

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

**NATÁLIA DE MELO MANZI**

**PROFILAXIA DE MUCOSITE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade de Brasília.**

**Área de Concentração: Políticas, Práticas e Cuidado em Saúde e Enfermagem**

**Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar em Saúde e Enfermagem**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paula Elaine Diniz dos Reis**

**BRASÍLIA (DF)**

**2013**

**NATÁLIA DE MELO MANZI**

**PROFILAXIA DE MUCOSITE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA:  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial  
para obtenção do título de Mestre em  
Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação  
em Enfermagem da Universidade de Brasília.

Aprovado em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paula Elaine Diniz dos Reis – Presidente da Banca  
Universidade de Brasília

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Cristina de Campos Pereira Silveira - Membro Efetivo  
Universidade de São Paulo

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gisele Martins – Membro Efetivo  
Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho a Deus, por ser minha força e vitória todos os dias da minha vida.*

*Aos meus pais, Lunalva e Valdir, que, no decorrer da minha vida, proporcionaram-me, além de muito amor e dedicação, os conhecimentos da integridade, da perseverança e de procurar sempre em Deus a força maior para o meu desenvolvimento como ser humano. O que sou hoje é o reflexo de tudo que vocês me ensinaram e sem vocês nunca teria chegado até aqui.*

*Ao meu grande amor e amigo Júlio, por me fazer feliz e por estar ao meu lado em todos os momentos. Esta não é uma conquista minha, é uma conquista nossa.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por me cobrir de bênçãos todos os dias. Por me guiar, capacitar-me e fazer por mim aquilo que não pude fazer sozinha.

Ao meu namorado Júlio, pelo amor, carinho, admiração e respeito que compartilhamos juntos.

A meus pais, Valdir e Lunalva, por sempre me apoiarem e acreditarem em mim.

Aos meus irmãos Felipe e Lucas, por fazerem parte da minha vida, tornando-a mais feliz.

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Paula Elaine Diniz dos Reis, por ajudar a traçar meu caminho dentro da oncologia e por ser um exemplo de profissional e ser humano. Você acreditou em mim e soube me apoiar e conduzir com toda gentileza e sabedoria. A você minha eterna gratidão.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Christiane Inocência Vasques, pela valiosa contribuição na execução deste trabalho.

Às minhas amigas Ana Catarine, Nayara, Patrícia, Marília e Tiessa, pela amizade construída desde a graduação e pela certeza de que posso contar com vocês.

À Lilia, por ser muito mais que uma tia, e sim uma grande amiga e confidente; ao meu tio Salvador Júnior, pela preocupação, interesse e palavras de apoio no decorrer deste trabalho e a toda minha família, que é o grande alicerce da minha vida.

*E ainda que tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria.*

Apóstolo Paulo (1 Coríntios 13:2)

## RESUMO

Manzi, Natália de Melo. **Profilaxia de mucosite induzida por quimioterapia: revisão sistemática**. 2013. 112p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Enfermagem, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, 2013.

A mucosite bucal é uma das complicações decorrentes do tratamento quimioterápico antineoplásico. Quando instalada, pode interferir substancialmente na qualidade de vida do indivíduo. Conhecer estratégias de prevenção, controle e tratamento é fundamental para que haja o manejo adequado da mucosite bucal. Cabe ao enfermeiro prover adequado gerenciamento do cuidado de forma a garantir qualidade e segurança ao paciente. Por isso, deve estar constantemente preocupado em desenvolver educação continuada da equipe de enfermagem pautada em atualização de práticas clínicas oriundas de evidências científicas. Esta revisão sistemática de literatura teve como objetivo avaliar as evidências disponíveis na literatura dos últimos anos sobre quais são as intervenções utilizadas para profilaxia de mucosite bucal induzida por quimioterapia antineoplásica em pacientes com câncer. Para a localização dos estudos foi realizada a busca nas seguintes bases eletrônicas de dados: PubMed/MEDLINE, CINAHL, LILACS e Cochrane Library. A amostra foi composta por 24 estudos, sendo que cinco artigos abordaram o uso de crioterapia, três trabalhos analisaram o uso da glutamina. As intervenções utilizando cuidado bucal, palifermina, alopurinol e clorexidina foram apresentadas em dois estudos cada. As intervenções utilizando sulfato de zinco, laser, amifostina, goma de mascar, sulcrafato, fator trefoil intestinal recombinante humano, kefir e vitamina E também foram abordadas, cada uma sendo analisada por um artigo da amostra. Os resultados apontam o uso da crioterapia como uma intervenção com níveis de evidências fortes para prevenção de mucosite bucal decorrente do tratamento quimioterápico com 5-fluorouracil. Outras intervenções, apesar de apresentarem resultados positivos quanto à prevenção de mucosite bucal, necessitam de outros estudos que corroborem com suas conclusões. Frente ao exposto, mais estudos prospectivos e bem delineados, que avaliem a efetividade de formas de profilaxia da mucosite bucal decorrentes de tratamento quimioterápico, são necessários, de forma que subsidiem as ações do enfermeiro, proporcionando assim uma prática profissional baseada em evidências científicas.

**Descritores:** mucosite, prevenção e controle, quimioterapia

## ABSTRACT

Manzi, Natália de Melo, **Prophylaxis of chemotherapy induced mucositis: a systematic review**. 2013. 112p. Master's Dissertation - Department of Nursing, School of Health Sciences, University of Brasilia, Brasilia, 2013.

Oral mucositis is one of the complications resulting from antineoplastic chemotherapy. When installed, it can substantially interfere in the quality of life of the individual. Knowing strategies for prevention, control and treatment is essential for there to be proper management of oral mucositis. It is up to the nurse to provide appropriate care management to ensure quality and patient safety. Therefore they must be constantly concerned about developing continuing education for the nursing staff grounded in updating clinical practices derived from scientific evidence. This systematic literature review aimed to evaluate the available evidence in the literature in recent years about which interventions are used for prophylaxis of oral mucositis induced by antineoplastic chemotherapy in cancer patients. For the identification studies a search in the following electronic databases was conducted: PubMed/MEDLINE, CINAHL, LILACS and Cochrane Library. The sample was composed by 24 studies, being that five articles addressed the use of cryotherapy, three papers analyzed the use of glutamine. The interventions using oral care, palifermin, allopurinol and chlorhexidine were presented in two studies each. The interventions using zinc sulfate, laser, amifostine, chewing gum, sucralphate, recombination factor in the human intestinal tract, kefir and vitamin E were also addressed, each being analyzed by a sample article. The results suggest the use of cryotherapy as an intervention with strong levels of evidence for prevention of oral mucositis resulting from chemotherapy with 5-fluorouracil. Other interventions, despite having tested positive for the prevention of oral mucositis, require other studies, which corroborate their findings. Based on these, the most prospective and well-designed study to evaluate the effectiveness of the types of prophylaxis of oral mucositis resulting from chemotherapy treatment are needed in order to subsidize nursing actions, thus providing a professional practice based on scientific evidence.

**Descriptors:** mucositis, prevention and control, chemotherapy

## RESUMÉN

Manzi, Natália de Melo. **La profilaxis de la mucositis inducida por quimioterapia: una revisión sistemática**. 2013. 112p. Disertación de Maestría - Departamento de Enfermería de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Brasilia. Brasilia, 2013.

La mucositis oral es una de las complicaciones de la quimioterapia antineoplásica. Una vez instalado, puede interferir considerablemente en la calidad de vida del individuo. Conocer las estrategias para la prevención, control y tratamiento es esencial para que haya una gestión adecuada de la mucositis oral. Corresponde a la enfermera para proporcionar gestión de la atención adecuada para garantizar la calidad y seguridad del paciente. Por lo tanto, debe estar constantemente preocupado por el desarrollo de la formación continua del personal de enfermería guiado mediante la actualización de la práctica clínica derivada de la evidencia científica. Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible en la literatura de los últimos años acerca de qué intervenciones se utilizan para la profilaxis de la mucositis oral inducida por la quimioterapia en pacientes con cáncer. Para localizar los estudios se realizó una busca en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE, CINAHL, LILACS y Cochrane Library. La muestra consistió en 24 estudios. Cinco artículos abordan el uso de la crioterapia, tres estudios examinaron el uso de la glutamina. Las intervenciones con uso del cuidado oral, palifermin, alopurinol y clorhexidina se presentaron en dos estudios de cada uno. También se examinaron las intervenciones que utilizan sulfato de zinc, laser, amifostina, goma de mascar, sulcrafato, el factor trefoil intestinal humano recombinante, kéfir y vitamina E, cada una analizada por un artículo de la muestra. Los resultados sugieren que el uso de la crioterapia como una intervención con fuertes niveles de evidencia para la prevención de la mucositis oral debido a la quimioterapia con 5-fluorouracilo. Otras intervenciones, a pesar de haber dado positivo en la prevención de la mucositis oral, que requieren otros estudios que corroboran sus hallazgos. En base a esto, los estudios prospectivos más bien diseñados para evaluar la eficacia de las formas de la profilaxis de la mucositis oral debido a la quimioterapia son necesarios con el fin de subsidiar las acciones de enfermería, lo que proporciona una práctica profesional basada en la evidencia científica.

**Descriptor:** mucositis, prevención y control, quimioterapia

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo fisiopatológico atual das cinco fases da mucosite bucal. Brasília, 2013....	22
Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos. Brasília, 2013.....	39
Figura 3 - Número de artigos da amostra publicados nos últimos 11 anos. Brasília, 2013.....	40
Figura 4 - Países de origem dos periódicos onde os artigos selecionados foram publicados. Brasília, 2013.....	41
Figura 5 - Mecanismo celular da palifermina. Brasília, 2013. ....	67

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estimativas para o ano de 2013 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária. Brasília, 2013.....	18
Quadro 2 - Apresentação da Escala de Medida da Toxicidade Oral da Organização Mundial da Saúde. Brasília, 2013. ....	24
Quadro 3- Descrição da estratégia PICO utilizada para o desenvolvimento da questão clínica da revisão sistemática. Brasília, 2013.....	30
Quadro 4 - Relação dos descritores controlados e não controlados, empregados nos cruzamentos, segundo MESH e DECs. Brasília, 2013.....	32
Quadro 5 - Cruzamentos dos descritores e limites utilizados nas bases de dados MEDLINE, CINAHL, COCHRANE e LILACS. Brasília, 2013.....	32
Quadro 6 - Quantidade de artigos encontrados a partir dos cruzamentos dos descritores realizados na base de dados MEDLINE. Brasília, 2013.....	33
Quadro 7 – Quantidade de artigos encontrados a partir dos cruzamentos dos descritores realizados na base de dados CINAHL. Brasília, 2013. ....	34
Quadro 8 - Quantidade de artigos encontrados a partir dos cruzamentos dos descritores realizados na base de dados COCHRANE. Brasília, 2013.....	34
Quadro 9 - Quantidade de artigos encontrados a partir dos cruzamentos dos descritores realizados na base de dados LILACS. Brasília, 2013.....	34
Quadro 10 - Motivos de exclusão dos estudos localizados na base de dados MEDLINE, de acordo com cada cruzamento dos descritores. Brasília, 2013. ....	36
Quadro 11 - Motivos de exclusão dos estudos localizados na base de dados CINAHL, de acordo com cada cruzamento dos descritores. Brasília, 2013. ....	37
Quadro 12 - Motivos de exclusão dos estudos localizados na base de dados COCHRANE, de acordo com cada cruzamento dos descritores. Brasília, 2013. ....	38
Quadro 13 - Distribuição dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo ano de publicação, país de origem, idioma, periódico e base de dados. Brasília, 2013.....	42
Quadro 14 - Distribuição dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo título, ano de publicação, categoria temática e randomização. Brasília, 2013. ....	43

Quadro 15 - Síntese do Estudo 01. Brasília, 2013.....	46
Quadro 16 - Síntese do Estudo 02. Brasília, 2013.....	47
Quadro 17 - Síntese do Estudo 03. Brasília, 2013.....	48
Quadro 18 - Síntese do Estudo 04. Brasília, 2013.....	49
Quadro 19 - Síntese do Estudo 05. Brasília, 2013.....	50
Quadro 20 - Síntese do Estudo 06. Brasília, 2013.....	56
Quadro 21 - Síntese do Estudo 07. Brasília, 2013.....	57
Quadro 22 - Síntese do Estudo 08. Brasília, 2013.....	58
Quadro 23 - Síntese do Estudo 09. Brasília, 2013.....	62
Quadro 24 - Síntese do Estudo 10. Brasília, 2013.....	63
Quadro 25 - Síntese do Estudo 11. Brasília, 2013.....	68
Quadro 26 - Síntese do Estudo 12. Brasília, 2013.....	69
Quadro 27 - Síntese do Estudo 13. Brasília 2013.....	73
Quadro 28 - Síntese do Estudo 14. Brasília, 2013.....	74
Quadro 29 - Síntese do Estudo 15. Brasília, 2013.....	76
Quadro 30 - Síntese do Estudo 16. Brasília, 2013.....	77
Quadro 31 - Síntese do Estudo 17. Brasília, 2013.....	81
Quadro 32 - Síntese do Estudo 18. Brasília, 2013.....	84
Quadro 33 - Síntese do Estudo 19. Brasília, 2013.....	87
Quadro 34 - Síntese do Estudo 20. Brasília, 2013.....	89
Quadro 35 - Síntese do Estudo 21. Brasília, 2013.....	91
Quadro 36 - Síntese do Estudo 22. Brasília, 2013.....	93
Quadro 37 - Síntese do Estudo 23. Brasília, 2013.....	95
Quadro 38 - Síntese do Estudo 24. Brasília, 2013.....	97

## LISTA DE SIGLAS

51Cr-EDTA	Crômio 51-etileno-acetato diaminetetra
5-FU	5-fluorouracil
AsGa	Arseniato de Gálio
AsGaAl	Arseniato de Gálio e Alumínio
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
CACON	Centro de Alta Complexidade em Oncologia
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CDC	Center for Disease Control
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
EUA	Estados Unidos da América
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
EVA	Escala Visual Analógica
FDA	Food and Drug Administration
HeNe	Hélio-neônio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL	Interleucina
IG	Índice Gengival
InGaAlP	Fosfato de Arsênio Índio Gálio
IHO	Índice de Higiene Oral
ISOO	International Society of Oral Oncology
ITF	Fator intestinal do Trefoil
KGF	Fator de crescimento de queratinócito
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LV	Leucovorin
MASCC	Multinational Association of Supportive Care Cancer
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line
MBE	Medicina Baseada em Evidências
NF-Kb	Fatores de Transcrição Nuclear
NPT	Nutrição parenteral

NCI-CTC	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria
OAG	Oral Assessment Guide
OMAS	Mucositis Assessment Scale
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
rhITF	Fator Intestinal Humano de Recombinação do Trefoil
rhKGF -1	Fator de crescimento de queratinócito recombinante humano - 1
rhPDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas Recombinante Humano
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SWOG	Southwest Oncology Group
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiéticas
TGF- $\alpha$	Fator de Crescimento Transformante Alfa
TNF	Fator de necrose tumoral
UnB	Universidade de Brasília
vs	versus
WCCNR	Western Research Consortium Cancer Nursing

## LISTA DE SÍMBOLOS

°C	graus Celsius
cel/mL	células por mililitro
cm <sup>3</sup>	centímetros cúbicos
g/L	gramas por litro
g/dia	gramas por dia
g/kg/dia	gramas por quilograma por dia
LV	Leucovorin
J	Joule
J/cm <sup>2</sup>	Joule por centímetro quadrado
kg	quilograma
mg	miligrama
mg/m <sup>2</sup>	miligrama por metro quadrado
mmHg	milímetro de mercúrio
MW	Megawatt
mW	miliWatt
mW/cm <sup>2</sup>	Megawatt por centímetro quadrado
m <sup>2</sup>	metro quadrado
mm <sup>3</sup>	milímetros cúbicos
NaCl	Cloreto de Sódio
nm	nanômetro
µl	microlitro
µg/dia	micrograma por dia
µg/kg/dia	micrograma por quilograma por dia
µg/kg	micrograma por quilograma
µg	micrograma

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	15
<b>2</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	17
2.1	PERSPECTIVAS DO CÂNCER .....	17
2.2	MUCOSITE BUCAL .....	20
2.2.1	Fisiopatologia da Mucosite Bucal .....	21
2.2.2	Mucosite Bucal: Aspectos Epidemiológicos .....	22
2.2.3	Gradação da Mucosite Bucal .....	23
2.2.4	Prevenção e Controle da Mucosite Bucal .....	24
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	26
3.1	OBJETIVO GERAL .....	26
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	26
<b>4</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO: PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS</b> .....	27
<b>5</b>	<b>MÉTODO</b> .....	28
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	28
5.2	DEFINIÇÃO DA QUESTÃO CLÍNICA .....	29
5.3	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....	30
5.4	ESTRATÉGIAS DE BUSCA DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS .....	30
<b>6</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	40
6.1	CRIOTERAPIA .....	45
6.2	GLUTAMINA .....	54
6.3	CUIDADO BUCAL .....	61
6.4	PALIFERMINA .....	66
6.5	ALOPURINOL .....	72
6.6	CLOREXIDINA .....	75
6.7	OUTRAS INTERVENÇÕES .....	79
6.7.1	Sulfato de Zinco .....	79
6.7.2	Laser de Baixa Potência .....	82
6.7.3	Amifostina .....	85
6.7.4	Goma de Mascar .....	88
6.7.5	Sucralfato .....	90
6.7.6	Fator Trefoil Intestinal Recombinante Humano .....	92
6.7.7	Kefir .....	94

6.7.8	Vitamina E.....	96
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>99</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>101</b>
<b>9</b>	<b>APÊNDICE .....</b>	<b>111</b>

## 1 APRESENTAÇÃO

Espera-se que os resultados aqui apresentados possam subsidiar a prática clínica da enfermagem aos pacientes com câncer submetidos à quimioterapia e que os apontamentos dos estudos suscitem mais pesquisas acerca do tema, principalmente entre os enfermeiros.

Para chegar até aqui, a autora ingressou no curso de graduação em Enfermagem na Universidade de Brasília (UnB) no ano de 2006. Esta, desde os tempos acadêmicos, acredita na necessidade do desenvolvimento de uma enfermagem autônoma e científica.

A curiosidade pela oncologia existia antes mesmo do ingresso no curso de graduação da UnB, pois, aos 12 anos de idade, viu a sua mãe adoecer por um câncer de mama. Após acompanhar mastectomia radical e quimioterapia para o seu tratamento, foi possível vivenciar no convívio familiar os obstáculos que o paciente com câncer precisa transpassar no que diz respeito ao impacto do tratamento e do estigma provocado pela doença. No entanto, a boa evolução do quadro de saúde de sua mãe após o tratamento e a cura adquirida – faz 13 anos que esta apresentou a doença, sem nenhuma recidiva ou novo tumor desde então – demonstrou que, apesar do tratamento ser difícil, o resultado final vale o esforço.

O primeiro momento marcante com um paciente com câncer enquanto acadêmica de enfermagem ocorreu em seu primeiro estágio curricular, no quarto semestre do curso. Esta prestou cuidados durante uma semana a uma paciente indígena, em estágio terminal por câncer de colo uterino, que se encontrava internada na clínica médica do Hospital Universitário de Brasília. No último dia de estágio, o quadro da paciente piorou e no final da manhã, veio a falecer, segurando a mão da então estudante. Apesar da tristeza, neste dia a autora entendeu a importância do cuidar da enfermagem, principalmente a estes pacientes.

Durante todo o período de graduação, a autora teve a oportunidade de conviver com outros pacientes com câncer e isto foi despertando ainda mais seu interesse na área. Logo que se formou, prestou concurso público para a vaga de enfermeira residente na primeira turma da Residência Multiprofissional em Saúde do Hospital Universitário de Brasília, para a área de oncologia, sendo aprovada em primeiro lugar.

Durante os primeiros meses do curso, além das atividades teóricas, desenvolveu atividades assistenciais em diversas unidades do hospital. Ao final do primeiro ano, a então residente passou a desenvolver atividades especificamente no Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), onde os pacientes realizam tratamento ambulatorial com quimioterapia, radioterapia e braquiterapia.

Foi neste período que a autora aprofundou os seus conhecimentos científicos sobre a oncologia e conviveu diariamente com os pacientes com câncer durante a assistência de enfermagem prestada. O desenvolvimento de habilidades técnicas e científicas foi essencial para o embasamento de uma assistência de enfermagem especializada e de alta qualidade, assistência esta extremamente requerida em virtude das especificidades desta clientela.

A autora, por sua vez, se identificou muito com o ambulatório de quimioterapia e a atuação do enfermeiro nesta unidade. Foi observado que diversas complicações decorrentes do tratamento quimioterápico afetavam diretamente a qualidade de vida dos pacientes. O interesse sobre a prevenção de mucosite ocorreu em uma reunião de equipe para discussão de casos, quando este tema foi abordado.

O ingresso ao mestrado, em 2011, traduz a expectativa da autora por contribuir com conhecimentos relacionados à mucosite e quimioterapia e identificar as evidências para desenvolver uma assistência de enfermagem qualificada.

## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 PERSPECTIVAS DO CÂNCER

A palavra latina câncer significa caranguejo. Esse termo foi associado à doença porque o médico grego Hipócrates, por volta do ano 400 a.C., comparou as veias decorrentes do processo de angiogênese de tumores de mama às pernas de um caranguejo. Ele deu à moléstia o nome de karkinoma (carcinoma), palavra grega que também remete a caranguejo, e a mesma associação chegou ao latim (MORI, 2002).

