos, divididos em quatro grupos de quinze animais: Grupo 1 (Controle, sem antídoto); Grupo 2 (Hialuronidase); Grupo 3 (Fotobiomodulação) e Grupo 4 (Hialuronidase + Fotobiomodulação). Aplicado 1 mg (0,5 ml) de doxorrubicina no subcutâneo do dorso dos animais, induzindo a ferida. Realizada avaliação macroscópica e morfométrica das lesões a cada dois dias por 28 dias. No 30º dia foi realizada a eutanásia e coleta do material para avaliação histológica. **Resultados:** Os animais dos grupos fotobiomodulação e fotobiomodulação+Hialuronidase apresentaram tecido de regeneração com neovascularização e inflamação aguda, com melhora na cicatrização das feridas, o que não ocorreu nos outros grupos. As taxas de contração foram melhores nos tratados com fotobiomodulação e fotobiomodulação + Hialuronidase, com percentual de cicatrização de 76,6% e 72,1%, respectivamente. **Conclusão:** A combinação da fotobiomodulação (660 nm–1 J) com hialuronidase tópica (65 UTR) mostrou-se eficaz no processo de cicatrização de feridas por extravasamento de doxorrubicina, podendo ser incorporada à prática da oncologia clínica.

## DESCRITORES

Terapia com Luz de Baixa Intensidade; Extravasamento de Materiais Terapêuticos e Diagnósticos; Antineoplásicos; Ratos Wistar.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la contracción de heridas y patrón histomorfométrico de las lesiones en ratones Wistar sometidos a la extravasación de doxorrubicina. **Método:** Fueron utilizadas 60 ratas adultas, divididas en cuatro grupos de quince animales: Grupo 1 (Control sin antídoto); Grupo 2 (Hialuronidasa); Grupo 3 (Fotobiomodulación) y Grupo 4 (Hialuronidasa + Fotobiomodulación). Se aplicó 1 mg (0,5 ml) de doxorrubicina en el subcutáneo del dorso de los animales, induciendo la herida. Realizada evaluación macroscópica y morfométrica de las lesiones cada dos días por 28 días. En el 30º día se realizó la eutanasia y recolección del material para evaluación histológica. **Resultados:** Los animales de los grupos fotobiomodulación y fotobiomodulación+Hialuronidasa presentaron tejido de regeneración con neovascularización e inflamación aguda, con mejoría de la cicatrización de las heridas, lo que no ocurrió en otros grupos. Las tasas de contracción fueron mejores en los tratados con fotobiomodulación y fotobiomodulación+Hialuronidasa, con porcentaje de cicatrización de 76,6% y 72,1%, respectivamente. **Conclusión:** la combinación de la fotobiomodulación (660nm–1J) con hialuronidasa tópica (65 UTR) demostró ser más eficaz en el proceso de cicatrización de heridas por extravasación de doxorrubicina, lo que permitió adoptarla en la práctica de la oncología clínica.

## DESCRIPTORES

Terapia por Luz de Baja Intensidad; Extravasación de Materiales Terapêuticos y Diagnósticos; Antineoplásicos; Ratas Wistar.

## REFERÊNCIAS

- Melo JMA, Oliveira PP, Souza RS, Fonseca DF, Gontijo TF, Rodrigues AB. Prevention and conduct against the Extravasation of antineoplastic chemotherapy: a scoping review. Rev Bras Enferm [Internet]. 2020 [citado 2020 Nov 08];73(4):e20190008. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/reben/v73n4/0034-7167-reben-73-04-e20190008.pdf>
- Melo JMA, Oliveira PP, Rodrigues AB, Souza RS, Fonseca DF, Gontijo TF, et al. Bundle construction and assessment before antineoplastic extravasation: a methodological study. Acta Paulista de Enfermagem [Internet]. 2020 [citado 2020 Nov 08];33:eAPE20190075. Disponível em: [https://acta-ape.org/wp-content/uploads/articles\\_xml/1982-0194-ape-33-eAPE20190075/1982-0194-ape-33-eAPE20190075-en.pdf](https://acta-ape.org/wp-content/uploads/articles_xml/1982-0194-ape-33-eAPE20190075/1982-0194-ape-33-eAPE20190075-en.pdf)

## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Consideramos como limitação nesse estudo a perda de alguns animais dos grupos que utilizavam a hialuronidase, que podem ter ocorrido por toxicidade.