No organismo humano existem processos de divisão celular para reparo das perdas contínuas de células decorrentes do processo normal de envelhecimento, sendo, portanto, o mecanismo de divisão e multiplicação celular crucial para o funcionamento adequado do organismo. Entretanto, este mecanismo deve seguir um rigoroso controle, pois, se é regulado para mais ou para menos, o equilíbrio se rompe, tornando esta multiplicação celular desordenada. Uma das características principais das neoplasias é justamente o crescimento desenfreado de células, sendo este novo tecido formado conhecido como tecido neoplásico (CERDEIRA FILHO, 2008).

A carcinogênese pode iniciar-se de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos (químicos, físicos ou biológicos). Em ambos os casos, observa-se a indução de alterações mutagênicas e não mutagênicas nas células. A incidência, a distribuição geográfica e o comportamento de tipos específicos de cânceres estão relacionados a múltiplos fatores, incluindo sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição a carcinógenos ambientais. Destes fatores, os ambientais são, possivelmente, os mais importantes (BRASIL, 2008).

Nas últimas décadas, o câncer vem progressivamente ganhando posição de destaque no cenário mundial enquanto problema de saúde pública. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, no ano de 2030, serão 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes pela doença e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com neoplasia maligna. De acordo com a OMS, o maior efeito desse aumento vai incidir em países de baixa e média renda (BRASIL, 2011).

No Brasil, seguindo a tendência mundial, notam-se processos de transição que têm produzido importantes mudanças no perfil das enfermidades que acometem a

população. A partir da década de 60, houve uma progressiva ascensão da incidência e da mortalidade por doenças crônico-degenerativas, conhecida como transição epidemiológica. As doenças infecciosas e parasitárias deixaram de ser a principal causa de morte, sendo substituídas pelas doenças do aparelho circulatório e pelas neoplasias. Essa tendência tem como principal fator o envelhecimento da população, resultante do intenso processo de urbanização e das ações de promoção e recuperação da saúde (BRASIL, 2011).

Estima-se para o ano de 2013 a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer no Brasil, o que reforça a magnitude do problema da doença no país. Excluindo-se os casos de câncer da pele não melanoma, estima-se um total de 385 mil casos novos. Sendo que destes, um total de 257.870 casos novos referem-se ao sexo masculino e 260.640 ao sexo feminino. Os tipos mais incidentes para o homem serão os cânceres de próstata, pulmão, cólon e reto e estômago. Já em relação às mulheres, as maiores incidências serão os cânceres de mama, colo do útero, cólon e reto e glândula tireóide (BRASIL, 2011), conforme se observa no Quadro 1.

Quadro 1 - Estimativas para o ano de 2013 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária. Brasília, 2013.

(continua)

Localização da Neoplasia Maligna Primária	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
<b>Próstata</b>	60180	62,54	15.660	75,26	-	-	-	-
<b>Mama Feminina</b>	-	-	-	-	52.680	52,5	18.160	78,02
<b>Colo do Útero</b>	-	-	-	-	17.540	17,49	5.050	21,72
<b>Traqueia, Brônquio e Pulmão</b>	17.210	17,9	4.520	21,85	10.110	10,08	3.060	13,31
<b>Cólon e Reto</b>	14.180	14,75	4.860	23,24	15.960	15,94	5.850	25,27
<b>Estômago</b>	12.670	13,2	3.200	15,34	7.420	7,42	2.170	9,47
<b>Cavidade Oral</b>	9.990	10,41	2.760	13,34	4.180	4,18	1.130	4,92
<b>Laringe</b>	6.110	6,31	1.540	7,56	-	-	-	-
<b>Bexiga</b>	6.210	6,49	1.900	9,28	2.690	2,71	880	3,72
<b>Esôfago</b>	7.770	8,1	1.500	7,26	2.650	2,67	520	2,27
<b>Ovário</b>	-	-	-	-	6.190	6,17	2.220	9,53

Quadro 1 - Estimativas para o ano de 2013 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária. Brasil, 2013.

(continuação)

Localização da Neoplasia Maligna Primária	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
<b>Linfoma não Hodgkin</b>	5.190	5,4	1.560	7,66	4.450	4,44	1.560	6,85
<b>Glândula Tireóide</b>	-	-	-	-	10.590	10,59	3.490	14,97
<b>Sistema Nervoso Central</b>	4.820	5,02	1.190	5,82	4.450	4,46	1.200	5,23
<b>Leucemias</b>	4.570	4,76	1.180	5,81	3.940	3,94	1.180	5,02
<b>Corpo do Útero</b>	-	-	-	-	4.520	4,53	1.700	7,39
<b>Pele Melanoma</b>	3.170	3,29	810	4,05	3.060	3,09	790	3,46
<b>Outras Localizações</b>	43.120	44,8	11.100	53,33	38.720	38,61	10.320	44,5
<b>Subtotal</b>	195.190	202,85	51.780	248,6	189.150	188,58	59.280	254,86
<b>Pele não Melanoma</b>	62.680	65,17	14.620	70,39	71.490	71,3	15.900	68,36
<b>Todas as Neoplasias</b>	257.870	267,99	66.400	318,79	260.640	260	75.180	323

\*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Fonte: BRASIL, 2012.

Existem quatro modalidades de abordagem terapêutica para as neoplasias malignas: excisão cirúrgica tumoral, radioterapia, quimioterapia e, recentemente, a bioterapia, devido ao advento dos anticorpos monoclonais. A escolha de uma dessas formas de tratamento depende do tipo de neoplasia, do estágio em que se encontra o seu desenvolvimento, da condição física do paciente e da toxicidade prevista, podendo ser utilizada de forma exclusiva ou em associação (REIS, 2008).

A quimioterapia antineoplásica tem sido ainda uma terapia de indicação majoritária para o tratamento do câncer (SALVADORI; LAMAS; ZANON, 2008). Ela pode ter o papel adjuvante ou neoadjuvante, dependendo do objetivo e do tipo de neoplasia.

Embora cada vez mais se tem feito pesquisas com o intuito de reduzir os efeitos adversos das drogas antineoplásicas, ainda estamos aquém de drogas que só atuem

exclusivamente nas células tumorais, o que significa que ainda não é possível poupar todas as células saudáveis, visto que se trata de um tratamento sistêmico (BRASIL, 2008).

A quimioterapia antineoplásica age no ciclo celular, impedindo, de certa forma, a reprodução da célula ou até mesmo induzindo diretamente a apoptose celular (BRASIL, 2008). Isso faz com que as células que possuem alta capacidade proliferativa sejam mais atingidas quando a quimioterapia é administrada, tais como as do epitélio de revestimento da cavidade bucal, que, ao serem submetidas ao quimioterápico, geram inflamação local e ulceração, denominada mucosite bucal.

## 2.2 MUCOSITE BUCAL

A mucosite bucal é uma das complicações decorrentes do tratamento quimioterápico antineoplásico. Quando instalada, interfere na alimentação do indivíduo causando inapetência, hipersensibilidade a alimentos quentes e sólidos, além de dificultar a higiene bucal, o que pode levar à infecção local. Todos esses fatores podem prejudicar substancialmente a qualidade de vida do indivíduo.

Muitas vezes os termos mucosite e estomatite são utilizados na literatura como sinônimos. No entanto, com o progresso no conhecimento dessa área, surgiu uma clarificação dos termos (BRAGA, 2011). Assim, o termo *mucositis* foi incluído como um descritor controlado do MeSH em janeiro de 2006, contribuindo, dessa forma, para uma maior padronização, tornando possível, a partir de então resgatar, na base de dados MEDLINE, artigos científicos utilizando a terminologia mais adequada, além de possibilitar maior sucesso nas buscas realizadas pelos pesquisadores (KEEFE et al., 2007).

Outro descritor controlado frequentemente empregado na indexação de artigos científicos em bases eletrônicas de dados, é o termo *stomatitis*, o qual é definido pelo MeSH como “inflamação dos tecidos moles da boca, como mucosa, gengiva, palato e lábio”. Já o termo controlado *mucositis* é definido como “uma inflamação da mucosa com ardor ou sensação de formigamento. Caracteriza-se pela atrofia do epitélio escamoso, lesão vascular, infiltração inflamatória e ulceração. Ela geralmente ocorre no revestimento mucoso da boca, do trato gastrointestinal ou das vias aéreas devido a irritações químicas, quimioterapia ou radioterapia”. Portanto, enquanto a mucosite

refere-se à lesão da membrana mucosa bucal e gastrointestinal, estomatite é utilizado como um termo mais abrangente, envolvendo também outras estruturas anatômicas.

Com relação ao termo bucal e oral, ambos trazem conceitos relacionados à boca. Porém, o termo bucal é empregado quando associado a conceitos físicos e anatômicos, enquanto o termo oral relaciona-se à verbalização e voz. Dessa forma, neste estudo adotou-se o termo “mucosite bucal” para lesões na membrana mucosa da boca (MARTINS, 2008).

### 2.2.1 Fisiopatologia da Mucosite Bucal

A mucosite bucal geralmente ocorre de sete a 14 dias depois da administração da quimioterapia e dura cerca de duas a três semanas (KATRANCI et al., 2012). Ela ocorre como consequência dos efeitos diretos das drogas quimioterápicas sobre as células que se dividem rapidamente nos tecidos da cavidade bucal (POTTING et al.; 2006). No entanto, estudos recentes têm indicado que os mecanismos fundamentais envolvidos na patogênese da mucosite são muito mais complexos do que os danos diretos ao epitélio sozinho.

Acredita-se que o mecanismo de surgimento da mucosite induzida por radioterapia ou quimioterapia é semelhante (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008). Para melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na mucosite bucal, Sonis (2007) dividiu o processo em cinco fases: (1) iniciação da injúria tissular; (2) super-regulação e geração de sinais de mensagem; (3) sinalização e amplificação; (4) ulceração e inflamação; (5) cicatrização, descritas a seguir:

***Fase 1 - Iniciação:*** Esta fase ocorre imediatamente após a quimioterapia ou radioterapia. O processo de mucosite se inicia por dano no DNA e outras estruturas celulares. Lesões das células epiteliais basais ocorrem simultaneamente com a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como superóxido, sendo estes responsáveis por estimular numerosos fatores de transcrição.

***Fase 2 - Super-regulação e geração de sinais de mensagem:*** as células da submucosa são afetadas. Ocorre a ativação de fatores de transcrição nuclear (NF-Kb) em resposta aos fatores oxidativos, seguida de superregulação gênica, que resulta na

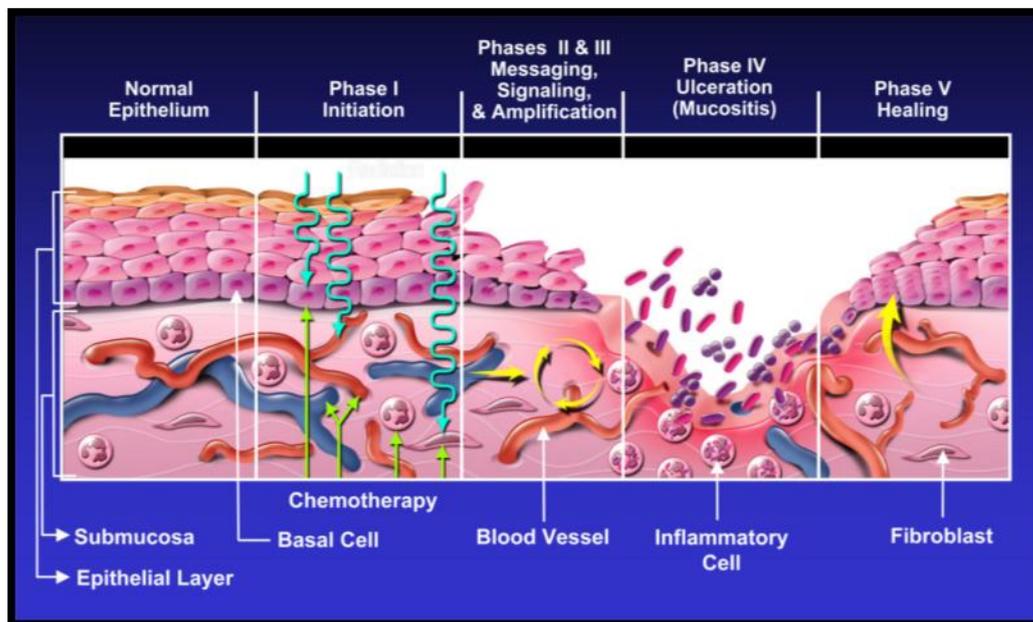
produção de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), e interleucina-6 (IL-6) e óxido nítrico, o que leva à apoptose e dano tecidual.

**Fase 3 - Sinalização e amplificação:** Essas substâncias fornecem um *feedback* positivo que impulsiona o processo destrutivo, amplificando a injúria da mucosa.

**Fase 4 - Ulceração:** é resultante da citotoxicidade nas células primordiais na camada basal, se caracterizando por alterações atróficas que levam à ulceração. A presença de úlceras proporciona uma dor intensa ao paciente, além de se tornar uma porta de entrada para a microbiota bucal atingir a via hematogênica, o que leva a migração por quimiotaxia de células inflamatórias à base da lesão, onde essas células aumentam ainda mais as citocinas pró-inflamatórias.

**Fase 5 - Cicatrização:** inicia-se um sinal de matriz extracelular, estimulando a migração, diferenciação e proliferação do epitélio.

Figura 1 - Modelo fisiopatológico atual das cinco fases da mucosite bucal. Brasília, 2013.



Fonte: SONIS, 2004.

## 2.2.2 Mucosite Bucal: Aspectos Epidemiológicos

A incidência de mucosite bucal varia amplamente com base no tipo de câncer e da modalidade utilizada para o tratamento, mas cerca de 400.000 pessoas desenvolvem complicações na cavidade bucal no tratamento contra o câncer, anualmente, nos Estados Unidos (CAWLEY; BENSON, 2005).

O relato da prevalência de mucosite bucal induzida por quimioterapia varia de 30% a 35% (DODD et al., 2000). A extensão dos danos depende da droga utilizada, da duração do tratamento e da dose. A administração prolongada ou repetida de baixas doses de quimioterápicos está relacionada ao maior risco de desenvolvimento da mucosite bucal, quando comparada a infusão em bolus. As drogas que afetam a síntese de DNA são as maiores responsáveis pela incidência de mucosite bucal, a saber: os antimetabólitos (metotrexato, 5-fluorouracil) e os análogos de purinas (citarabina), cujas taxas de incidência variam entre 40 a 60%. Outros antineoplásicos relacionados ao desenvolvimento da mucosite são: etoposídeo, ciclofosfamida, doxorubicina, daunorubicina, docetaxel e paclitaxel (RUIZ-ESQUIDE et al., 2011).

Em estudo realizado por Elting et al. (2003), foi relatado que 303 de 599 pacientes (51%) que receberam quimioterapia para tumores sólidos ou linfoma desenvolveram mucosite bucal e/ou gastrointestinal grau 3. No estudo apresentando por Vera-Llonch et al. (2007), uma percentagem ainda maior (cerca de 75 a 80%) dos pacientes que recebem doses elevadas de quimioterapia antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas desenvolveram mucosite bucal clinicamente significativa.

### 2.2.3 Graduação da Mucosite Bucal

Algumas escalas para avaliação de mucosite bucal foram criadas e vem sendo utilizadas na pesquisa e na prática clínica; contudo, nenhuma é universalmente aceita. A Escala de Medida da Toxicidade Bucal da OMS (WHO, 1979) vem sendo empregada em diversos serviços de oncologia na prática clínica diária e em um grande número de investigações. A escala é simples, de fácil aprendizagem, requer relativamente pouco tempo para ser aplicada e não necessita de técnica invasiva para a sua realização. Ela analisa a aparência clínica da mucosa e a capacidade de ingerir alimentos, utilizando tanto medidas subjetivas como objetivas para avaliar a mucosite bucal (Quadro 2).

Quadro 2 - Apresentação da Escala de Medida da Toxicidade Oral da Organização Mundial da Saúde. Brasília, 2013.

<b>INTENSIDADE</b>	<b>SINAIS E SINTOMAS NA CAVIDADE BUCAL</b>
<b>GRAU 0</b>	Sem mucosite bucal
<b>GRAU 1</b>	Eritema e dor
<b>GRAU 2</b>	Ulceração e eritema, tolerada a dieta sólida
<b>GRAU 3</b>	Ulceração e eritema, ingesta somente de alimentos líquidos
<b>GRAU 4</b>	Ulceração, não é possível a alimentação por via oral

Fonte: Organização Mundial da Saúde (WHO, 1979).

Outra escala muito utilizada consta no manual “Critérios de Toxicidade para Eventos Adversos”, do *National Cancer Institute* (NCI) dos Estados Unidos da América. Esta classificação enfatiza os sintomas do paciente, a capacidade de manter a ingestão oral e a necessidade de implementar terapias (RUIZ-ESQUIDE et al., 2011). Encontra-se atualmente na sua quarta versão.

A *Mucositis Assessment Scale* (OMAS) é uma escala objetiva, adequada para fins de pesquisa, que mede eritema e ulceração em nove locais diferentes na cavidade bucal. Essa escala foi validada em um estudo multicêntrico, apresentando alta reprodutibilidade inter observador e forte correlação entre as pontuações e os sintomas da mucosite dos pacientes. Os critérios de toxicidade do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) também são comumente utilizados em ensaios de oncologia para documentar a gravidade da mucosite bucal (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008).

#### 2.2.4 Prevenção e Controle da Mucosite Bucal

A mucosite bucal em pacientes submetidos à quimioterapia consiste em uma reação adversa que causa impacto considerável na qualidade do tratamento, podendo interferir na alimentação e adesão terapêutica.

Situações em que ocorrem mucosite grave requerem medidas de suporte, tais como o uso de nutrição parenteral total, a reposição de líquidos e a profilaxia contra as infecções. Estas medidas podem aumentar substancialmente o custo total do atendimento. Esta condição também pode exigir interrupção parcial ou completa de tratamento antineoplásico, antes do regime planejado ser finalizado, aumentando o risco

de proliferação das células tumorais e dificultando o controle da doença (SCHIRMER; FERRARI; TRINDADE, 2012).

Conhecer estratégias de prevenção, controle e tratamento é fundamental para que haja o manejo adequado da mucosite bucal. Cabe ao enfermeiro prover adequado gerenciamento do cuidado de forma a garantir qualidade e segurança ao paciente. Por isso, deve estar constantemente preocupado em desenvolver educação continuada da equipe de enfermagem pautada em atualização de práticas clínicas oriundas de evidências científicas (GONDIM; GOMES; FIRMINO, 2010).

Com o intuito de verificar o conhecimento científico produzido acerca da prevenção da mucosite bucal induzida por quimioterapia antineoplásica, delineou-se a seguinte questão norteadora: “Quais intervenções clínicas são utilizadas para a prevenção de mucosite bucal em pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica?”

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo desse estudo foi identificar, analisar e sintetizar as evidências disponíveis na literatura nos últimos 10 anos acerca das intervenções utilizadas para profilaxia de mucosite bucal induzida por quimioterapia antineoplásica em pacientes com câncer.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Os objetivos específicos do estudo consistiram em:

- Identificar as intervenções que vêm sendo estudadas para a profilaxia da mucosite bucal induzida por quimioterapia;
- Identificar as escalas utilizadas atualmente na avaliação da mucosite bucal;
- Avaliar o efeito das intervenções em complicações decorrentes da mucosite bucal;
- Verificar o tipo de intervenção empregada, forma, quantidade e duração;
- Identificar o protocolo quimioterápico utilizado pelos pacientes submetidos à intervenção para prevenção de mucosite bucal;
- Obter evidências científicas atualizadas para a prática clínica da enfermagem na prevenção de mucosite bucal decorrente de tratamento quimioterápico.

#### 4 REFERENCIAL TEÓRICO: PRÁTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Os avanços tecnológicos concebem novos alcances ao processo de cuidar e à prática profissional do enfermeiro, demandando novas atitudes, condutas e formas de pensar e ser. Por isso, é importante compreender o impacto que apresentam no cuidado, no sentido de validar conhecimentos e produzir evidências que subsidiem sua aplicação (PEDROLO et al., 2009).

Atualmente, devido a inúmeras inovações na área da saúde, a tomada de decisão dos enfermeiros necessita estar pautada em conhecimentos científicos, a fim de optar pela intervenção mais adequada para a situação específica de cuidado. A incorporação desses pressupostos em outras disciplinas, como a Enfermagem, ampliou o conceito do termo para Prática Baseada em Evidências (PBE) (PEDROLO et al, 2009).

A prática baseada em evidências pode ser definida como o uso de evidências científicas atualizadas para orientar a tomada de decisão clínica. Surgiu na década de 70, quando um grupo de epidemiologistas da *McMaster University* (Canadá), liderados pelos pesquisadores David Sackett, Brian Haynes, Peter Tugwell e Victor Neufeld, planejaram a publicação de uma série de artigos descrevendo regras básicas necessárias para a análise crítica de uma evidência (DRUMMOND; SILVA, 1988). Ela tem seu início na medicina, originando o movimento denominado Medicina Baseada em Evidências (MBE). O médico epidemiologista britânico Archie Cochrane, um dos pioneiros desse movimento, propôs princípios norteadores, em meados da década de 70, o que culminou em 1993 na fundação da Colaboração Cochrane (HAMER, 1999).

A origem da enfermagem baseada em evidências ocorreu no movimento da medicina baseada em evidências e é definida como o uso consciencioso, explícito e criterioso de informações derivadas de teorias, pesquisas para a tomada de decisão sobre o cuidado prestado a indivíduos ou grupo de pacientes, levando em consideração as necessidades individuais e preferências do paciente (GALVÃO; SAWADA; ROSSI, 2002). Dessa forma, esse movimento surge como um elo entre os resultados da pesquisa e sua aplicação prática, conduzindo à tomada de decisão no consenso das informações mais relevantes para o melhor cuidar (PEDROLO et al., 2009).

De acordo com Melnyk e Fineout-Overholt (2011), a implementação da prática baseada em evidências possui sete passos:

1. Cultivar um espírito questionador sobre a prática em saúde;
2. Elaborar questões clínicas, de forma que proporcione a identificação das melhores e mais relevantes evidências;
3. Buscar as melhores evidências, a partir da questão clínica;
4. Avaliar criticamente as evidências, quanto à validade, confiabilidade e aplicabilidade dos resultados dos estudos encontrados;
5. Integrar as evidências encontradas com a experiência clínica e preferências do paciente, para tomar a melhor decisão clínica;
6. Avaliar os resultados da prática baseada em evidência para o paciente e para a prática clínica;
7. Divulgar os resultados da mudança da prática baseada em evidências.

A PBE remete ao questionamento do que constitui a “melhor evidência”, sendo que este conceito está intimamente relacionado à qualidade da pesquisa. O ensaio clínico controlado randomizado é, por sua vez, um delineamento que fornece evidências fortes para sustentar as intervenções de assistência à saúde. Desta forma, este tipo de estudo faz parte daqueles os quais os cuidados de enfermagem deveriam estar alicerçados (BRAGA, 2011).

As revisões sistemáticas, por sua vez, possuem importância no mundo e na América Latina pelo seu rigor metodológico na busca, coleta, ordenação e análise das pesquisas sobre as intervenções de saúde, que têm sido realizadas num período de tempo. Dessa forma, a PBE tem utilizado revisões sistemáticas como forma de obter as melhores evidências da efetividade clínica (MEDINA; PAILAQUILÉN, 2010).

## **5 MÉTODO**

### **5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Para o alcance do objetivo desse estudo, optou-se pelo método de revisão sistemática da literatura.

O método de revisão sistemática caracteriza-se por reunir, avaliar criticamente e possibilitar a síntese de estudos relevantes sobre uma questão particular (HIGGINS; GREEN, 2011). É empregado não apenas para identificar os estudos no que se refere ao tópico da pesquisa, mas também para estimar e avaliar a elegibilidade destes e realizar a síntese dos resultados por meio de análise estatística, quando possível. Esse tipo de investigação pode ser considerado como sendo um método de estudo de maior nível de evidência científica para avaliação de efetividade de intervenções (BEATTIE; TAYLOR, 2011).

Para a condução da revisão sistemática neste estudo, foi elaborado um protocolo com o intuito de garantir o rigor científico e homogeneidade dos critérios aplicados para a coleta, análise e síntese dos estudos, de acordo com os itens sugeridos pelo manual da *Cochrane Collaboration*, por ser uma instituição internacional de referência na construção de revisões sistemáticas e metanálises (HIGGINS; GREEN, 2011). De acordo com Galvão, Sawada e Trevizan (2004), é necessário conter a definição da questão norteadora da pesquisa, os métodos utilizados para busca e identificação dos estudos, a forma de análise dos estudos e o formato em que será apresentada a síntese dos estudos.

## 5.2 DEFINIÇÃO DA QUESTÃO CLÍNICA

Recomenda-se que a questão clínica norteadora da pesquisa seja construída por meio da estratégia PICO – do acrônimo: Paciente, Intervenção, Comparação e Outcomes (desfecho) –, a qual tem sido considerada útil porque permite empregar todos os conceitos chave na estrutura da pergunta (HIGGINS; GREEN, 2011). Dessa forma, a estratégia PICO tem se mostrado eficiente na recuperação efetiva de evidências, pois foca no objetivo da pesquisa e evita a realização de buscas desnecessárias (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007).

Assim, considerando o objetivo do presente estudo, definiu-se a seguinte questão norteadora desta revisão: “Quais intervenções clínicas são utilizadas para a profilaxia de mucosite bucal induzida por quimioterapia em pacientes com câncer?”

Quadro 3- Descrição da estratégia PICO utilizada para o desenvolvimento da questão clínica da revisão sistemática. Brasília, 2013.

<b>ACRÔNIMO</b>	<b>DEFINIÇÃO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
<b>P</b>	Participantes ou Pacientes	Pessoas com diagnóstico médico de neoplasia maligna submetidas à quimioterapia antineoplásica que apresentem risco para desenvolvimento de mucosite bucal
<b>I</b>	Intervenção	Qualquer agente ou intervenção, utilizada isolada ou em combinação, para a profilaxia da mucosite bucal
<b>C</b>	Controle ou Comparação	Cuidado usual ou placebo
<b>O</b>	Desfecho ou Resultado	Redução da ocorrência ou da taxa de incidência da mucosite bucal

### 5.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os critérios de inclusão foram predeterminados para minimizar o viés e orientar trabalhos relevantes. Para responder à questão norteadora, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: estudos clínicos publicados na íntegra que tinham como objetivo primário avaliar uma intervenção na prevenção de mucosite bucal induzida por quimioterapia. Foram contemplados artigos envolvendo adultos e crianças, cuja data de publicação compreendesse o intervalo de 01/01/2002 a 31/07/2013, nos idiomas inglês, espanhol e português. Este período de publicação foi selecionado devido à necessidade de informações atuais acerca do tema, visto que os protocolos quimioterápicos utilizados para tratamento do câncer se modificam constantemente e novas drogas surgem a todo o momento.

Quanto aos critérios de exclusão, foram definidos os seguintes: (1) artigos que já haviam sido encontrados em busca anterior; (2) fuga do tema estudado; (3) delineamento que não fosse ensaio clínico; (4) estudo a respeito do tratamento de mucosite bucal ao invés de prevenção; (5) estudos sobre prevenção de mucosite induzida por radioterapia ou radioquimioterapia; (6) estudo com pacientes submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH); (7) idioma; (8) artigos publicados antes do ano 2002 e (9) artigos que não foram encontrados na íntegra.

### 5.4 ESTRATÉGIAS DE BUSCA DOS ESTUDOS PRIMÁRIOS

Para a localização dos estudos, foi realizada a busca nas seguintes bases eletrônicas de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (PubMed/MEDLINE), *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) e *Cochrane Library*.

A MEDLINE, versão eletrônica do Index Medicus, é uma base de dados bibliográfica criada e mantida pela *National Library of Medicine*, dos Estados Unidos da América (EUA), que indexa mais de 4.000 referências bibliográficas e resumos de revistas biomédicas, publicadas nos EUA e em outros 70 países. É o maior componente do PubMed e possui aproximadamente 11 milhões de registros da literatura, desde o ano de 1966 (BRAGA, 2011).

A base de dados CINAHL engloba referências indexadas de, aproximadamente, 2.750 periódicos na área de enfermagem e assuntos correlatos desde 1982. A LILACS, coordenada pela BIREME, registra a literatura científica e técnica em saúde produzida por autores latino-americanos e do Caribe. Há 25 anos tem contribuído para o aumento da visibilidade, acesso e qualidade da informação em saúde (BRAGA, 2011).

A Colaboração Cochrane é uma entidade sem fins lucrativos, cujo objetivo é preparar, manter e promover o acesso a informações de alta qualidade e a revisões sistemáticas sobre efeitos de intervenções em saúde. A Cochrane Library é um banco de dados publicado e atualizado periodicamente por meio eletrônico e em CD, e representa o trabalho de cerca de 8.000 pesquisadores (ATALLAH, 2002)

As buscas ocorreram no mês de fevereiro de 2013 e foram atualizadas em agosto de 2013, por dois revisores de forma independente. Priorizou-se, inicialmente, o uso de descritores controlados indexados para cada uma das bases de dados. No entanto, observou-se que muitos artigos traziam o termo *chemotherapy* como unitermo em sua indexação. Assim, para garantir amplo acesso aos estudos, optou-se por utilizar também este descritor não controlado, como especificado no Quadro 4, a seguir.

Quadro 4 - Relação dos descritores controlados e não controlados, empregados nos cruzamentos, segundo MESH e DECs. Brasília, 2013.

Descritores	
Controlados	Não controlados
<i>Mucositis</i> <i>Stomatitis</i> <i>Neoplasms</i> <i>Antineoplastic Agents</i> <i>Drug Therapy</i> <i>Prevention &amp; Control</i>	<i>Chemotherapy</i>

Os descritores foram selecionados de acordo com a sua definição e data de registro. Para o cruzamento dos descritores, empregaram-se os operadores booleanos AND e OR, conforme se verifica no Quadro 5.

Quadro 5 - Cruzamentos dos descritores e limites utilizados nas bases de dados MEDLINE, CINAHL, COCHRANE e LILACS. Brasília, 2013.

(continua)

Base de Dados	Cruzamento	Limites
<b>MEDLINE</b>	<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	Ensaio Clínico
	<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	Ensaio Clínico
	<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	Ensaio Clínico
	<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	Ensaio Clínico
<b>CINAHL</b>	<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	Resumo disponível Excluídos artigos do MEDLINE
	<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	Resumo disponível Excluídos artigos do MEDLINE
	<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	Resumo disponível Excluídos artigos do MEDLINE
	<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	Resumo disponível Excluídos artigos do MEDLINE

Quadro 6 - Cruzamentos dos descritores e limites utilizados nas bases de dados MEDLINE, CINAHL, COCHRANE e LILACS. Brasília, 2013.

(continuação)

<b>Base de Dados</b>	<b>Cruzamento</b>	<b>Limites</b>
<b>COCHRANE</b>	<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	Ensaio Clínicos
	<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	Ensaio Clínicos
	<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	Sem limites
	<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	Sem limites
<b>LILACS</b>	<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	Sem limites
	<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	Sem limites
	<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	Sem limites
	<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	Sem limites

Em todas as bases, as buscas foram feitas sem restrições quanto ao tipo de população. Os resultados obtidos em cada cruzamento estão especificados nos quadros abaixo, de acordo com cada base consultada.

Quadro 7 - Quantidade de artigos encontrados a partir dos cruzamentos dos descritores realizados na base de dados MEDLINE. Brasília, 2013.

<b>Cruzamento</b>	<b>Encontrados</b>
<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	91
<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	28
<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	106
<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	53

Quadro 8 – Quantidade de artigos encontrados a partir dos cruzamentos dos descritores realizados na base de dados CINAHL. Brasília, 2013

<b>Cruzamento</b>	<b>Encontrados</b>
<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	87
<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	88
<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	88
<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	87

Quadro 9 - Quantidade de artigos encontrados a partir dos cruzamentos dos descritores realizados na base de dados COCHRANE. Brasília, 2013

<b>Cruzamento</b>	<b>Encontrados</b>
<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	76
<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	75
<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	76
<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	76

Quadro 10 - Quantidade de artigos encontrados a partir dos cruzamentos dos descritores realizados na base de dados LILACS. Brasília, 2013

<b>Cruzamento</b>	<b>Encontrados</b>
<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	0
<i>Mucositis OR stomatitis AND drug therapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	0
<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND neoplasms</i>	0
<i>Mucositis OR stomatitis AND chemotherapy AND prevention &amp; control AND antineoplastic agents</i>	0

A partir dos resultados oriundos das buscas supracitadas, dois pesquisadores realizaram a leitura dos títulos bem como dos resumos resultantes de cada cruzamento, de forma independente. A pré-seleção feita pelos pesquisadores foi comparada e

discutida para obtenção de um consenso de seleção, tendo como parâmetro os critérios de seleção deste estudo.

Foi realizada a comparação dos resumos verificaram-se os estudos repetidos em uma mesma base de dados, pelas diferentes estratégias de busca empregadas, como também identificaram-se os estudos repetidos entre as quatro bases de dados.

Após a primeira exclusão que se deu a partir dos resumos, foram obtidos os artigos na íntegra dos estudos remanescentes. Assim, os estudos pré-selecionados foram localizados *on-line* quando disponíveis ou por meio de comutação bibliográfica com auxílio da Biblioteca Central do Campus Darcy Ribeiro da UnB. Após leitura criteriosa destes, foram selecionados apenas os artigos que respondiam à pergunta norteadora e aos critérios de seleção.

Após a seleção dos estudos para a revisão, procedeu-se à extração dos dados. Dados são quaisquer informações sobre ou derivada de um estudo, ou seja, detalhes metodológicos, participantes, intervenção, resultados, dentre outros (HIGGINS; GREEN, 2011).

Para tanto, foi utilizado um formulário de coleta de dados (Apêndice) elaborado especificamente para o presente estudo. Antes de sua utilização, o instrumento foi submetido a um teste piloto, em que foi realizada a extração de dados de alguns dos estudos selecionados, pelo revisor principal. Durante essa extração de dados, buscou-se identificar, no instrumento, itens que necessitassem ser modificados. Como durante a realização do teste piloto não houve a necessidade de alterações do instrumento, prosseguiu-se à extração dos dados com os demais estudos selecionados.

Os motivos de exclusão durante a etapa de seleção dos artigos, referentes às buscas efetuadas nas bases de dados MEDLINE, CINAHL e COCHRANE, estão demonstradas nos Quadros 10 a 12, a seguir. Não foi realizado um quadro referente à base de dados LILACS pelo fato de a busca nessa base não ter obtido resultado.

Quadro 11 – Resumo dos motivos de exclusão dos estudos localizados na base de dados MEDLINE, de acordo com cada cruzamento dos descritores. Brasília, 2013.

Base	Descritores do Cruzamento	Número de artigos	Artigo repetido	Fuga do tema	Tipo de estudo	Tratamento de mucosite	Prevenção de mucosite induzida por radioterapia/radioquimioterapia	Idioma	Artigo publicado antes de 2002	Pacientes submetidos à TCTH	Artigo não encontrado	Artigo selecionado
<b>M E D L I N E</b>	<i>Mucositis, stomatitis, drug therapy, prevention &amp; control, neoplasms</i>	91	-	34	02	02	21	04	13	06	-	09
	<i>Mucositis, stomatitis, drug therapy, prevention &amp; control, antineoplastic agents</i>	28	21	-	02	-	-	-	02	-	-	03
	<i>Mucositis, stomatitis, chemotherapy, prevention &amp; control, neoplasms</i>	106	92	02	-	-	06	01	02	02	-	01
	<i>Mucositis, stomatitis, chemotherapy, prevention &amp; control, antineoplastic agents</i>	53	21	04	04	-	01	03	12	01	-	07
<b>TOTAL</b>		<b>278</b>	<b>134</b>	<b>40</b>	<b>08</b>	<b>02</b>	<b>28</b>	<b>08</b>	<b>29</b>	<b>09</b>	<b>-</b>	<b>20</b>

Quadro 12 - Resumo dos motivos de exclusão dos estudos localizados na base de dados CINAHL, de acordo com cada cruzamento dos descritores. Brasília, 2013.

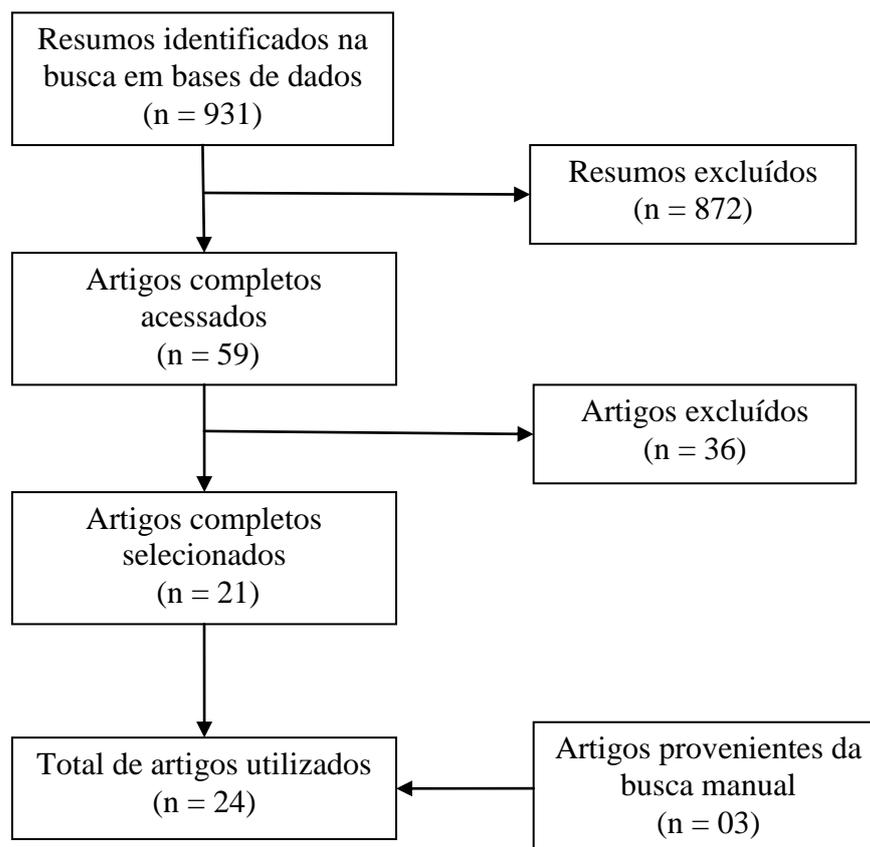
Base	Descritores do Cruzamento	Número de artigos	Artigo repetido	Fuga do tema	Tipo de estudo	Tratamento de mucosite	Prevenção de mucosite induzida por radioterapia/radioquimioterapia	Idioma	Artigo publicado antes de 2002	Pacientes submetidos à TCTH	Artigo não encontrado	Artigo selecionado
<b>C I N A H L</b>	<i>Mucositis, stomatitis, drug therapy, prevention &amp; control, neoplasms</i>	87	-	38	38	02	01	05	-	-	03	0
	<i>Mucositis, stomatitis, drug therapy, prevention &amp; control, antineoplastic agents</i>	88	86	02	-	-	-	-	-	-	-	0
	<i>Mucositis, stomatitis, chemotherapy, prevention &amp; control, neoplasms</i>	88	87	-	-	-	-	-	-	-	01	0
	<i>Mucositis, stomatitis, chemotherapy, prevention &amp; control, antineoplastic agents</i>	87	87	-	-	-	-	-	-	-	-	0
<b>TOTAL</b>		<b>350</b>	<b>260</b>	<b>40</b>	<b>38</b>	<b>02</b>	<b>01</b>	<b>05</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>0</b>

Quadro 13 - Resumo dos motivos de exclusão dos estudos localizados na base de dados COCHRANE, de acordo com cada cruzamento dos descritores. Brasília, 2013.

Base	Descritores do Cruzamento	Número de artigos	Artigos repetidos	Fuga do tema	Tipo de estudo	Tratamento de mucosite	Prevenção de mucosite induzida por radioterapia/radioquimioterapia	Idioma	Artigo publicado antes de 2002	Pacientes submetidos à TCTH	Artigo não encontrado	Artigo selecionado
<b>C O C H R A N E</b>	<i>Mucositis, stomatitis, drug therapy, prevention &amp; control, neoplasms</i>	76	09	29	-	03	23	02	04	03	02	01
	<i>Mucositis, stomatitis, drug therapy, prevention &amp; control, antineoplastic agents</i>	75	72	-	-	-	-	-	01	-	02	0
	<i>Mucositis, stomatitis, chemotherapy, prevention &amp; control, neoplasms</i>	76	76	-	-	-	-	-	-	-	-	0
	<i>Mucositis, stomatitis, chemotherapy, prevention &amp; control, antineoplastic agents</i>	76	76	-	-	-	-	-	-	-	-	0
<b>TOTAL</b>		<b>303</b>	<b>233</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>03</b>	<b>23</b>	<b>02</b>	<b>05</b>	<b>03</b>	<b>04</b>	<b>01</b>

Após a etapa de seleção dos artigos encontrados nas bases de dados, novos artigos foram selecionados a partir da busca manual, que consiste na busca por artigos de interesse encontrados na bibliografia referenciada nos estudos científicos selecionados. Todo o processo de seleção da amostra desta revisão é apresentado no fluxograma, a seguir:

Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos. Brasília, 2013.