Outro fator limitante é a literatura inexistente sobre a fotobiomodulação no extravasamento de antraciclina.

## AVANÇOS PARA ÁREA DA ENFERMAGEM/SAÚDE

Essa pesquisa pode ser considerada o marco inicial no uso da fotobiomodulação no extravasamento de antraciclina, garantindo uma autonomia profissional ao enfermeiro na prevenção e tratamento desse evento adverso tão importante.

Novas tecnologias devem ser incorporadas a fim de garantir uma melhor assistência ao paciente oncológico.

## CONCLUSÃO

A contração de feridas e padrão histomorfométrico das lesões em ratos Wistar submetidos ao extravasamento de doxorrubicina demonstrou que a combinação da FBM com a hialuronidase tópica foi eficaz no processo de cicatrização da ferida. A análise histológica e a contração das feridas revelaram que essa terapia foi capaz de estimular o processo cicatricial.

3. Boulanger J, Ducharme A, Dufour A, Fortier S, Almanric K. Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques (CEPSP); Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Management of the extravasation of anti-neoplastic agents. Support Care Cancer [Internet]. 2015 [citado 2020 Nov 08];23(5):1459-71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711653/>
4. Koleini N, Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Oncotarget [Internet]. 2017 [citado 2020 Nov 17];8(28):46663-80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5542301/pdf/oncotarget-08-46663.pdf>
5. Miura NO, Aung NY, Yamakwa M. Effect of cold and hot compress on neutrophilic migration to the site of doxorubicin extravasation. Int J Clin Exp Pathol [Internet]. 2019 [citado 2020 Nov 08];12(4):1468-77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947076/pdf/ijcep0012-1468.pdf>
6. Lima NEP, Gomes GM, Feitosa ANA, Bezerra ALD, Sousa MNA. Laser therapy low intensity in wound care and practice nurses. Revista de Enfermagem da UFPI [Internet]. 2018 [citado 2020 Fev 29];7(1):50-6. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/reufpi/article/view/6223/pdf>
7. Gomes CF, Schapochnik A. The therapeutic use of low intensity laser (LLLT) in some diseases and its relation to the performance in speech therapy. Distúrb. Comun. [Internet]. 2017 [citado 2020 Nov 08]; 29(3):570-8. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-881883>
8. Silva Neto CP, Freire O Jr. A gift from Apollo: lasers, history, applications. Revista Brasileira de Ensino de Física [Internet]. 2017 [citado 2020 Fev 29];39(1):e1502. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbef/v39n1/1806-1117-rbef-39-01-e1502.pdf>
9. Falcão SC, Coelho ARB, Almeida EL, Galdino CAPM. Modified processo f image reproduction and amplification for measurement of area by planimetry. Application in plain wounds produced in dogs treated by occlusive skin frog dressing. Braz J Vet Res Anim Sci [Internet]. 2001 [citado 2020 Fev 29];38(4):165-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/bjvras/v38n4/9700.pdf>
10. Kesik V, Yuksel R, Yigit N, Saldır M, Karabacak E, Erdem G, et al. Ozone Ameliorates Doxorubicin – Induced Skin Necrosis – results from an animal model. The International Journal of Lower Extremity Wounds [Internet]. 2016 [citado 2020 Fev 29];15(3):248-54. Disponível em: [https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1534734615597863?casa\\_token=QI6roAUEv2gAAAAA:87pwy20U6nrFYyE0dkqj3jxhpxwYnbNuQhqwyinpDtVID\\_GanBlwcCTQBGi2kOpB48DRpA\\_MyBgUXw](https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1534734615597863?casa_token=QI6roAUEv2gAAAAA:87pwy20U6nrFYyE0dkqj3jxhpxwYnbNuQhqwyinpDtVID_GanBlwcCTQBGi2kOpB48DRpA_MyBgUXw)