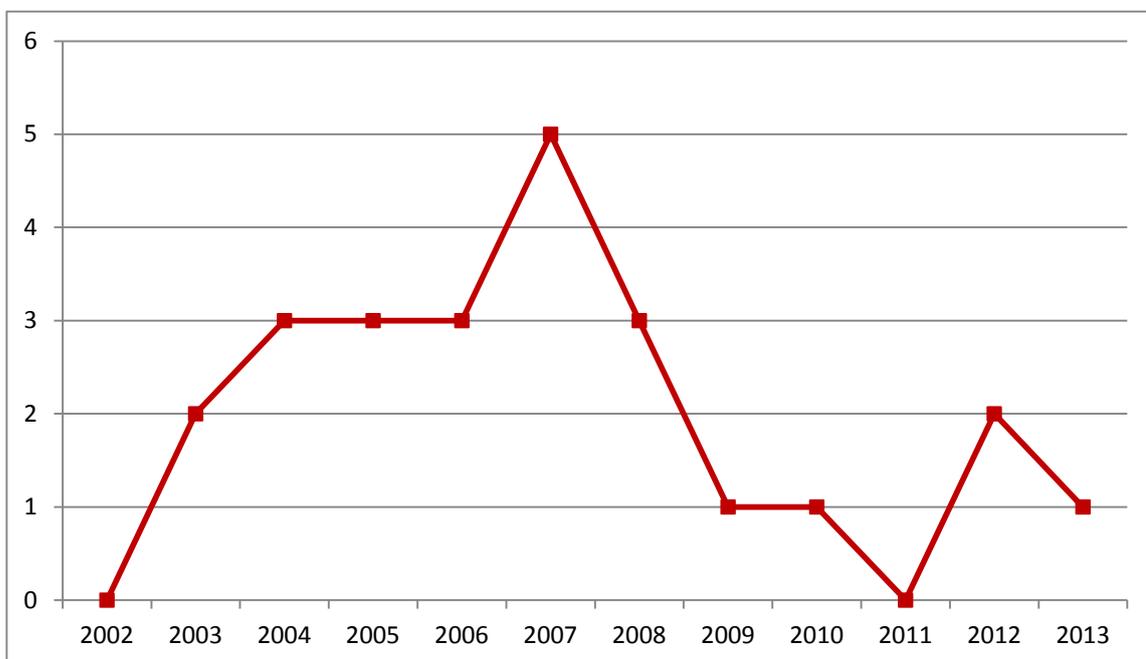
Posteriormente, foi avaliada a qualidade dos estudos incluídos por meio da Escala de Jadad. Esta é aplicada em ensaios clínicos e analisa três critérios: randomização, cegamento e razões para perda ou exclusão de participantes (quando houver). A escala varia de 0 a 5, sendo considerados como de alta qualidade aqueles que obtêm pontuação igual ou superior a 3 (JADAD et al., 1996).

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir são apresentados os resultados obtidos por meio das buscas realizadas para a localização dos artigos que respondessem a questão norteadora. Tais dados serão apresentados de acordo com a data de publicação dos artigos, o periódico no qual foram publicados, o idioma e a base eletrônica de dados onde foram localizadas as 24 publicações incluídas nesta revisão sistemática de literatura.

Conforme pode ser verificado na Figura 3, o ano de 2007 foi o período em que houve mais publicações, sendo publicados cinco artigos da amostra (20,83%). Os anos de 2002 e 2011 não obtiveram nenhuma publicação no período. É importante salientar que, apesar de haver apenas uma publicação no ano de 2013, é possível que surjam outros artigos sobre o tema no decorrer do período, pelo fato de ainda haver cerca de um semestre para a conclusão do ano.

Figura 3 - Número de artigos da amostra publicados nos últimos 11 anos. Brasília, 2013

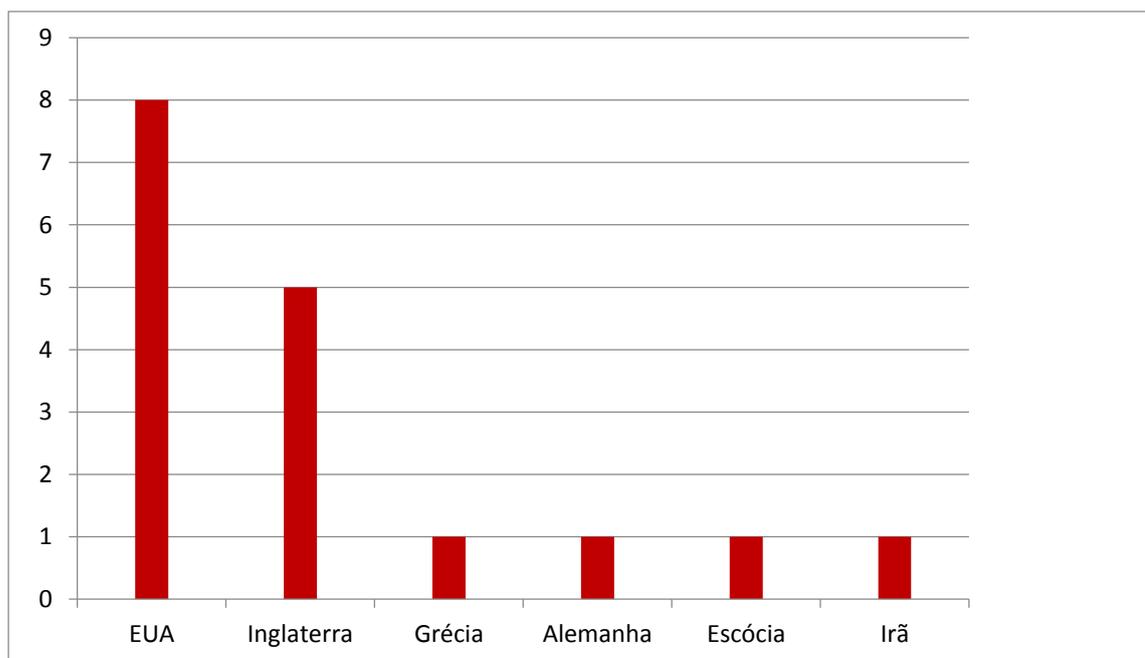


Os 24 artigos selecionados foram publicados em dezessete diferentes revistas científicas, evidenciando o interesse dos periódicos neste tipo de estudo e abordagem (Quadro 13). Sete revistas científicas publicaram dois artigos sobre prevenção de mucosite bucal induzida por quimioterapia em pacientes com câncer, enquanto os outros periódicos obtiveram uma publicação sobre o tema. Os periódicos com maior número de publicações foram: *Supportive Care in Cancer*, *Journal of Clinical Nursing*, *European Journal of Oncology Nursing*, *Journal of Clinical Oncology*, *European Journal of Cancer*, *Cancer* e *Anticancer Research*. Destes, três são classificados como A1 na área de enfermagem, de acordo com o Qualis da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), e um é classificado com indicativo de qualidade A2 na área de enfermagem. Os demais não possuem classificação dentro da área de enfermagem.

Quanto ao país de origem dos periódicos, a maioria deles (47,05%) é proveniente dos Estados Unidos da América (EUA), seguido pela Inglaterra (29,41%), conforme apresentando na Figura 4. Não foi identificada nenhuma publicação em revistas científicas brasileiras.

Todos os estudos foram publicados no idioma inglês e existe predominância de indexação na base de dados PUBMED (83,33%), conforme se verifica no Quadro 13.

Figura 4 - Países de origem dos periódicos onde os artigos selecionados foram publicados. Brasília, 2013.



Quadro 14 - Distribuição dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo ano de publicação, país de origem, idioma, periódico e base de dados. Brasília, 2013.

Nº do estudo	Ano	País da Revista	Idioma	Periódico	Fonte de Dados
01	2005	EUA	Inglês	Journal of the National Medical Association	BUSCA MANUAL
02	2005	Inglaterra	Inglês	Journal of Clinical Nursing	PUBMED
03	2005	Inglaterra	Inglês	Journal of Clinical Nursing	PUBMED
04	2007	Escócia	Inglês	European Journal of Oncology Nursing	PUBMED
05	2012	Escócia	Inglês	European Journal of Oncology Nursing	PUBMED
06	2006	EUA	Inglês	Cancer	PUBMED
07	2007	EUA	Inglês	Clinical Nutrition	PUBMED/COCHRANE
08	2008	Inglaterra	Inglês	The Journal of International Medical Research	COCHRANE
09	2004	Inglaterra	Inglês	European Journal of Cancer	PUBMED
10	2006	Alemanha	Inglês	Supportive Care in Cancer	PUBMED/COCHRANE
11	2006	EUA	Inglês	Journal of Clinical Oncology	PUBMED
12	2010	EUA	Inglês	Annals of Internal Medicine	PUBMED
13	2004	Grécia	Inglês	Anticancer Research	PUBMED
14	2010	Inglaterra	Inglês	European Journal of Cancer Care	PUBMED
15	2003	Inglaterra	Inglês	Journal of Hospital Infection	PUBMED
16	2008	EUA	Inglês	Cancer	BUSCA MANUAL
17	2012	Irã	Inglês	Archives of Iranian Medicine	PUBMED
18	2007	EUA	Inglês	Photomedicine and Laser Surgery	BUSCA MANUAL
19	2004	Grécia	Inglês	Anticancer Research	PUBMED
20	2007	EUA	Inglês	Journal of Pediatric Hematology/Oncology	PUBMED
21	2003	Alemanha	Inglês	Supportive Care in Cancer	PUBMED
22	2009	EUA	Inglês	Journal of Clinical Oncology	PUBMED/COCHRANE
23	2008	EUA	Inglês	Investigational New Drugs	PUBMED
24	2007	Inglaterra	Inglês	European Journal of Cancer	PUBMED

Após extração de dados dos artigos selecionados, os mesmos foram agrupados de acordo a intervenção utilizada nos estudos, a saber: crioterapia, glutamina, cuidado bucal, palifermina, alopurinol, clorexidina e outras intervenções.

Assim, os artigos foram distribuídos da seguinte forma: cinco artigos na categoria **crioterapia**, três na categoria **glutamina**, dois artigos nas categorias **cuidado bucal**, **palidermina**, **alopurinol** e **clorexidina**, e oito dentro da categoria **outras intervenções**. As

intervenções utilizando sulfato de zinco, laser, amifostina, goma de mascar, sucralfato, fator intestinal humano de recombinação, kefir, e vitamina E foram alocados nessa última categoria, sendo cada uma analisadas por apenas um artigo da amostra. A aleatorização da amostra foi predominante entre os estudos selecionados. Apenas dois estudos (8,33%) não foram randomizados, conforme se observa no Quadro 14.

Quadro 15 - Distribuição dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo título, ano de publicação, categoria temática e randomização. Brasília, 2013.

(continua)

Nº do estudo	Título	Ano	Categoria Temática	Randomização	
				Sim	Não
1	Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy	2005	Crioterapia	X	
2	Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5-fluorouracil	2005	Crioterapia	X	
3	Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis	2005	Crioterapia	X	
4	Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study	2007	Crioterapia	X	
5	Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial	2012	Crioterapia	X	
6	Randomized, placebo-Controlled trial of saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy	2006	Glutamina	X	
7	The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test	2007	Glutamina	X	
8	Pilot study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients	2008	Glutamina	X	

Quadro 14 - Distribuição dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo título, ano de publicação, categoria temática e randomização. Brasília, 2013.

(continuação)

Nº do estudo	Título	Ano	Categoria Temática	Randomização	
				Sim	Não
9	Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care	2004	Cuidado Bucal	X	
10	Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients	2006	Cuidado Bucal	X	
11	Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy	2006	Palifermina	X	
12	Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer	2010	Palifermina	X	
13	Prophylactic efficacy of allopurinol ice ball for leucovorin/5-fluorouracil therapy-induced stomatitis	2004	Alopurinol		X
14	Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis	2010	Alopurinol	X	
15	Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from a antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blinded, block-randomized, controlled study.	2003	Clorexidina	X	
16	Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies	2008	Clorexidina	X	
17	Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial	2012	Outras Intervenções	X	

Quadro 14 - Distribuição dos estudos incluídos na revisão sistemática, segundo título, ano de publicação, categoria temática e randomização. Brasília, 2013.

(continuação)

Nº do estudo	Título	Ano	Categoria Temática	Randomização	
				Sim	Não
18	Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients	2007	Outras Intervenções	X	
19	Outcome of local application of amifostine (WR-1065) on epirubicin-induced oral mucositis. a phase ii study	2004	Outras Intervenções		X
20	Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy	2007	Outras Intervenções	X	
21	Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial	2003	Outras Intervenções	X	
22	Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy	2009	Outras Intervenções	X	
23	Randomized controlled trial of pilocarpine hydrochloride for the moderation of oral mucositis during autologous blood stem cell transplantation.	2005	Outras Intervenções	X	
24	Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients	2007	Outras Intervenções	X	

A seguir são descritos os estudos de acordo com a categoria de intervenção na qual foram distribuídos:

## 6.1 CRIOTERAPIA

A crioterapia – tratamento por meio da aplicação local do frio – vem sendo apontada por estudiosos como um método barato e de fácil aplicabilidade para prevenir o aparecimento de mucosite bucal decorrente do tratamento de quimioterapia (PETERSON et al., 2013; WORTHINGTON et al., 2011).

A hipótese que explica o conceito de prevenção associada à crioterapia é a de que a substância gelada dentro da cavidade bucal causa vasoconstrição local, diminuindo o fluxo sanguíneo do tecido e, conseqüentemente, reduzindo a distribuição do quimioterápico para as células da mucosa (SCULLY, SONIS, DIZ, 2006).

Dos artigos que fizeram parte da amostra deste estudo, cinco abordaram a utilização da crioterapia como uma medida de prevenção da mucosite bucal. A síntese dos estudos é apresentada nos Quadros 15 a 19.

Quadro 16 - Síntese do Estudo 01. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 01</b>		<b>Jadad: 1</b>
<b>Autores</b>	Baydar M.; Dikilitas M.; Sevinc A.; Aydogdu I.	
<b>Título</b>	Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy	
<b>Periódico</b>	Journal of the National Medical Association	
<b>Ano</b>	2005	
<b>Objetivo</b>	Investigar os efeitos de crioterapia local na incidência de mucosite durante o tratamento com 5-FU em combinação com ácido folínico (Leucovorin).	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico randomizado. Em um total de 99 ciclos, 40 pacientes receberam quimioterapia com 5-FU em combinação com ácido folínico. Cada ciclo foi considerado como um único caso.	
<b>Intervenção</b>	Crioterapia foi oferecida ao mesmo paciente em ciclos alternados. Quando a crioterapia foi instituída no primeiro ciclo, não foi utilizada no último e vice-versa. Pacientes mantiveram pedaços de gelo na boca desde o início da infusão intravenosa de 5-FU, até 10 minutos depois do tratamento.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	A cavidade bucal foi avaliada por um médico nos dias 05, 10, 15 e 21 de cada ciclo, de acordo com a escala da OMS.	
<b>Resultado</b>	Enquanto mucosite bucal foi desenvolvida em 6,7% dos ciclos com crioterapia, esta proporção foi de 38,9% em ciclos administrados sem crioterapia. Na análise de regressão logística, o desenvolvimento de mucosite teve correlação apenas com crioterapia (OR = 11,5; IC 95% = 3,2 - 41,9; p = 0,001). No total de 24 ciclos em que a mucosite foi desenvolvida, os percentuais de mucosite graus 1, 2 e 3 foram de 66,7%, 20,8% e 12,5%, respectivamente. Mucosite grau 4 não foi observada em nenhum dos casos. Apenas mucosite grau 1 foi observada nos ciclos administrados com crioterapia.	
<b>Conclusão</b>	Crioterapia apresentou efeito protetor contra o desenvolvimento de mucosite.	

Quadro 17 - Síntese do Estudo 02. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 02</b>		<b>Jadad: 2</b>
<b>Autores</b>	Nikoletti S.; Hyde S.; Myers H.; Kristjanson L. J.	
<b>Título</b>	Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5-fluorouracil	
<b>Periódico</b>	Journal of Clinical Nursing	
<b>Ano</b>	2005	
<b>Objetivo</b>	Comparar o uso de gelo comum, de gelo com sabor e cuidados padrão em relação ao efeito sobre a mucosite e verificar as percepções dos pacientes a respeito das duas formas de crioterapia bucal.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico randomizado, <i>cross over</i> , controlado. Foi utilizado para análise 67 pacientes em uso de 5-fluorouracil (5-FU), aleatorizados para receber cada uma das três intervenções, nos três ciclos de quimioterapia: (1) somente tratamento padrão; (2) tratamento padrão mais gelo simples e (3) tratamento padrão mais gelo com sabor.	
<b>Intervenção</b>	A crioterapia ocorreu por meio da movimentação de pedaços de gelo na boca durante cinco minutos antes, cinco minutos durante e 20 minutos após a administração de 5-FU. O tratamento padrão foi constituído por enxaguatório bucal de água pura ou salgada, quatro vezes ao dia, além de uso de uma escova macia e creme dental não-abrasivo.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Mucosite bucal foi avaliada por enfermeiros antes do início de cada ciclo da quimioterapia e 15 dias após cada intervenção. Dois instrumentos foram utilizados para medir os resultados da mucosite: escala da <i>Western Research Consortium Cancer Nursing</i> (WCCNR) e a <i>Oral Assessment Guide</i> (OAG).	
<b>Resultado</b>	Efeitos secundários tais como a sensibilidade, náuseas e dor de cabeça foram relatados mais frequentemente para o gelo com sabor (n = 11) em comparação com gelo simples (n = 5) e o tratamento padrão (n = 1). Os resultados evidenciaram que as duas formas de crioterapia bucal foram eficazes na redução da severidade da mucosite após cada ciclo (p < 0,05).	
<b>Conclusão</b>	Ambas as formas de crioterapia foram eficazes na redução da gravidade da mucosite bucal após quimioterapia e foram mais eficazes do que o cuidado padrão sozinho. Gelo com sabor foi associado com maior frequência de efeitos colaterais.	

Quadro 18 - Síntese do Estudo 03. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 03</b>		<b>Jadad: 0</b>
<b>Autores</b>	Karagözglu, S.; Ulusoy, M. F.	
<b>Título</b>	Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis	
<b>Periódico</b>	Journal of Clinical Nursing	
<b>Ano</b>	2005	
<b>Objetivo</b>	Investigar o efeito da crioterapia bucal sobre o desenvolvimento da mucosite induzida por tratamento quimioterápico, em pacientes com administração de quimioterapia combinada.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico randomizado envolvendo 60 pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica pela primeira vez, com protocolo de único dia de tratamento ou de três vezes consecutivas. Cada sessão durou de 5-30 minutos, com dois dos seguintes medicamentos: etoposide, cisplatina, mitomicina e vimblastina. Trinta pacientes foram alocados no grupo controle e outros 30 participaram do grupo experimental (crioterapia).	
<b>Intervenção</b>	Cubos de gelo em um tamanho que pudessem ser movidos facilmente na boca e cujos cantos foram suavizados, a fim de que não causassem irritações, foram utilizados como crioterapia bucal no grupo experimental. A intervenção foi iniciada cinco minutos antes da quimioterapia e mantida durante as infusões venosas.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	O grau de severidade da mucosite foi constatado através das escalas <i>Patient-Judged Mucositis Grading</i> e <i>Physician-Judged Mucositis Grading</i> , originalmente desenvolvidas por Mahood et al. (1991), ambas através de avaliações que variavam de 0 a 4. O pH da boca também foi avaliado.	
<b>Resultado</b>	Segundo a avaliação dos pacientes, a taxa de mucosite foi de 36,7% no grupo que fez uso de crioterapia e 90,0% no grupo controle ( $p < 0,05$ ). De acordo com a avaliação do médico, a taxa de mucosite foi de 10,0% no grupo da intervenção em estudo e 50,0% no grupo controle ( $p < 0,05$ ). O escore médio mais alto após a quimioterapia foi de 0,23 (dia 11) no grupo experimental e de 0,83 no grupo controle (dia 6).	
<b>Conclusão</b>	De acordo com os resultados encontrados, a crioterapia bucal possui grande contribuição na redução da mucosite.	

Quadro 19 - Síntese do Estudo 04. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 04</b>		<b>Jadad: 1</b>
<b>Autores</b>	Papadeas E.; Naxakisa S.; Rigaa M.; Kalofonosb Ch.	
<b>Título</b>	Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study	
<b>Periódico</b>	European Journal of Oncology Nursing	
<b>Ano</b>	2007	
<b>Objetivo</b>	Investigar se a crioterapia por via oral alivia a mucosite bucal induzida pelo quimioterápico 5-FU.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico randomizado. Pacientes que estavam recebendo sua primeira dose de 5 dias consecutivos de leucovorin (20 mg/m <sup>2</sup> ) e 5-FU (600 mg/m <sup>2</sup> ) foram randomizados para o grupo experimental (n = 36) e controle (n = 40) e acompanhados por três ciclos consecutivos.	
<b>Intervenção</b>	Todos os pacientes do grupo de crioterapia receberam cubos de gelo triturados fornecidos por enfermeiros oncológicos. Foram instruídos a movimentar o gelo em sua cavidade bucal 5 minutos antes, durante e até 30 minutos após a administração intravenosa 5-FU. Eles foram orientados frequentemente a encher a boca com gelo, antes que o gelo anterior tivesse completamente derretido.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	A avaliação da gravidade da mucosite foi realizada de duas formas, ambas graduando a mucosite de 0 a 4. Uma avaliação foi realizada por otorrinolaringologistas, cegos para a randomização, e a outra pelos próprios pacientes.	
<b>Resultado</b>	As porcentagens de pacientes que estavam livres de toxicidade bucal foram significativamente mais elevadas no braço da crioterapia (p < 0,01) de acordo com a avaliação dos médicos em todos os três ciclos de quimioterapia. De acordo com a avaliação dos usuários, os percentuais de pacientes que não sofreram de mucosite foram significativamente maiores no grupo de crioterapia após o primeiro ciclo e terceiro (p < 0,05) e também após o segundo ciclo de quimioterapia (p < 0,01).	
<b>Conclusão</b>	A crioterapia diminuiu a incidência de mucosite bucal decorrente de tratamento quimioterápico utilizando 5-FU.	

Quadro 20 - Síntese do Estudo 05. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 05</b>		<b>Jadad: 2</b>
<b>Autores</b>	Katranci N., Ovayolu N.; Ovayolu O.; Sevinc A.	
<b>Título</b>	Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial	
<b>Periódico</b>	European Journal of Oncology Nursing	
<b>Ano</b>	2012	
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia da crioterapia oral na prevenção de mucosite bucal decorrente do tratamento quimioterápico utilizando 5-FU e leucovorin.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico randomizado no qual foram incluídos 60 pacientes, sendo 30 deles inseridos no grupo controle e 30 no grupo experimental.	
<b>Intervenção</b>	Os cubos de gelo foram preparados de uma maneira que não causasse irritação na mucosa dos pacientes e que pudessem ser movimentados facilmente nos cantos da boca. Os pedaços de gelo foram dados aos pacientes do grupo experimental 5 minutos antes do tratamento quimioterápico, durante o tratamento, e no prazo de 15 minutos após a quimioterapia, totalizando 30 minutos de administração contínua.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	A avaliação da mucosite foi realizada através da escala da OMS nos dias 7, 14 e 21.	
<b>Resultado</b>	A incidência de mucosite graus 1, 2 e 3 foi maior no grupo controle que no experimental ( $p < 0,05$ ) nos dias 7 e 14. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na avaliação realizada no dia 21 ( $p > 0,05$ ).	
<b>Conclusão</b>	A crioterapia foi eficaz na diminuição da incidência de mucosite bucal decorrente de tratamento com 5-FU e leucovorin.	

Tendo como base os dados apresentados na síntese dos artigos, observa-se que a população incluída nos estudos em sua maioria foi constituída por pacientes em uso de 5-fluourouracil. O **estudo 03** foi o único que não utilizou pacientes em uso de 5-FU em sua amostra. Esta, por sua vez, foi bastante variada, incluindo pacientes em uso de etoposide, cisplatina, mitomicina e vimblastina.

Sabe-se que a estomatotoxicidade dos agentes antineoplásicos relacionados à mucosa bucal varia com a dose, a combinação de drogas empregadas, o tempo de administração e a condição física do paciente. No entanto, algumas drogas possuem atividade tóxica mais

acentuada nesta área, especialmente quando aplicadas em altas doses, como o 5-FU. Também podem ocorrer com uso de etoposide, mitomicina e vimblastina. Isso justifica a presença de tais drogas nos protocolos quimioterápicos aos quais os pacientes eram submetidos nos estudos que avaliaram a intervenção crioterapia.

As escalas para avaliação da mucosite foram variadas, sendo utilizadas as escalas da WCCNR e OAG em um estudo, a escala da OMS em dois estudos e duas escalas voltadas para o paciente e para o profissional de saúde nos dois estudos restantes.

A escala da WCCNR é uma escala observacional que varia de 0 a 3, onde as lesões são registradas, levando em consideração o tamanho, a cor e o sangramento das mesmas. Um fator limitador desta escala pode ocorrer no momento da medição das lesões, devido à dor e à presença de sangramento (RODRIGUES, 2006). A OAG, por sua vez, é constituída por oito categorias de observação: voz, deglutição, lábios, língua, saliva, mucosa Bucal, gengivas e dentes ou área de suporte das dentaduras. Para cada categoria, este guia contempla três tipos de avaliações descritivas, correspondentes a: (1) achados normais; (2) alterações moderadas sem comprometimento severo da integridade do epitélio ou da função sistêmica e (3) alterações graves com comprometimento da integridade do epitélio ou da função sistêmica (SERRANO, 2006).

O *Guideline for Physician Mucositis Grading* e o *Guideline for Patient Mucositis Grading*, desenvolvidos por Mahood et al. (1991), são escalas que variam de 0 a 4 e os critérios de avaliação são bem parecidos com os da escala proposta pela OMS. Na escala destinada aos pacientes, é necessária uma linguagem menos técnica para que os indivíduos não apresentem dúvidas no momento de seu preenchimento. Desta forma, os pacientes preenchem o questionário, permitindo a avaliação de seu próprio grau de mucosite, conforme a seguinte classificação: (0) nenhum desconforto; (1) leve desconforto; (2) desconforto, mas capaz de ingerir alimentos sólidos; (3) desconforto acentuado que interfere na alimentação de alimentos sólidos e (4) desconforto acentuado que o impede de tomar líquido ou alimento por via oral, exigindo, portanto, alimentação intravenosa.

O **estudo 01**, realizado por Baydar et al. (2005), é um ensaio clínico randomizado que investigou os efeitos da crioterapia local na incidência de mucosite durante o tratamento com 5-FU e Leucovorin. Foi evidenciado um resultado positivo da crioterapia em relação à mucosite bucal, diminuindo a sua incidência. O uso de dentadura foi uma variável que não obteve correlação estatisticamente significativa com o desenvolvimento da mucosite bucal

( $p = 0,774$ ). A crioterapia foi bem tolerada, nenhum efeito colateral local ou sistêmico foi observado.

O **estudo 02**, realizado por Nikoletti et al. (2005), foi desenhado para comparar o uso de gelo simples com gelo com sabor, para (1) determinar se o gelo com sabor seria igualmente eficaz na redução da mucosite e se é mais palatável do que o gelo simples; (2) determinar as percepções dos doentes em relação a crioterapia em comparação aos cuidados padrão na boca e (3) identificar eventuais barreiras dos pacientes para o uso de crioterapia oral.

Esse ensaio clínico randomizado foi realizado com setenta e nove pacientes em uso de 5-FU. Doze pacientes não completaram a primeira intervenção. Apenas um caso foi resultado da intolerância do paciente em relação à intervenção, sendo o restante devido à morte, progressão da doença, reação severa à quimioterapia, problemas no transporte e mudança de internação. Assim, a análise de dados foi baseada nos resultados de 67 doentes.

A avaliação da dor bucal foi realizada por meio de uma escala que variava de 0 a 10. Os participantes também foram convidados a preencher um questionário para determinar o seu conforto e satisfação com a crioterapia bucal, bem como os fatores que afetam a adesão. Devido à complexidade do desenho do estudo, em que pré e pós-escores foram obtidos por três ciclos de intervenção, o método de análise de dados mais adequado envolveu o uso de escores de mudança (escore pós-intervenção menos pré-escore). Essas pontuações foram dicotomizadas para indicar se a pontuação havia aumentado do período pré a pós-intervenção (início ou agravamento dos sintomas) ou permanecia a mesma e/ou havia diminuído (sem alteração ou uma melhora clínica, respectivamente).

Apenas 28 indivíduos estiveram disponíveis para análise dos escores. Especificamente, gelo foi mais eficaz do que o tratamento padrão na redução da média de dor relatada (Wilcoxon  $z = 2,61$ ,  $p = 0,009$ ). No entanto, gelo com sabor não diferiu de qualquer um dos outros dois tratamentos (Wilcoxon  $z = 1,43$ ,  $p = 0,152$ ; Wilcoxon  $z = 0,55$ ,  $p = 0,581$ ). A utilização de leucovorin pareceu aumentar as chances de doentes com sintomas da mucosite em pelo menos quatro vezes (OR: 4,46; IC = 1,00 – 19,9;  $p = 0,05$ ). Efeitos secundários, tais como a sensibilidade, náuseas e dor de cabeça, foram relatados mais frequentemente no grupo que fez uso de gelo com sabor ( $n = 11$ ) em comparação ao gelo simples ( $n = 5$ ) e o tratamento padrão ( $n = 1$ ). Gelo com sabor foi impopular devido à doçura do produto, que também pode ter contribuído para relatos de náuseas. Os resultados deste

estudo também confirmaram que ambas as formas de crioterapia por via oral foram eficazes na redução da severidade da mucosite bucal após cada ciclo.

No **estudo 03**, ensaio clínico randomizado realizado por Karagözglu e Ulusoy (2005), foram incluídos na amostra 60 pacientes submetidos à quimioterapia com dois dos seguintes medicamentos: etoposide, cisplatina, mitomicina e vimblastina. Além de um resultado positivo da crioterapia em relação ao surgimento da mucosite bucal, valores do pH oral aumentaram em 90% nos indivíduos em uso de crioterapia, o que indica que o risco de mucosite foi reduzido, pois mudou o ambiente bucal de ácido para alcalino, aumentando a proteção bucal. Já no grupo controle os valores do pH bucal permaneceram inalterados ou diminuíram em 86,7% dos indivíduos, o que indica risco aumentado para mucosite ( $p < 0,05$ ), pois o pH deslocou-se para ácido após quimioterapia. De acordo com os autores do estudo, o pH bucal é considerado normal entre 6,3 e 7,2.

No **estudo 04**, ensaio clínico randomizado realizado por Papadeas et al. (2007), o grau médio de mucosite foi significativamente reduzido no grupo de crioterapia em todos os três ciclos de quimioterapia, de acordo tanto com a avaliação dos médicos como dos pacientes.

A crioterapia foi bem tolerada pela maioria dos pacientes. Seis deles queixaram-se de leve e temporária dormência na boca ou dor de cabeça, que foram resolvidos rapidamente com o fim de crioterapia. Nenhum dos pacientes precisou encerrar a crioterapia antes do esperado.

O **estudo 05**, de Katranci et al. (2012), teve como objetivo avaliar a eficácia da crioterapia na prevenção de mucosite bucal decorrente do tratamento quimioterápico utilizando 5-fluorouracil e leucovorin. Os doentes nos grupos experimental e controle tinham as mesmas características em termos de sexo, uso de prótese dentária, tabagismo, xerostomia, presença de doenças sistêmicas e o tipo de câncer. Também foi garantido que os pacientes de ambos os grupos da pesquisa fossem compostos por indivíduos com características semelhantes no que diz respeito ao nível de educação, à escovação dental, à perda de apetite, ao estadiamento da doença e à duração do tratamento.

O tempo de duração da crioterapia foi selecionado de acordo com a meia-vida da droga quimioterápica. Uma vez que o 5-FU tem uma meia-vida curta de cerca de 20 minutos (BONASSA; SANTANA, 2012), crioterapia bucal em torno de 30 a 45 minutos, imediatamente antes e após a administração do quimioterápico pode reduzir a frequência de

mucosite bucal. O estudo demonstrou resultados positivos em relação ao uso da crioterapia na prevenção da mucosite. Só não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na avaliação realizada no dia 21 ( $p > 0,05$ ), apesar dos resultados apontarem para uma tendência positiva em relação à crioterapia.

Os estudos evidenciam que a terapia por gelo reduz a gravidade e incidência de mucosite bucal, com conseqüente benefício clínico aos pacientes submetidos a alguns tratamentos quimioterápicos. Sua eficácia na prevenção de mucosite bucal em pacientes submetidos à quimioterapia com 5-FU foi evidenciada nos estudos que utilizaram esses pacientes como amostra da pesquisa. Apesar do resultado positivo no **estudo 02** em relação à crioterapia, a diversidade da amostra não permite avaliar a eficácia do procedimento para cada um dos quimioterápicos utilizados.

É importante salientar que, apesar das baixas pontuações da escala de Jadad nestes estudos, o valor máximo que poderiam receber é 3, visto que já perderiam de antemão os dois pontos que estão relacionadas ao cegamento do estudo. Isto porque a intervenção com uso de gelo bucal não permite que os pacientes desconheçam a intervenção a ser utilizada e que um placebo seja adotado na pesquisa. Dessa forma, essa escala possui limitações em estudos nos quais o duplo cegamento não é possível de ser realizado.

Com a crioterapia, é possível reduzir a incidência da mucosite bucal. Além disso, o baixo custo do procedimento torna uma intervenção viável de ser aplicada nos serviços de quimioterapia. É uma intervenção extremamente bem tolerada e possui boa relação custo-benefício. Desconhece-se, entretanto, se a crioterapia pode ser tolerada em períodos de tratamento prolongado ou se seria efetiva em regimes que exigem vários dias de tratamento, associando outras drogas que podem ter uma fase de eliminação prolongada ou se o paciente também esteja sendo, concomitantemente, tratado com radioterapia.

## 6.2 GLUTAMINA

A glutamina ou L-glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma e no tecido muscular, sendo também encontrada em quantidades relativamente elevadas em outros tecidos corporais (BOLIGON; HUTH, 2011).

L-glutamina é considerada um aminoácido não essencial, embora possua muitas funções bioquímicas primárias. É uma fonte energética importante de células de rápido crescimento e substituição. Está envolvida indiretamente na regulação de sínteses de proteína e trata-se de uma fonte de energia essencial na manutenção e restauração do trato gastrointestinal (YAVAS et al., 2013).

As células do trato gastrointestinal têm normalmente um curto tempo de vida, que varia de 3 a 4 dias, e utilizam a glutamina como uma fonte de combustível para realização do processo oxidativo. As terapias oncológicas podem destruir estas células rapidamente devido ao fato de seus mecanismos de ação estarem direcionados às células de crescimento acelerado (YAVAS et al., 2013). Como a glutamina é uma fonte importante de energia para o epitélio gastrointestinal, estudos sugerem que a suplementação dietética com a glutamina possa proteger o intestino tanto da radiação quanto da quimioterapia (GAURAV; SHUKLA; PANDEY, 2012).

Três artigos que avaliaram o uso de glutamina na prevenção de mucosite foram incluídos na amostra do estudo. A síntese dos estudos é apresentada nos Quadros 20 a 22.

Quadro 21 - Síntese do Estudo 06. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 06</b>		<b>Jadad: 4</b>
<b>Autores</b>	Peterson, D. E; Jones, J. B; Petit R. G.	
<b>Título</b>	Randomized, placebo-controlled trial of saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy	
<b>Periódico</b>	Cancer	
<b>Ano</b>	2007	
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia e a segurança da suspensão oral de glutamina (Saforis®) na prevenção e tratamento de mucosite bucal.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo cego, placebo-controlado, <i>crossover</i> fase III. Trezentos e vinte e seis pacientes com câncer de mama, que foram submetidos à quimioterapia com antraciclinas e desenvolveram mucosite bucal grau $\geq 2$ durante um ciclo de quimioterapia ( <i>screening</i> ) foram randomizados para receber glutamina (n = 163) ou placebo (n = 163) no ciclo de tratamento seguinte (ciclo 1), sendo realizado um cruzamento do paciente no próximo ciclo (ciclo 2).	
<b>Intervenção</b>	Glutamina foi administrada numa dose de 2,5 g em 5 mL, três vezes por dia. Iniciou-se no primeiro dia de quimioterapia e continuou durante 14 dias após a última dose desta, em pacientes que não desenvolveram mucosite; até cinco dias após a resolução da mucosite para pacientes que apresentaram mucosite bucal ou até o fim do ciclo de tratamento. A droga foi movimentada na boca durante 30 segundos e depois engolida.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	A mucosa bucal foi avaliada três vezes por semana, em dias não consecutivos, durante o ciclo de <i>screening</i> e ciclos de tratamento 1 e 2 e, adicionalmente, nos dias 16 e 18 de cada ciclo, se o paciente desenvolveu mucosite bucal. As escalas utilizadas foram a OMAS e a da OMS.	
<b>Resultado</b>	No Ciclo 1, glutamina reduziu significativamente a incidência de mucosite bucal grau $\geq 2$ (38,7% vs 49,7%; p = 0,026) e grau 3 da OMS (1,2% vs 6,7%; p = 0,005) comparado ao placebo. Neste ciclo a glutamina também reduziu significativamente o pior grau de mucosite bucal da OMAS (p = 0,013). Os pacientes que recebem glutamina no Ciclo 1 tiveram uma incidência de mucosite menor do que a esperada quando recebeu o placebo no ciclo seguinte (p = 0,027).	
<b>Conclusão</b>	A glutamina foi eficaz e segura na prevenção de mucosite bucal decorrente de tratamento quimioterápico que acarreta toxicidade na mucosa.	

Quadro 22 - Síntese do Estudo 07. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 07</b>		<b>Jadad: 2</b>
<b>Autores</b>	Choi K.; Lee S.S.; Oh S.J.; Lim S.Y.; Lim S.Y.; Jeon WK.; Oh T.Y.; Kim J.W.	
<b>Título</b>	The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test	
<b>Periódico</b>	Clinical Nutrition	
<b>Ano</b>	2007	
<b>Objetivo</b>	Examinar a utilidade do teste de crômio 51-etileno-acetato diaminetetra (51Cr-EDTA), bem como os efeitos de suplementos orais de glutamina na mucosite induzida por 5-FU/LV.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico randomizado aberto. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para o grupo de glutamina ou para o grupo de cuidados de suporte. Todos os doentes receberam 5-FU/LV e receberam 30 minutos de crioterapia bucal, quatro vezes ao dia durante a quimioterapia. 22 dos 51 pacientes receberam glutamina e 29 receberam apenas cuidados de suporte. Dezoito voluntários saudáveis foram colocados no grupo controle, a fim de estabelecer valores normais de permeabilidade intestinal.	
<b>Intervenção</b>	A glutamina suplementar foi administrada por via entérica. Os pacientes foram instruídos a consumir 30 g/dia, três vezes por dia. A suplementação com glutamina continuou durante 15 dias. Esta foi iniciada três dias antes da introdução da quimioterapia.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Mucosite foi classificada de acordo com a NCI- CTC, versão 3.0.	
<b>Resultado</b>	Observou-se mucosite grau 2-4 em dois pacientes do grupo de intervenção (9%), e em 11 (38%) pacientes do grupo controle (p = 0,01).	
<b>Conclusão</b>	A glutamina foi eficaz na prevenção de mucosite grau 2-4.	

Quadro 23 - Síntese do Estudo 08. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 08</b>		<b>Jadad: 1</b>
<b>Autores</b>	Sornsuvit C., Komindr S.; Chuncharunee S.; Wanikiat P.; Archararit N.; Santanirand P.	
<b>Título</b>	Pilot study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients	
<b>Periódico</b>	The Journal of International Medical Research	
<b>Ano</b>	2008	
<b>Objetivo</b>	Avaliar o efeito de dipeptídeo de glutamina na prevenção de efeitos colaterais induzida por quimioterapia e avaliar o custo-eficácia dessa intervenção.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico randomizado. Dezesesseis pacientes com leucemia mielóide aguda internados para receber a quimioterapia foram incluídos no estudo, sendo randomizados para receber suplementação por via intravenosa com dipeptídeo de glutamina (n= 8) ou quantidade equivalente de mistura padrão de aminoácidos (n = 8).	
<b>Intervenção</b>	Foram administrados 30 g/dia de dipeptídeo de glutamina no grupo de intervenção e equivalente quantidade de mistura padrão de aminoácidos no grupo controle, consecutivamente, durante cinco dias (dias 1-5), em cada ciclo de quimioterapia.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Além da avaliação de outros efeitos da quimioterapia, a avaliação da mucosa bucal foi realizada diariamente. Avaliação de eficácia foi com base na porcentagem de pacientes livres de mucosite bucal grave (graus 3 e 4 de acordo com a NCI-TCT).	
<b>Resultado</b>	Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação à duração ou severidade da mucosite bucal.	
<b>Conclusão</b>	O uso de dipeptídeo de glutamina intravenoso não ajudou a diminuir a severidade e duração da mucosite em pacientes com leucemia mielóide aguda.	

Dos três artigos selecionados, um utilizou a glutamina por via intravenosa e os outros dois administraram glutamina por via oral. A amostra dos estudos foi bastante variada entre si. Cada um deles utilizou pacientes com diferentes tipos de câncer e tratamentos quimioterápicos distintos. As escalas para avaliação da mucosite foram: NCI-CTC (2 artigos) e OMAS/OMS (1 artigo).

**O estudo 06**, um ensaio clínico realizado por Peterson, Jones e Petit (2007), teve como objetivo primário avaliar a eficácia e a segurança da suspensão oral de glutamina na prevenção e tratamento de mucosite bucal. Os pacientes foram instruídos a abster-se de comer ou beber durante 30 minutos após a utilização da suspensão oral.

A autoavaliação do paciente em relação à capacidade de comer alimentos sólidos durante o ciclo 1 de tratamento demonstraram uma diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes que puderam se alimentar com comidas sólidas no grupo da glutamina, em comparação com o grupo placebo (97,5% vs 91,9%,  $p = 0,039$ ). Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à intensidade da dor bucal ou dificuldade de engolir.

Os ensaios clínicos que utilizam como desenho metodológico o *crossover* supõem que os efeitos do fármaco utilizado no primeiro ciclo não afetarão o resultado do segundo ciclo ou que a transição de efeitos será igual nas duas sequências de tratamento. Como foi detectada uma diferença estatística entre os dois grupos de sequência de tratamento ( $p = 0,0269$ ) na transição de efeitos, esta suposição foi rejeitada e o estudo foi analisado como um único ciclo de tratamento, com desenho de estudo de grupos paralelos.