11. Dos Santos SA, Serra AJ, Stancker TG, Simões MCB, Dos Santos Vieira MA, Leal-Junior EC, et al. Effects of photobiomodulation therapy on oxidative stress in muscle injury animal models: a systematic review. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2017 [citado 2020 Fev 29];2017:5273403. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/5273403/>
12. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. World J Clin Oncol [Internet]. 2016 [citado 2020 Nov 17];7(1):87-97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734939/pdf/WJCO-7-87.pdf>
13. Kesik V, Kurt B, Tunc T, Karslioglu Y, Citak EC, Kismet E, Koseoglu V. Melatonin ameliorates doxorubicin-induced skin necrosis in rats. Annals of Plastic Surgery [Internet]. 2010 [citado 2020 Fev 29];65(2):250-3. Disponível em: [https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Fulltext/2010/08000/Melatonin\\_Ameliorates\\_Doxorubicin\\_induced\\_Skin.29.aspx?casa\\_token=Yp6UqoQ8ucEAAAAA:Bci7fwuxRx-9z1ykYuhXYx3JKFs9pW3RyLbcAT9pAjP0Igl\\_6HNveCevLmogP5cq\\_92Ru6rl\\_tuVwCLM3jZr4xQuC0l3GZg](https://journals.lww.com/annalsplasticsurgery/Fulltext/2010/08000/Melatonin_Ameliorates_Doxorubicin_induced_Skin.29.aspx?casa_token=Yp6UqoQ8ucEAAAAA:Bci7fwuxRx-9z1ykYuhXYx3JKFs9pW3RyLbcAT9pAjP0Igl_6HNveCevLmogP5cq_92Ru6rl_tuVwCLM3jZr4xQuC0l3GZg)
14. Carvalho AFM, Feitosa MCP, Coelho NPMF, Rebêlo VCN, Castro JG, Sousa PRG, et al. Low-level laser therapy and *Calendula officinalis* in repairing diabetic foot ulcers. Rev Esc Enferm USP [Internet]. 2016 [citado 2021 Fev 28];50(4):626-32. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v50n4/0080-6234-reeusp-50-04-0628.pdf>
15. Nilforoushzadeh MA, Kazemikhoo N, Mokmeli S, Zare S, Dahmardehei M, Vaghar Doost R, et al. An open-label study of low-level laser therapy followed by autologous fibroblast transplantation for healing grade 3 burn wounds in diabetic patients. J Lasers Med Sci [Internet]. 2019 [citado 2020 Fev 29];10 (Suppl 1):S7-12. Disponível em: <https://journals.sbm.ac.ir/jlms/article/view/17356/pdf>
16. Cunha JLS, Carvalho FMA, Pereira Filho RN, Ribeiro MAG, Albuquerque RLC Jr. Effects of different protocols of low-level laser therapy on collagen deposition in wound healing. Brazilian Dental Journal [Internet]. 2019 [citado 2020 Fev 29];30(4):317-24. Disponível em <https://www.scielo.br/pdf/bdj/v30n4/1806-4760-bdj-30-04-317.pdf>
17. Barbosa LS, Parisi JR, Viana LC, Carneiro MB, Silva JRT, Silva ML, et al. The photobiomodulation (658, 830 and 904nm) on wound healing in histomorphometric analysis. Fisioterapia em Movimento [Internet]. 2020 [citado 2020 Nov 08];33:e003318. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/fm/v33/1980-5918-fm-33-e003318.pdf>
18. de Carvalho PAG, Lessa RC, Carraro DM, Assis Pellizzon AC, Jaguar GC, Alves FA. Three photobiomodulation protocols in the prevention/treatment of radiotherapy-induced oral mucositis. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2020 [citado 2020 Fev 29];31:101906. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-32619713>
19. Brasil. Conselho Federal de Enfermagem. Resolução n. 567 de 2018. Regulamenta a atuação do enfermeiro no cuidado aos pacientes com feridas [Internet]. Brasília; 2018 [citado 2021 Mar 30]. Disponível em: [http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofenno-567-2018\\_60340.html](http://www.cofen.gov.br/resolucao-cofenno-567-2018_60340.html)