Os pacientes que receberam glutamina no Ciclo de Tratamento 1 e no Ciclo de Tratamento 2 apresentaram menor incidência de mucosite bucal em relação ao placebo. No entanto, a incidência de mucosite grau  $\geq 2$ , de acordo com a OMS, entre os pacientes tratados com placebo, foi significativamente mais baixas no ciclo 2 (31,9%) comparado com Ciclo 1 (49,7%;  $p = 0,0269$ ). Pacientes que foram tratados com placebo no Ciclo de Tratamento 2 já haviam sido expostos a glutamina por aproximadamente 19 dias no ciclo de tratamento anterior e receberam quimioterapia em média de dois dias depois. Portanto, a aparente eficácia do placebo no segundo ciclo é mais sugestiva de uma transição de efeito.

Eventos adversos que foram considerados possivelmente relacionados com a droga em estudo (principalmente náuseas) foram relatados por 10,5% dos pacientes durante um ciclo de glutamina e 11,1% dos pacientes durante um ciclo de placebo.

A quimioterapia sistêmica pode provocar mudanças na estrutura da mucosa intestinal, estando associada com o aumento da permeabilidade intestinal. Estudos sugerem que o fracasso da função de barreira intestinal, como consequência de um estresse local, induz a translocação bacteriana e endotoxina (KEFEE et al., 1997). No artigo publicado por Choi et

al. (2007), **estudo 07**, a permeabilidade intestinal foi avaliada pela medição da excreção urinária de  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  após a administração oral da glutamina. A severidade da mucosite foi correlacionada positivamente com a permeabilidade intestinal ( $r = 0,792$ ). No grupo da palifermina, os valores do teste de permeabilidade intestinal foram significativamente menor do que no grupo de cuidados de suporte ( $p < 0,001$ ). Além disso, os resultados também foram positivos em relação ao uso da glutamina na prevenção de mucosite bucal, conforme a síntese deste estudo.

**No estudo 08**, realizado por Sornsuvit et al. (2008), os pacientes foram observados prospectivamente até a alta hospitalar em relação ao desenvolvimento da mucosite bucal, diarreia e infecção. O tempo de internação dos pacientes foi determinado, bem como o custo total da internação hospitalar de cada paciente. O número e a duração dos ciclos de nutrição parenteral total (NPT) também foram verificados, assim como a atividade fagocitária dos participantes de ambos os grupos do estudo, para então avaliar a função dos neutrófilos.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos de estudo na duração ou severidade da mucosite bucal. Também não houve diferença estatisticamente significante na frequência de infecção e diarreia entre os grupos do estudo. O custo de internação hospitalar, por sua vez, também não foi diferente entre os grupos. Houve diferença significativa na perda de peso durante o período de tratamento entre o grupo da glutamina ( $-0.4 \pm 2.9$ ) e o grupo de controle ( $-3,3 \pm 2,0$ ). Os níveis globais de fagocitose e geração de anion superóxido foram significativamente mais elevados no grupo da glutamina ( $p < 0,05$ ). No entanto, em ambos os grupos, a fagocitose foi significativamente menor do que os valores normais ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, o nível de geração de anion superóxido não foi significativamente diferente dos valores normais no grupo da glutamina, enquanto o grupo controle obteve valores significativamente mais baixos do que o nível normal ( $p < 0,05$ ).

Os resultados indicam uma possível tendência de gravidade e duração da mucosite bucal menos severas no grupo que utilizou dipeptídeo de glutamina do que no grupo controle, apesar da falta de significância estatística. Esse resultado pode ter ocorrido devido ao pequeno número da amostra no estudo piloto.

Como foi observado, dois estudos evidenciaram a eficácia da glutamina na prevenção de mucosite. Ambos utilizaram a glutamina por via oral. No entanto, apenas um deles possui pontuação satisfatória de acordo com a escala de Jadad. Desta forma, faz-se necessária a realização de outros ensaios clínicos randomizados, com grandes amostras e bem delineados

metodologicamente, para confirmar alguns dos resultados apresentados nos artigos abordados, utilizando amostras semelhantes para que se possa fazer uma comparação. É importante, também, estabelecer uma via de administração comum nos estudos para que seja possível uma futura realização de protocolo de conduta, além de outros estudos.

### 6.3 CUIDADO BUCAL

Os pacientes geralmente não são ensinados a cuidar de suas bocas. A prática de enfermagem de avaliar as complicações bucais e educar os familiares sobre a importância da higiene bucal é muitas vezes esquecida (HOGAN, 2009).

O objetivo da higiene bucal básica é reduzir o impacto da flora microbiana bucal, diminuir os sintomas de câncer relacionados com a dor e o sangramento e prevenir as infecções de tecidos moles que possam ter sequelas sistêmicas (RUBEINSTEIN et al., 2004). O protocolo da *Multinational Association for Supportive Care/International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) recomenda uma boa higiene bucal baseada na opinião de especialistas e nas escassas publicações sobre o assunto (KEEFE et al., 2007). Apesar de esta ser uma prática geralmente aceita no auxílio da prevenção, severidade e tratamento da mucosite bucal, é raramente enfatizada na prática clínica.

Dos artigos que constituíram a amostra deste estudo, 02 deles abordaram o cuidado bucal na prevenção de mucosite. A síntese dos estudos é apresentada nos Quadros 23 e 24.

Quadro 24 - Síntese do Estudo 09. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 09</b>		<b>Jadad: 2</b>
<b>Autores</b>	Cheng K.K.F.; Chang A.M.; Yuenc M.P.	
<b>Título</b>	Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care	
<b>Periódico</b>	European Journal of Cancer	
<b>Ano</b>	2004	
<b>Objetivo</b>	Comparar a eficácia de protocolos de higiene bucal com dois diferentes enxaguatórios bucais em atenuar a mucosite bucal em crianças submetidas à quimioterapia.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico <i>crossover</i> , randomizado, não cego. Os pacientes foram distribuídos para receber o protocolo de higiene bucal com clorexidina ou com benzidamina no ciclo inicial, mudando de grupo no ciclo subsequente. Trinta e quatro pacientes completaram o estudo (17 em cada grupo).	
<b>Intervenção</b>	Os participantes foram instruídos a manter a higiene bucal de acordo com o protocolo no primeiro dia de quimioterapia e continuar nas 3 semanas de cada período do estudo. O protocolo incluiu: (a) escovação utilizando o método de Bass e bochecho com um dos enxaguatórios no início da manhã e ao deitar; (b) enxaguar com solução salina dentro de 30 minutos depois das refeições; (c) enxaguar com solução salina a cada quatro horas na primeira e na terceira semana, e a cada duas horas na segunda semana. Os participantes foram instruídos a bochechar essas soluções por 30 segundos sem engolir. O período <i>washout</i> foi de 1-2 semanas.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	As variáveis estudadas foram medidas duas vezes por semana por um dos investigadores e uma enfermeira oncologista. O Guia de Avaliação Oral desenhado por Eilers, Berger e Peterson (1988), com algumas modificações, foi utilizado para esta avaliação.	
<b>Resultado</b>	A utilização da clorexidina diminuiu significativamente a manifestação de lesões ulcerativas comparado com benzidamina ( $p < 0,05$ ). As pontuações para a mucosite em pacientes que utilizou clorexidina variou de 8 a 13 (média: 8,6-9,5; desvio padrão: 0,9-1,5). Ao utilizar a benzidamina pacientes tiveram escores mais altos de mucosite, com variação de 8 a 18 (média: 8,7-10,3; desvio padrão: 0,8-2,2).	
<b>Conclusão</b>	Clorexidina reduziu a gravidade da mucosite em comparação com benzidamina.	

Quadro 25 - Síntese do Estudo 10. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 10</b>		<b>Jadad: 2</b>
<b>Autores</b>	Djuric M.; Hillier-Kolarov V.; Belic A.; Jankovic L.	
<b>Título</b>	Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients	
<b>Periódico</b>	Supportive Care in Cancer	
<b>Ano</b>	2006	
<b>Objetivo</b>	Avaliar efeitos do protocolo de tratamento dental intensivo na prevenção de complicações bucais em pacientes com leucemia aguda.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Estudo prospectivo e randomizado com 34 pacientes, sendo 15 no grupo de intervenção e 19 no grupo controle. O grupo de tratamento odontológico intensivo (grupo 1) recebeu atendimento odontológico pré-quimioterapia. O grupo de cuidados dentários limitados (grupo II) não recebeu cuidados dentais pré-quimioterapia. Durante o tratamento, eles mantiveram a sua higiene bucal habitual.	
<b>Intervenção</b>	No grupo de intervenção, foi realizada inspeção cuidadosa da cavidade bucal para identificar possíveis fontes de infecção, causas locais para acúmulo de placa e trauma. Placa dental e cálculo foram cuidadosamente removidos e os dentes foram polidos com abrasivos. Dentes com lesões de cárie foram restaurados. Restaurações defeituosas e com inadequadas áreas de contato proximal foram substituídos. Bordas de dentes fraturados que não podiam ser restauradas foram suavizadas. Próteses removíveis mal ajustadas foram reajustadas quando possível. Os pacientes foram motivados para a higiene bucal intensiva. Eles receberam escovas de dentes de cerdas macias e foram instruídos sobre medidas de higiene bucal.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Além de outras complicações bucais, a incidência e a gravidade da mucosite foram avaliadas. Os pacientes foram examinados após a admissão no hospital; no momento do início da quimioterapia e 7, 14, 21, e 28 dias após o início da terapia. Todos os exames foram feitos pelo mesmo profissional. A mucosite foi avaliada de acordo com a Classificação da OMS.	
<b>Resultado</b>	Em relação aos valores médios de pontuação de mucosite, uma tendência de diferença pode ser notada a favor do grupo de higiene bucal. No entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas em nenhum dos dias de exame (valor de p não disponível no artigo).	
<b>Conclusão</b>	O cuidado bucal intenso não foi eficaz na prevenção de mucosite bucal.	

O **estudo 09**, realizado por Cheng, Chang e Yuenc (2004), comparou a efetividade de protocolos de higiene bucal com dois diferentes enxaguatórios bucais (clorexidina e benzidamida) para atenuar a mucosite bucal em crianças submetidas à quimioterapia.

Cada participante recebeu um diário de prática. A realização da higiene foi continuamente monitorizada por meio da avaliação da frequência de higiene bucal registrada no diário. Além disso, foi constatada a quantidade de enxaguatório utilizado e deixado nas garrafas devolvidas pelos pacientes. O nível de higiene bucal considerado adequado foi fixado em 80%. No geral, as crianças que utilizaram os protocolos obtiveram um cumprimento aceitável (> 80%). Aqueles que se queixaram de ardência foram aconselhados a diluir os enxaguatórios bucais com um volume igual de solução salina.

A técnica de Bass, utilizada neste estudo, consiste em uma forma de higiene bucal no qual uma escova macia ou extramacia é posicionada em uma direção oblíqua voltada para o ápice da raiz, com a cabeça da escova cobrindo de três a quatro dentes, iniciando no dente mais distal do arco. Recomenda-se posicionar as cerdas na margem gengival estabelecendo um ângulo de 45 graus ao longo do eixo dos dentes. Deve-se então exercer uma pressão vibratória tênue, usando movimentos curtos de vai e vem sem mudar a inclinação das cerdas (MENEGOTTO, 2007).

Perry (2004) aponta algumas vantagens da técnica de Bass: o movimento curto de vai e vem é fácil de controlar, porque este é um movimento familiar e simples, ele concentra a ação da limpeza nas porções cervical e interproximal do dente, onde a placa microbiana é mais acumulada.

A área sob a curva de uma curva de severidade-tempo, do dia 1 a 21, foi utilizada para resumir a gravidade da mucosite bucal nos indivíduos participantes antes de qualquer análise sequencial. O uso de AUC é considerado clinicamente relevante e estatisticamente válido para a análise dos dados seriais. A média da área sob a curva para mucosite bucal durante o estudo foi de 8,7 para os pacientes que receberam clorexidina em primeiro lugar e de 6,5 para quem recebeu benzidamina em primeiro lugar. Não houve diferença estatisticamente significativa entre essas médias de mucosite de acordo com a ordem em que os protocolos foram recebidos ( $t = 1,31$ ,  $p > 0,05$ ), indicando que não houve efeito de transição do protocolo de cuidado bucal inicial.

A área sob a curva para mucosite em pacientes utilizando clorexidina variou de 0 a 17,5 (média de 6.1). Ao utilizar benzidamina, os pacientes tinham maior gama de área sob a curva para mucosite (0-26; média de 8,7).

O **estudo 10**, realizado por Djuric et al. (2006), teve como objetivo investigar o efeito da melhoria da assistência odontológica na prevalência e gravidade de alterações bucais em pacientes com leucemia aguda. Com base nas informações do estudo e as rotinas de higiene bucal dos pacientes inseridos no estudo, foi possível concluir que eles não tinham o hábito de manutenção regular da higiene antes do tratamento. Valores do Índice de Higiene Oral (IHO) e Índice Gengival (IG) na admissão confirmaram os maus hábitos de higiene bucal e inflamação gengival significativa nos pacientes.

Os pacientes foram orientados a escovar os dentes pelo menos duas vezes por dia, de manhã e à noite. O método Stillman modificado foi recomendado para escovação, que consiste em uma técnica de higiene bucal no qual a escova deve ser colocada com cerdas em direção apical, colocando parte na porção cervical dos dentes e parte na gengiva adjacente, sendo então realizados vários movimentos curtos de vai e vem, movendo simultaneamente em direção coronal ao longo da gengiva inserida, da margem gengival, e da superfície do dente. Durante a quimioterapia, os pacientes foram constantemente motivados a realizar higiene bucal intensiva.

Os resultados apontam para o fato de que a intervenção dental antes da quimioterapia trouxe uma diminuição significativa do IHO durante todo o período de análise ( $p < 0,01$ ), mas com um aumento gradual constante. Os valores médios do IG aumentaram em ambos os grupos de pacientes durante todo o período do estudo, mostrando ainda uma diferença a favor do grupo de pacientes que receberam atendimento odontológico intensivo. Os pacientes apresentaram menor incidência de inflamação gengival grave durante todo o período de exame, e essa diferença tornou-se estatisticamente significativa no dia 14 e 28 ( $p < 0,05$ ). No entanto, estes resultados não foram suficientes para a diminuição da incidência de mucosite bucal. Não houve diferença estatisticamente relevante entre os grupos, no que se refere a este desfecho. A pequena amostra do estudo pode ter influenciado no resultado.

A falta de uma definição consistente de que elementos que constituem higiene bucal básica e projetos de estudo variáveis não permitem uma orientação para higiene bucal relacionada à prevenção ou ao tratamento da mucosite. No entanto, é importante reconhecer que, apesar de não haver evidências científicas fortes o suficiente para fornecer uma

orientação para higiene bucal, a sua importância na manutenção da saúde da mucosa, da integridade e função é geralmente aceita.

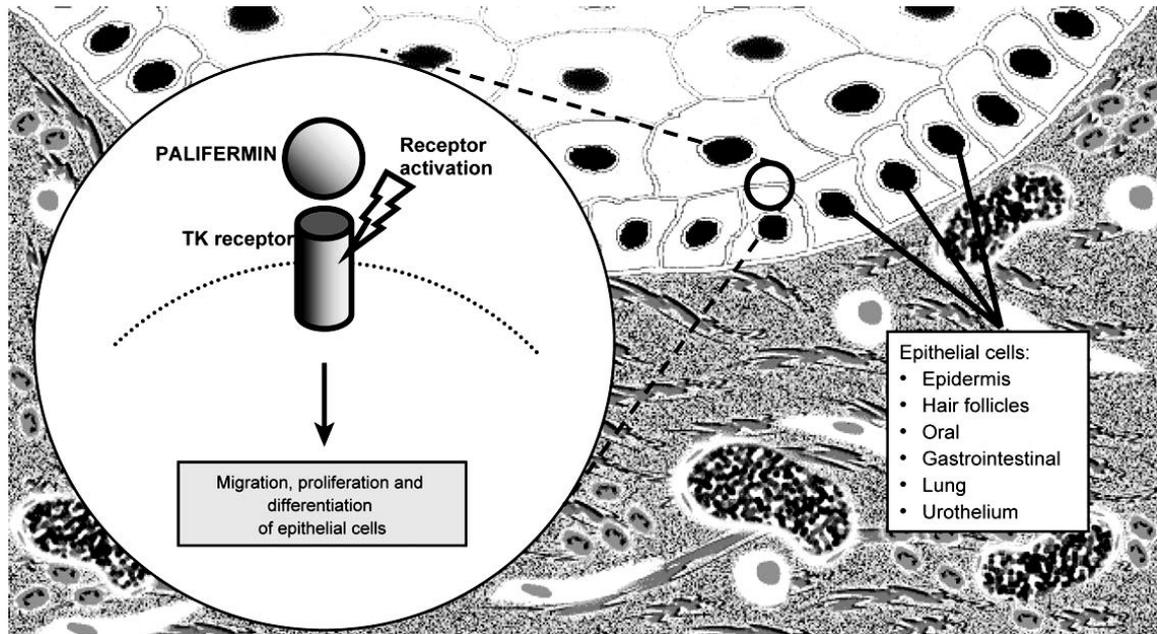
#### 6.4 PALIFERMINA

Fator de crescimento de queratinócito (KGF) endógeno é regulado por fatores de crescimento após a lesão, tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas recombinante humano (rhPDGF-BB) e fator de crescimento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ), e parece desempenhar um papel importante no processo de cicatrização normal. É um mitógeno epitelial potente, estimulando o crescimento e desenvolvimento das células epiteliais em diversos órgãos (FINCH; RUBIN, 2004).

Palifermina é um fator de crescimento de queratinócito recombinante humano – 1 (rhKGF-1) obtido por tecnologia de DNA recombinante, que se liga a receptores específicos na superfície das células epiteliais para estimular a proliferação, a diferenciação e a regulação positiva de mecanismos citoprotetores (FLORES; LISART, 2010). A palifermina imita as ações do KGF endógeno, vinculando especificamente a um receptor tirosina-quinase do fator de crescimento de fibroblastos, o qual é exclusivamente expresso em células epiteliais de uma variedade de tecidos, incluindo a epiderme, folículos capilares e epitélio bucal, gastrointestinal e pulmonar.

Com base nos resultados a partir de estudos com animais, acredita-se que a palifermina leva à rápida substituição de células mortas por tratamento do câncer e acelera a cicatrização de ulceração da mucosa, além de proteger contra lesão da mucosa a nível celular (FLIEDNER et al., 2007).

Figura 5 - Mecanismo celular da palifermina. Brasília, 2013.



Fonte: BLIJLEVENS, N.; SONIS, 2007.

A palifermina está envolvida em uma série de atividades de sobrevivência de células, as quais incluem regulação positiva da expressão do regulador da apoptose das Bcl-2 (sigla derivada do inglês, "B-cell lymphoma 2"), que suprime a apoptose. O rhKGF-1 também ativa um fator de transcrição redox-sensível, o Nrf2, que coordena a expressão de genes citoprotetores em células que incluem queratinócitos, células endoteliais e fibroblastos. Isto resulta na produção de enzimas desintoxicantes de espécies reativas de oxigênio e de uma modulação da resposta celular ao estresse. Além disso, palifermina regula a interleucina 13 (IL-13), uma citocina anti-inflamatória que atenua os efeitos do fator de necrose tumoral (JUDITH et al., 2013).

Esta droga foi aprovada em dezembro de 2004 nos Estados Unidos da América (SRINIVASAN et al. 2012), e em outubro de 2005 na União Europeia, sendo a primeira droga aprovada para o uso profilático de mucosite grave em pacientes submetidos à terapia de alta dose e ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Desde então, os dados apresentados pelos estudos têm mostrado que a palifermina reduz a mucosite em pacientes submetidos à TCTH alogênico bem como pacientes que recebem quimioterapia intensamente estomatotóxica para linfoma ou câncer de cólon (KOOBE et al., 2010).

Dos artigos que constituíram a amostra deste estudo, dois deles abordaram o uso da palifermina na prevenção de mucosite bucal. A síntese dos estudos é apresentada nos Quadros 25 e 26.

Quadro 26 - Síntese do Estudo 11. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 11</b>		<b>Jadad: 4</b>
<b>Autores</b>	Rosen L.S.; Abdi E.; Davis I.D.; Gutheil J.; Schnell F.M.; Zalberg J.; Cesano A.; Gayko U.; Chen MG.; Clarke S.	
<b>Título</b>	Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy	
<b>Periódico</b>	Journal of Clinical Oncology	
<b>Ano</b>	2006	
<b>Objetivo</b>	Caracterizar a eficácia e segurança de palifermina na redução da incidência da mucosite bucal e diarreia, quando administrado em pacientes com câncer colorretal metastático recebendo quimioterapia de 5-FU / leucovorin (5-FU/LV).	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico fase I/II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Pacientes (n = 64) foram aleatoriamente designados para receber placebo ou palifermina. Trinta e seis pacientes receberam placebo e 28 pacientes receberam palifermina.	
<b>Intervenção</b>	Palifermina (40 µg/kg), fornecido como um pó liofilizado branco, ou placebo correspondente, foi administrado por via endovenosa, em três dias consecutivos, dias antes de cada um de dois ciclos de quimioterapia.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Uma equipe devidamente treinada avaliou a gravidade da mucosite de acordo com a Escala de Toxicidade Oral da OMS. Os pacientes também realizaram auto-avaliações de sintomas bucais e diarreia utilizando um questionário dos dia 1 a 27 ou em cada ciclo de quimioterapia.	
<b>Resultado</b>	A incidência de mucosite bucal grau $\geq 2$ ou superior foi menor nos pacientes que receberam palifermina comparado com placebo (29% vs 61% no ciclo 1, 11% vs 47% no ciclo 2; p = 0,016 e p = 0,023, respectivamente). A proporção de pacientes que não tiveram manifestações da mucosite foi maior nos pacientes que receberam palifermina do que nos indivíduos que receberam placebo (46% vs 17% no 1º ciclo e 63% vs 31% no ciclo 2, respectivamente).	
<b>Conclusão</b>	A palifermina diminuiu a incidência de mucosite moderada a grave em pacientes submetidos à quimioterapia 5-FU/LV.	

Quadro 27 - Síntese do Estudo 12. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 12</b>		<b>Jadad: 3</b>
<b>Autores</b>	Vadhan-Raj S.; Trent J.; Patel S.; Zhou X.; Johnson M.M.; Araujo D.; Ludwig J.A.; O'Roark S.; Gillenwater A.M.; Bueso-Ramos C.; El-Naggar A.K.; Benjamin R.S.	
<b>Título</b>	Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer	
<b>Periódico</b>	Annals of Internal Medicine	
<b>Ano</b>	2010	
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia de palifermina dada como uma única dose antes de cada ciclo na prevenção de mucosite.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. Quarenta e oito pacientes com sarcoma foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 2:1 para receber palifermina ou placebo. Todos os pacientes receberam quimioterapia baseada em doxorrubicina (90 mg/m <sup>2</sup> de área de superfície corporal ao longo de 3 dias, por infusão).	
<b>Intervenção</b>	Palifermina (180 µg/kg) ou placebo foi administrado por via intravenosa em dose única, três dias antes de cada ciclo de quimioterapia (máximo, seis ciclos). Os pacientes que tiveram mucosite grave receberam palifermina em ciclos subsequentes.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Avaliação de mucosite bucal foi realizada utilizando a Escala de Toxicidade Oral da OMS em cada ciclo antes da quimioterapia, nos dias 10, 12 e 14 e, mais frequentemente, se a mucosite não regredisse para grau 1. Foi avaliada também no final do ciclo. Também foi utilizada a “ <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ”, questionário de resultados relatados pelo paciente e registro diário dos sintomas.	
<b>Resultado</b>	Comparado com placebo, a palifermina reduziu a incidência acumulada de mucosite moderada a grave ( $\geq$ grau 2; 44% vs 88%, $p < 0,001$ ). Sete dos oito pacientes que tiveram mucosite grave no grupo placebo receberam palifermina e nenhum deles apresentou mucosite grave nos ciclos subsequentes.	
<b>Conclusão</b>	Uma dose única de palifermina antes de cada ciclo reduziu a incidência e severidade da mucosite.	

O estudo 11 recrutou para a sua amostra pacientes com câncer colorretal em uso de quimioterapia com 5-FU e utilizou a dosagem de 40 µg/kg de palifermina. Já o estudo 12

utilizou pacientes diagnosticados com sarcoma em uso de quimioterapia contendo doxorrubicina, com dose de palifermina de 180 µg/kg. Ambos utilizaram a escala da OMS para avaliação da mucosa bucal e apresentaram uma pontuação da escala Jadad maior que 3, o que evidencia a qualidade do delineamento metodológico.

O **estudo 11**, realizado por Rosen et al. (2006), teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança de palifermina na redução da incidência da mucosite bucal e diarreia em pacientes submetidos a 5-FU. Os resultados evidenciaram que o uso da palifermina reduziu a incidência e duração de mucosite bucal em pacientes submetidos a quimioterapia com 5-FU. Além disso, a dor autoavaliada pelos pacientes foi maior no grupo de pacientes que fez uso do placebo. Não houve nenhuma evidência de atividade de anticorpo neutralizante contra a palifermina.

No entanto, dada a sua atividade farmacológica, eventos adversos relacionados à cavidade bucal foram mais frequentes no grupo da palifermina do que nos sujeitos tratados com placebo, apesar desse resultado não ser estatisticamente significativo (50% vs 33% no ciclo 1,  $p= 0,13$ ; 56% vs 38% no ciclo 2,  $p = 0,26$ ). Palifermina também foi associada com o aumento dos níveis séricos de amilase e lipase transitórios e assintomáticos durante ambos os ciclos. Nenhum paciente que utilizou palifermina apresentou aumento grau 4 nos níveis de amilase, mas três pacientes que fizeram parte do grupo experimental apresentaram este grau em relação ao aumento da lipase. Os resultados das perguntas relacionados à diarreia foram comparados entre os dois grupos de tratamento, não demonstrando uma diferença significativa em ambos os ciclos.

O **estudo 12** é um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado realizado por Vadhan-Raj et al. (2010), e teve como objetivo avaliar a eficácia da palifermina administrada em dose única antes de cada ciclo, como profilaxia primária em pacientes com sarcoma que realizaram tratamento com quimioterapia utilizando doxorrubicina. Os objetivos secundários foram: avaliar a segurança, farmacocinética e biomarcadores, além dos efeitos biológicos da palifermina na mucosa bucal.

Duas randomizações distintas foram geradas por computador: uma para os 20 pacientes que consentiram fazer parte da amostragem de avaliação farmacocinética, e outro para os 28 pacientes que não o fizeram. Para a realização da análise farmacocinética, a randomização foi realizada em blocos de cinco e a proporção foi de 4:1 em relação ao uso da palifermina e do placebo, respectivamente. Para o outro grupo, a randomização foi realizada

em blocos de 14, e a proporção utilizada foi de 4:3 em relação à droga estudada e o placebo.

Foi administrado um total de 52 ciclos cegos no grupo placebo e 160 no grupo da palifermina. Tanto a avaliação dos pesquisadores quanto os julgamentos realizados pelos pacientes indicaram redução significativa da mucosite bucal grau 2 a 4 no grupo palifermina em comparação com o grupo placebo durante os ciclos cegos. Oito dos 16 pacientes (50%) no grupo placebo tiveram mucosite grau 3 ou 4. Destes, sete receberam palifermina sem cegamento nos ciclos subsequentes. Neste novo contexto, cada um deles não apresentou mucosite severa nos ciclos subsequentes.

Eletrólitos séricos e níveis de lipase e amilase foram medidos antes de cada ciclo. Além disso, amostras de sangue foram colhidas a partir de consentimento dos pacientes antes e após a primeira dose da droga para o desenvolvimento do estudo de farmacocinética e biomarcador. Para avaliar os efeitos biológicos no tratamento da mucosa, estudos de imagens óptica não invasivos e biópsias foram realizadas nos pacientes que consentiram, antes da primeira dose da droga e de 48 a 72 horas após.

Os principais efeitos adversos foram espessamento da mucosa bucal (72% no grupo palifermina vs 31% no grupo do placebo,  $p = 0,007$ ) e alteração do paladar. Biópsias da mucosa bucal mostraram aumento da hiperplasia epitelial e um crescimento acentuado nos níveis do marcador proliferativo Ki-67 em cinco dos sete pacientes do grupo palifermina. A biópsia dos pacientes que receberam placebo não evidenciou alterações. O grupo da palifermina apresentou menos náuseas severas e constipação ( $p < 0.05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à incidência de diarreia e neutropenia febril entre os grupos.

Os dois artigos selecionados apresentaram resultados que sugerem a eficácia da palifermina na prevenção de mucosite bucal. Por serem estudos de boa qualidade metodológica, há uma maior confiança na relação entre a palifermina e prevenção de mucosite. No entanto, por se tratar de estudos de tamanho amostral reduzido e por estudarem o efeito da palifermina em diferentes populações, é necessário que outros estudos clínicos sejam desenvolvidos para corroborar estes achados. Outro ponto a ser destacado é que o alto custo da palifermina dificulta a implantação generalizada da droga nos centros de tratamento de câncer.

## 6.5 ALOPURINOL

O alopurinol é conhecido por inibir a xantina oxidase e diminuir a toxicidade do 5-fluorouracil em células normais (KITAGAWA et al., 2008). Alopurinol, um isômero estrutural de hipoxantina, é metabolizado principalmente para oxipurinol. Oxipurinol e hipoxantina reduzem a conversão de 5-FU em monofosfato de fluorouracilo tóxico pela enzima orotato-fosforribosiltransferase (KAJI et al., 2009). Por sua vez, ao inibir a enzima xantina oxidase, catalisa a conversão hepática da hipoxantina e xantina em ácido úrico. Desta forma, o alopurinol não elimina o ácido úrico existente no plasma, que ainda precisa ser excretado pelos rins. Além disso, esta droga aumenta a carga renal de xantina, que é menos solúvel que o ácido úrico, o que pode causar nefropatia (CREWS et al., 2010).

Dos artigos selecionados para constituir a amostra deste estudo, dois deles abordaram o uso de alopurinol na prevenção de mucosite bucal decorrente de quimioterapia. A síntese dos estudos é apresentada nos Quadros 27 e 28.

Quadro 28 - Síntese do Estudo 13. Brasília 2013.

<b>Nº do estudo: 13</b>		<b>Jadad: 0</b>
<b>Autores</b>	Yokomizo H.; Yoshimatsu K.; Hashimoto M.; Ishibashi K.; Umehara A.; Yoshida K.; Fujimoto T.; Watanabe K.; Ogawa K.	
<b>Título</b>	Prophylactic efficacy of allopurinol ice ball for leucovorin/5-fluorouracil therapy-induced stomatitis	
<b>Periódico</b>	Anticancer Research	
<b>Ano</b>	2004	
<b>Objetivo</b>	Avaliar o efeito de uma solução de alopurinol congelada na prevenção da mucosite associada à quimioterapia 5-FU/LV para o câncer de cólon.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico não randomizado. Cinquenta e dois pacientes com câncer de cólon avançado ou recorrente submetidos à terapia com 5-FU/LV foram incluídos na pesquisa, das quais 20 receberam o protocolo de profilaxia com uso de bolas de gelo de alopurinol e 32 pacientes não. Estes 32 doentes sem tratamento foram considerados como o controle histórico.	
<b>Intervenção</b>	Antes de cada ciclo do protocolo quimioterápico e nas 2, 4 e 6 horas após a dose, o paciente recebia uma bola de gelo de alopurinol por via oral e era orientado para que esta permanecesse na boca até ser derretida.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	A mucosite foi avaliada por meio dos critérios de toxicidade da NCI-CTC.	
<b>Resultado</b>	Entre os 32 pacientes do grupo controle, 15 desenvolveram mucosite bucal. Por outro lado, apenas três pacientes desenvolveram mucosite entre os 20 que receberam a quimioterapia em conjunção com bolas de gelo de alopurinol ( $p = 0,0187$ ). Sete pacientes do grupo controle que desenvolveram mucosite bucal durante o curso da quimioterapia receberam as bolas de gelo no ciclo subsequente, sendo que seis destes responderam com gravidade menor da mucosite bucal.	
<b>Conclusão</b>	O uso concomitante de bolas de gelo de alopurinol preveniu a mucosite bucal em pacientes submetidos à terapia 5-FU/LV.	

Quadro 29 - Síntese do Estudo 14. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 14</b>		<b>Jadad: 4</b>
<b>Autores</b>	Panahi Y.; Ala S.; Saeedi M.; Okhovatian A.; Bazzaz N.; Naghizadeh M.M.	
<b>Título</b>	Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis	
<b>Periódico</b>	European Journal of Cancer Care	
<b>Ano</b>	2010	
<b>Objetivo</b>	Preparar e avaliar um enxaguatório de alopurinol na profilaxia de mucosite bucal induzida por 5-FU.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico duplo-cego, placebo controlado. Foram incluídos na pesquisa 30 pacientes que iriam receber a primeira dose de quimioterapia com 5-FU, os quais foram divididos aleatoriamente em dois grupos: o da utilização de enxaguatório de alopurinol (n = 15) e a utilização do placebo (n=15).	
<b>Intervenção</b>	Os pacientes foram solicitados a bochechar 20 mL da formulação (1 mg/mL) durante 30 segundos na primeira, segunda e terceira hora após a quimioterapia e três noites consecutivas. Eles também foram orientados a não lavar a boca nem comer e beber por 15 minutos após a utilização do enxaguatório.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Um questionário de parâmetros demográficos, informações clínicas, avaliação da qualidade de vida e classificação da lesão da mucosa (com base na escala da OMS) foi aplicado para cada paciente por um médico independente nos dias 1, 3 e 7 após a quimioterapia.	
<b>Resultado</b>	Os resultados não mostraram uma diferença significativa na ocorrência (p = 0,256) e gravidade (p = 0,386) de mucosite bucal entre os dois grupos.	
<b>Conclusão</b>	Alopurinol foi ineficiente na prevenção de mucosite bucal decorrente do tratamento com 5-FU.	

Os dois artigos selecionados avaliaram o uso de alopurinol na prevenção de mucosite bucal em pacientes submetidos a regime quimioterápico com 5-FU. Um estudo foi um ensaio clínico randomizado e o outro não randomizado. A escala utilizada para avaliação da mucosa foi distinta entre os estudos: um utilizou a escala da OMS e o outro da NCI.

No **estudo 13**, realizado por Yolomizo et al. (2004), o uso de gelo de alopurinol foi eficaz na prevenção de mucosite bucal. Bolas de gelo de alopurinol foram preparadas utilizando o seguinte procedimento: 5 g de carboximetilcelulose foram misturadas com 500 mg de alopurinol e dissolvida em água purificada estéril. A mistura dissolvida foi filtrada e fez-se o filtrado até um volume de 500 mL com água purificada estéril para obter uma solução

aquosa de alopurinol. Esta solução foi congelada em alíquotas de cerca de 10 mL para preparar as bolas de gelo.

No entanto, o **estudo 14**, realizado mais recentemente por Panahi et al. (2010), não demonstrou eficácia do exagatório do alopurinol na prevenção de mucosite bucal em pacientes submetidos às mesmas drogas de tratamento quimioterápico que o estudo citado anteriormente. É importante levantar a questão se o resultado positivo do primeiro estudo não se deu devido ao uso da crioterapia, intervenção já sabidamente eficaz neste contexto, e não devido ao alopurinol em si. Outro dado a ser considerado é que o estudo que apresentou resultados positivos em relação à mucosite bucal é de baixa qualidade. Já o estudo 14, que não demonstrou relação entre o alopurinol e a mucosite, foi classificado com pontuação 4 na escala de Jadad.

## 6.6 CLOREXIDINA

Clorexidina tem demonstrado uma atividade antibacteriana contra as bactérias gram-positivas e gram-negativas e é particularmente adequada para o tratamento e a prevenção de infecções bucais, devido à sua substantividade (DE SIENA et al., 2013).

A clorexidina é rapidamente atraída pela carga negativa da superfície bacteriana, causando, em maiores concentrações, a precipitação e coagulação de proteínas em sua superfície, resultando em morte celular. Já em menores concentrações, a substância causa a inativação bacteriana por meio da ruptura da membrana celular e consequente extravasamento de componentes intracelulares para o meio extracelular. Sua natureza catiônica a mantém no meio bucal por aproximadamente 12 horas, proporcionando a ação bactericida inicial imediatamente após o bochecho, combinada por uma ação bacteriostática prolongada (ROZZA; FERREIRA; SOUZA, 2011).

Dos artigos que constituíram a amostra deste estudo, dois deles abordaram o uso de clorexidina na prevenção de mucosite bucal. A síntese dos estudos é apresentada nos Quadros 29 e 30.

Quadro 30 - Síntese do Estudo 15. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 15</b>		<b>Jadad: 5</b>
<b>Autores</b>	Pitten F.A.; Kiefer T.; Buth C.; Doelken G.; Kramer A.	
<b>Título</b>	Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from a antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blinded, block-randomized, controlled study.	
<b>Periódico</b>	Journal of Hospital Infection	
<b>Ano</b>	2003	
<b>Objetivo</b>	Identificar possíveis benefícios de enxaguatório antisséptico na cavidade bucal em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico randomizado controlado. Quarenta e sete pacientes que iriam iniciar tratamento quimioterápico foram randomizados para dois grupos: grupo que utilizou produto a base de clorexidina ( <i>Skinsept mucosa</i> ®) como enxaguatório (n = 24) ou grupo que utilizou uma combinação de fluoreto amina-estanhoso ( <i>Meridol</i> ®; n = 23).	
<b>Intervenção</b>	Pacientes foram orientados a realizar o enxaguatório bucal com 20 mL do produto três vezes ao dia por 30 segundos desde o início da quimioterapia até o final da leucopenia.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	A severidade da mucosite bucal foi avaliada utilizando os parâmetros do instrumento de avaliação de toxicidade oral da OMS. A avaliação da mucosa foi realizada por um dentista e um médico antes do tratamento, um dia após a neutropenia e um dia após os leucócitos chegarem ao nível do período pré-tratamento. A contagem de bactérias também foi realizada.	
<b>Resultado</b>	Nove pacientes do grupo da clorexidina desenvolveram mucosite bucal severa (graus 2-4), enquanto somente dois pacientes do grupo controle apresentaram esta complicação, sendo este resultado estatisticamente significativo (OR: 6.3; IC: 1,02 ± 49.67).	
<b>Conclusão</b>	O uso de enxaguatório contendo clorexidina não foi eficaz na diminuição da incidência de mucosite severa. O risco de desenvolvimento de mucosite bucal aumentou com o uso do produto.	

Quadro 31 - Síntese do Estudo 16. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 16</b>		<b>Jadad: 2</b>
<b>Autores</b>	Sorensen J.B.; Skovsgaard T.; Bork E.; Damstrup L.; Ingeberg S.	
<b>Título</b>	Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Chlorhexidine Prophylaxis for 5-Fluorouracil-based Chemotherapy-induced Oral Mucositis With Nonblinded Randomized Comparison to Oral Cooling (Cryotherapy) in Gastrointestinal Malignancies	
<b>Periódico</b>	Cancer	
<b>Ano</b>	2008	
<b>Objetivo</b>	Avaliar o uso de clorexidina em comparação com placebo e com crioterapia bucal durante a infusão de 5-fluorouracil na prevenção da mucosite bucal.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico randomizado não cego. Duzentos e vinte e cinco pacientes foram randomizados para realizar bochecho de clorexidina (Braço A: n = 75), utilizar solução salina (Braço B: n = 75) ou realizar crioterapia (Braço C: n = 75). Com as perdas, restaram 206 pacientes incluídos no estudo, sendo 73 do Braço A, 66 do Braço B e 67 do Braço C.	
<b>Intervenção</b>	Para o Braço A do estudo foi utilizado 10 mL de enxaguatório de clorexidina à 0,1%; os pacientes foram orientados a movimentar a solução em torno da boca durante 1 minuto, três vezes por dia, dos dias 1 ao 21. O Braço B recebeu solução salina com os mesmos aditivos de sabor do Braço A e com a mesma programação de bochechos. Os pacientes do Braço C utilizaram a crioterapia com gelo picado na boca a partir de 10 minutos antes até 35 minutos após o início de cada infusão de quimioterapia.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	A avaliação foi realizada após o primeiro ciclo de tratamento, no D28. Os pacientes realizaram uma autoavaliação da mucosite bucal e efeitos secundários através de um questionário em D14 e D28. Também foram instruídos a registrar sinais e sintomas da cavidade bucal no referido questionário diariamente. O médico fez a avaliação do grau da mucosite durante o período entre D14 e D28 de acordo com a classificação NCI-CTC v. 2,0.	
<b>Resultado</b>	Houve maior frequência de mucosite graus 3-4 no grupo que utilizou solução salina do que no grupo que usou clorexidina (13%, $p < 0,01$ ) e crioterapia (11%, $p < 0,005$ ). Duração foi significativamente maior no braço B que nos braços A ( $p = 0,035$ ) e C ( $p = 0,003$ ).	
<b>Conclusão</b>	O uso de crioterapia e de clorexidina foi eficaz na prevenção de mucosite bucal decorrente de quimioterapia com 5-FU, quando comparado com solução salina.	

Os estudos utilizaram diferentes populações em suas amostras e avaliaram a mucosite bucal por meio de escalas distintas (OMS e NCI-CTC). Enquanto o estudo 15 apresentou uma boa pontuação na escala de Jadad, o estudo 16 foi considerado de baixa qualidade metodológica.

No **estudo 15** realizado por Pitten et al. (2003), o objetivo foi identificar possíveis benefícios do enxaguatório de clorexidina na cavidade bucal em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia com leucopenia esperada inferior a 1000 leucócitos/ $\mu$ l. Os participantes foram randomizados de acordo com a placa bacteriana e o estado da gengiva. Apesar de apresentarem um resultado desfavorável em relação à mucosite, pacientes que utilizaram o produto à base de clorexidina tiveram uma diminuição significativa na concentração de bactérias aeróbias ( $p = 0,042$ ) e bactérias anaeróbias ( $p = 0,008$ ) bucais.

O número de pacientes com febre (temperatura corporal  $> 38^{\circ}\text{C}$ ) foi semelhante nos dois grupos. Uma maior quantidade de pacientes com proteína C-reativa  $> 50\text{mg/L}$  foi encontrada no grupo que utilizou clorexidina, mas esta diferença não foi significativa.

Como é sabido que o risco de mucosite severa aumenta com a duração e a severidade da leucopenia, um subgrupo foi identificado apresentando em seu leucograma apenas o valor  $< 1000$  leucócitos/mL por pelo menos três dias. Dessa forma, os critérios para inclusão no grupo de “pacientes de alto risco” foram definidos no protocolo do estudo antes do início dele. A duração da leucopenia grave foi muito similar em ambos os grupos. Os autores afirmam que, com base nas observações feitas nos pacientes que constituem a amostra geral e nas análises dos pacientes de alto risco, pode-se concluir que houve uma clara e significativa diminuição nas concentrações de microrganismos na cavidade bucal durante a neutropenia no grupo à base de clorexidina. No entanto, os pacientes que realizaram enxaguatório com este produto também obtiveram maior incidência de mucosite severa ( $\text{OR} = 6,3$ ,  $\text{IC} = 1.02 \pm 49.67$ ) e maior risco do aumento da proteína C-reativa ( $\text{OR} = 3,13$ ), apesar destes dados não serem estatisticamente significantes.

No **estudo 16**, realizado por Sorensen et al. (2008), o público alvo foram pacientes submetidos a quimioterapia com 5-FU. Os grupos de intervenção obtiveram resultado positivo em relação à mucosite bucal. De acordo com os resultados, a crioterapia se mostrou ligeiramente mais eficaz que a solução de clorexidina. Não houve diferença estatisticamente significativa no que se refere ao cumprimento dos regimes profiláticos ou efeitos secundários tais como cefaleia ou os distúrbios do sabor.

A eficácia do uso de clorexidina na prevenção de mucosite bucal ainda é controversa e não é possível a indicação dessa substância para este fim.

## 6.7 OUTRAS INTERVENÇÕES

Todas as intervenções que foram avaliadas em mais de um estudo foram incluídos em categorias específicas, tal como descrito anteriormente. Aquelas intervenções que possuíam apenas um estudo selecionado por esta revisão sistemática foram incluídas na última categoria denominada “Outras Intervenções”. Cada estudo será abordado separadamente. Dessa forma, foram criados subitens nos quais são apresentados cada estudo, separadamente.

Dos oito artigos incluídos nesta categoria, todos constituíram em ensaios clínicos randomizados. As escalas utilizadas para avaliação da mucosa bucal variou e alguns estudos foram utilizados mais de uma escala. No entanto, a mais empregada foi a escala de toxicidade oral da OMS (quatro artigos), seguidas pela OMAS (dois artigos) e NCI-CTC (dois artigos). A maioria dos estudos apresentou uma amostra pequena. As intervenções que se mostraram eficazes na prevenção de mucosite bucal foram: sulfato de zinco, laser e fator trefoil intestinal humano. No entanto, mais pesquisas devem ser realizadas no intuito de confirmar estes resultados, uma vez que apenas um estudo clínico não é suficiente para que seja possível indicar essas intervenções na prática clínica.

### 6.7.1 Sulfato de Zinco

Durante os últimos 30 anos, muitos pesquisadores têm demonstrado o papel importante do zinco, um metal do grupo IIb, em diversos processos fisiológicos, tais como crescimento, desenvolvimento e manutenção do sistema imune e reparo dos tecidos. Zinco biodisponível foi identificado como um nutriente essencial para o crescimento normal e desenvolvimento sexual, cicatrização de feridas, combate contra infecções, sentido do paladar, visão noturna, manutenção de tecido epitelial saudável e imunidade mediada por células (ERTEKIN et al., 2004).

O zinco possui papel antioxidante e é um cofator essencial em vários processos celulares, tais como a síntese de DNA, RNA-polimerase e transcriptase reversa (MEHDIPOUR et al.; 2011).

Considerando os efeitos do zinco na epitelização, acredita-se que este pode ser eficaz na prevenção de mucosite bucal. Dos artigos que constituíram a amostra deste estudo, um deles abordou este tema. A síntese do estudo é apresentada no quadro 31.

Quadro 32 - Síntese do Estudo 17. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 17</b>		<b>Jadad: 3</b>
<b>Autores</b>	Arbabi-Kalati, F.; Arbabi-Kalati, F.; Deghatipour M.; Moghaddam, A. A.	
<b>Título</b>	Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial	
<b>Periódico</b>	Archives of Iranian Medicine	
<b>Ano</b>	2012	
<b>Objetivo</b>	Avaliar o efeito de sulfato de zinco na prevenção de mucosite bucal, xerostomia e dor decorrente da quimioterapia.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego com 50 pacientes. Os doentes foram divididos de forma aleatória e em blocos, formando dois grupos: de sulfato de zinco e placebo. Cada grupo era composto por 25 pacientes e todos foram seguidos até o final do tratamento de quimioterapia. Os pacientes foram informados sobre a importância da higiene bucal.	
<b>Intervenção</b>	Pacientes do grupo de intervenção utilizaram três cápsulas de 220 mg de sulfato de zinco diariamente até o fim do tratamento quimioterápico. O grupo placebo utilizou três cápsulas com as mesmas características de cor, cheiro e gosto, que foram fornecidas pela empresa de fabricação do sulfato de zinco.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Duas semanas após o início da quimioterapia e de duas em duas semanas até o fim da mesma, um estudante de odontologia e um especialista em medicina bucal monitorizaram os pacientes para o surgimento da mucosite bucal, xerostomia e dor. Os pacientes foram examinados com auxílio da luz proveniente do teto, utilizaram-se exploradores dentais e espelhos. A mucosite bucal foi graduada utilizando o critério da OMS. A xerostomia foi classificada de 1 a 4. A avaliação da dor foi realizada com base na EVA.	
<b>Resultado</b>	Na primeira, segunda, e terceira visitas, não houve diferença estatisticamente significativa na intensidade da mucosite entre os grupos. No entanto, nas semanas 8, 12, 16 e 20 a diferença foi significativa ( $p < 0,005$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa no período de remissão entre os dois grupos ( $p = 0,13$ ).	
<b>Conclusão</b>	A utilização de sulfato de zinco diminuiu a intensidade da mucosite bucal em pacientes submetidos à quimioterapia.	

No **estudo 17**, realizado por Arbabi-kalati et al. (2012), foram incluídos na amostra pacientes em tratamento de quimioterapia por protocolos que possuam drogas com

probabilidade de desenvolver mucosite, incluindo ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina, gencitabina, metotrexate e fluorouracil.

A severidade da mucosite bucal foi amenizada com a utilização do sulfato de zinco. A partir da segunda avaliação, a intensidade da xerostomia no grupo intervenção foi menor do que no grupo placebo ( $p < 0,005$ ) e esta tendência continuou até a oitava sessão, na décima sexta semana de tratamento. A intensidade da dor do paciente a partir da terceira visita até a décima avaliação apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,005$ ), o que indicou que a intensidade da dor no grupo da droga foi inferior em relação ao grupo do placebo.

Apesar de o resultado sugerir eficácia do sulfato de zinco na prevenção de mucosite bucal e de o estudo possuir um nível de qualidade adequado, o pequeno tamanho da amostra é um fator limitador. Desta forma, novas pesquisas de tamanho amostral grande, que avaliem o efeito do sulfato de zinco na mucosite bucal, devem ser realizadas para uma melhor determinação da sua eficácia e segurança.

#### 6.7.2 Laser de Baixa Potência

O termo LASER é a abreviação de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*. O laser difere da luz convencional por apresentar características como a monocromaticidade (comprimento de onda de uma cor única), coerência temporal e espacial (mesma fase de picos e depressão de onda) e colimação (feixes paralelos) (TROMBINI, 2012).

Os lasers de alta intensidade ou cirúrgicos possuem efeitos térmicos e apresentam a propriedade de corte, vaporização e hemostasia. Os de média potência não têm poder destrutivo e são usados em fisioterapia. Os lasers de baixa intensidade, por sua vez, são empregados com fins terapêuticos, pelas suas propriedades analgésicas, antiinflamatórias e de bioestimulação (BARROS et al., 2008).

Basicamente, dois tipos de lasers de baixa potência - também conhecidos como *soft lasers* - são utilizados, a saber: hélio-neônio (HeNe), o qual possui comprimento de onda de 633 nm, e lasers diodo, como o Arseniato de Gálio e Alumínio (AsGaAl), o Arseniato de Gálio (AsGa) e o Fosfato de Arsênio Índio Gálio (InGaAlP), cujos comprimentos de onda

variam entre 635 e 950 nm (BARROS et al., 2008). A luz do laser com um comprimento de onda largo, tal como os lasers diodo, penetra mais profundamente, enquanto a luz do laser com um comprimento de onda mais curto, tal como a luz vermelha produzida pelo He-Ne, penetra menos profundamente.

Após lesão tecidual, verifica-se redução da oxigenação e presença de células como macrófagos, neutrófilos, linfócitos secretados para controlar o dano tecidual. Os fótons provenientes da irradiação laser proporcionam efeitos celulares e teciduais relacionados ao processo de reparo, por meio de aumento da produção de energia celular (ATP), melhora da oxigenação, restabelecimento da microcirculação, redução do edema e liberação de fatores de crescimento (TROMBINI, 2012).

Vários parâmetros do laser que podem alterar a biologia do tecido incluem: comprimento de onda (em nanômetros), potência (em miliwatts), quantidade de energia fornecida aos tecidos (em joules por centímetro quadrado), o tempo (em segundos), e a taxa de energia entregues em tecidos (em miliwatts por centímetro quadrado). A utilização destes parâmetros do laser tem de ser ajustada com base no processo biológico que se almeja modular. A mucosite bucal é um processo patobiológico complexo que envolve várias interações de tecidos epiteliais e subepiteliais com agentes de quimioterapia e/ou radioterapia (MIGLIORATI et al., 2013). Assim, torna-se mais difícil determinar os melhores parâmetros na utilização do laser para obtenção da melhor biomodulação do tecido.

Dos artigos selecionados para constituir a amostra deste estudo, um deles abordou o uso do laser na prevenção de mucosite bucal decorrente de quimioterapia. A síntese do estudo é apresentada no Quadro 32.

Quadro 33 - Síntese do Estudo 18. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 18</b>		<b>Jadad: 3</b>
<b>Autores</b>	Abramoff, M. M. F., Abramoff M.M.F.; Lopes N.N.F.; Lopes L.A.; Dib L.L.; Guilherme A.; Caran E.M.; Barreto A.D.; Lee M.L.M.; Petrilli A.S.	
<b>Título</b>	Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients	
<b>Periódico</b>	Photomedicine and Laser Surgery	
<b>Ano</b>	2007	
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia e a viabilidade da terapia de laser de baixa potência na prevenção e no tratamento de mucosite bucal induzida por quimioterapia em pacientes jovens.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico piloto, placebo-controlado. Um total de 13 pacientes foi incluído, totalizando 32 ciclos de quimioterapia. Doentes sem mucosite bucal ao início do tratamento foram randomizados para o grupo 1 (irradiação com laser profilático) ou grupo 2 (irradiação com laser placebo). Sete pacientes participaram do grupo controle, com um total de 11 ciclos. O início de cada ciclo de quimioterapia foi considerado um novo caso e os doentes foram sujeitos a nova randomização.	
<b>Intervenção</b>	Métodos padronizados de higiene bucal foram estabelecidos. A primeira irradiação foi realizada no prazo de 24 horas após o início da quimioterapia, e as próximas duas irradiações com laser foram realizadas em dias alternados. O laser diodo AsGaAl operou a 685 nm, 35 mW de potência de saída. A energia fornecida foi de 2 J por ponto de aplicação, e a fluência foi aproximadamente 72 J/cm <sup>2</sup> . O tempo gasto em cada ponto foi de 54 segundos.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Toxicidade da mucosa foi classificada de acordo com o NCI-CTC, versão 2.0. Foram realizadas três avaliações.	
<b>Resultado</b>	Na terceira avaliação, 73% dos pacientes no grupo de laser profilático não tiveram mucosite e no grupo de placebo, 27% não tiveram este desfecho (p = 0,03). Não houve relato de comparação entre os dois grupos nas duas primeiras avaliações.	
<b>Conclusão</b>	O laser de baixa potência diminuiu a incidência de mucosite na terceira avaliação de mucosite bucal.	

No **estudo 18**, desenvolvido por Abramoff et al. (2008), foi avaliado o uso de laser na prevenção e tratamento de mucosite bucal decorrente de quimioterapia, cuja amostra foi composta por crianças. No grupo de prevenção, as seguintes áreas foram irradiadas: mucosa jugal mucosa esquerda e direita (dois pontos de cada lado), mucosa labial interna superior e

inferior (um ponto em cada quadrante), o assoalho da boca (um ponto em cada lado), as bordas laterais da língua (dois pontos de cada lado), a ponta da língua (um ponto), o palato mole (um ponto de cada lado), e a comissura labial. Há algumas evidências de eficácia do laser de baixa potência na diminuição da incidência da mucosite. No entanto, alguns dados importantes na comparação entre os grupos do estudo não foram explicitados, o que prejudica a avaliação crítica a respeito do tema.

Tal intervenção deve ser investigada em estudos prospectivos maiores, com parâmetros bem definidos em relação ao tipo de aparelho utilizado e aos protocolos de aplicação deste. Vale ressaltar também que o alto preço do equipamento para realização desta intervenção e a necessidade de preparo da pessoa responsável pela aplicação limita o uso clínico mais generalizado.

### 6.7.3 Amifostina

Nos últimos anos, vários agentes citoprotetores vêm sendo desenvolvidos para proteger células normais dos efeitos nocivos da quimioterapia e radioterapia. A amifostina é uma delas, sendo considerada um citoprotetor de amplo espectro. Esta é uma pró-droga, isto é, um fármaco inativo quando injetado e com uma vida média muito curta em circulação (90% clareado em seis minutos) (SOUZA et al., 2002). Ela protege os tecidos normais dos efeitos da radiação ou quimioterapia (LAW et al., 2007).

WR-1065, metabólito ativo da amifostina, protege as células de danos citotóxicos dos radicais livres de oxigênio gerados pela radiação e quimioterapia, ligando-se a nucleófilos altamente reativos e assim prevenindo que estes reajam com o DNA. Ela impede a formação de ligações cruzadas de DNA, a atividade enzimática da topoisomerase II e parece ativar a proteína p53, para induzir a expressão do inibidor de quinase dependente de ciclina p21 e reter as células na transição G1/S por meio de uma via p53 dependente (SAAVEDRA et al., 2010). Ela protege seletivamente as células normais na radioterapia e quimioterapia devido ao pH relativamente mais elevado, da atividade da fosfatase alcalina, e permeabilidade vascular do tecido normal em comparação com o tecido neoplásico.

Os tecidos normais potencialmente protegidos da toxicidade da quimioterapia e radioterapia por meio do uso da amifostina são: epitélio gástrico, rins, medula óssea, coração,

glândulas salivares, pulmões, intestino delgado, mucosa oral, pele, testículos, sistema imune, fígado e colon (SOUZA et al., 2002).

A amifostina intravenosa (200 mg/m<sup>2</sup>) foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA), nos Estados Unidos da América em 1997, com o intuito de reduzir a incidência de xerostomia moderada a grave em pacientes submetidos a radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço. A administração intravenosa desta droga está associada à hipotensão reversível, náuseas e vômitos dose-limitantes. Os doentes que recebem esta droga por via endovenosa requerem hidratação adequada, monitorização da pressão arterial durante todo o período de infusão, e a pré-medicação com medicação antiemética. Administração intravenosa diária de amifostina é demorada e pode apresentar dificuldades de ordem logística em um agitado centro de oncologia (LAW et al., 2007). Isto fez com que o interesse na administração de amifostina por outras vias de administração aumentasse.

Dos artigos selecionados para constituir a amostra deste estudo, um deles abordou o uso da amifostina na prevenção de mucosite bucal induzida por quimioterapia. A síntese do estudo é apresentada no quadro 33.

Quadro 34 - Síntese do Estudo 19. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 19</b>		<b>Jadad: 1</b>
<b>Autores</b>	Stokman M.A.; Wachters F.M.; Koopmans P.; Burgerhof J.G.; Groen H.J.; Spijkervet F.K.; Uges D.R.; Hospers G.A.	
<b>Título</b>	Outcome of local application of amifostine (WR-1065) on epirubicin-induced oral mucositis. a phase ii study	
<b>Periódico</b>	Anticancer Research	
<b>Ano</b>	2004	
<b>Objetivo</b>	Avaliar o efeito da aplicação local do WR-1065 na mucosite bucal em pacientes em estágio III ou IV de câncer de pulmão tratados com epirrubicina e gencitabina.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Ensaio clínico não randomizado fase II. De dezembro de 2000 até abril de 2002, no qual 29 pacientes foram incluídos. Devido à interrupção precoce da quimioterapia, cinco pacientes abandonaram o estudo. Os restantes 24 pacientes tiveram pelo menos dois ciclos avaliáveis de quimioterapia, um com WR-1065 e um sem o enxaguatório.	
<b>Intervenção</b>	O primeiro ciclo de quimioterapia foi usado para todos os pacientes como um ciclo-controle. Durante o segundo e terceiro ciclos, WR-1065 (10 ml, 20 mg /ml) foi administrado por via oral como um enxaguatório. A solução bucal foi utilizada 15 minutos antes e 5 minutos após a infusão de epirrubicina. Os pacientes foram instruídos a enxaguar e bochechar por 1 minuto e posteriormente a cuspir a solução.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	A avaliação foi realizada nos dias 1, 8 e 15 de cada ciclo por um odontólogo ou médico. A mucosite bucal foi avaliada usando a classificação de toxicidade da OMS e a OMAS. Nestes dias os pacientes também preencheram um questionário com escalas visuais analógicas para dor bucal, dificuldade para engolir e uma questão de múltipla escolha para avaliar a função “comer”.	
<b>Resultado</b>	O grau de mucosite, dor e dificuldade de alimentação aumentou desde o dia 1 até dia 15 e não foi significativamente diferente entre o controle e os ciclos que receberam o enxaguatório.	
<b>Conclusão</b>	Nenhuma influência clínica detectável de WR-1065 na mucosite bucal foi encontrada.	

No **estudo 19**, realizado por Stokman et al. (2004), não houve resultado favorável acerca do uso da amisfostina na prevenção de mucosite em pacientes que fizeram uso de epirrubicina e gencitabina. Neste estudo, também não houve diferença estatisticamente significativa em relação à dor, dificuldade de engolir, de se alimentar e em relação à viabilidade das células epiteliais da mucosa. Além disso, uma significativa correlação negativa foi encontrada entre a concentração do WR-1065 e a graduação de mucosite de acordo com a OMAS ( $r = -0.54$ ,  $p = 0,012$ ).

É importante ressaltar que diversos estudos científicos já foram publicados no que concerne à ação da amifostina na diminuição da toxicidade causada pelos tratamentos oncológicos. No entanto, muito deles utilizam a droga no tratamento com radioterapia, ou não têm como objetivo primário determinar a eficácia da amifostina na prevenção de mucosite. Por não se encaixarem nos critérios de seleção, estes artigos não puderam fazer parte do presente estudo.

#### 6.7.4 Goma de Mascar

A saliva desempenha um papel importante na manutenção da saúde da cavidade bucal; alterações na quantidade e qualidade da saliva podem ter efeitos deletérios. A diminuição transitória na produção salivar que ocorre com alguns regimes de quimioterapia tem sido associada à mucosite. (EPSTEIN et al., 2002). Como o uso da goma de mascar estimula a produção de saliva, esta é apontada no **estudo 20**, realizado por Gandemer et al. (2007), como uma possível intervenção para prevenção de mucosite bucal decorrente do uso de quimioterápicos. O resumo deste artigo é apresentado no quadro 34.

Quadro 35 - Síntese do Estudo 20. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 20</b>		<b>Jadad: 2</b>
<b>Autores</b>	Gandemer V.; Le Deley MC.; Dollfus C.; Auvrignon A.; Bonnaure-Mallet M.; Duval M.; De Lumley L.; Hartmann O.; Mechinaud F.; Sirvent N.; Orbach D.; Doireau V.; Boutard P.; Dalle J.H.; Reguerre Y.; Pautard B.; Aubier F.; Schneider P.; Suc A.; Couillaut G.; Schmitt C.;	
<b>Título</b>	Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy	
<b>Periódico</b>	Journal of Pediatric Hematology/Oncology	
<b>Ano</b>	2007	
<b>Objetivo</b>	Avaliar se o uso de goma de mascar na prevenção de mucosite bucal grave induzida por quimioterapia em crianças com câncer.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Trata-se de um ensaio clínico randomizado multicêntrico. Os pacientes selecionados foram crianças entre cinco e 18 anos, que receberiam um regime quimioterápico normalmente associado a pelo menos 30% de taxa de mucosite bucal grau 3 - 4. Entre os 145 pacientes selecionados, 73 foram atribuídos ao grupo da goma de mascar e 72 ao grupo controle.	
<b>Intervenção</b>	Os pacientes do grupo da goma de mascar foram orientados a mastigar 5 - 6 pedaços de goma por dia, durante 20 minutos por pedaço, para aumentar o fluxo salivar, desde o primeiro dia de quimioterapia até três dias após o final do ciclo. Eram gomas contendo fluoreto e livre de açúcar, adoçadas com xilitol, que pode ter efeitos antimicrobianos. A adesão ao uso da goma de mascar foi monitorada por enfermeiros durante as primeiras duas semanas.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	As avaliações foram realizadas diariamente por pelo menos três semanas a partir do início da quimioterapia. Os médicos e enfermeiros foram treinados para avaliar a mucosite bucal utilizando um formulário. Os locais de lesões foram determinados na boca, garganta e esôfago. Também foi realizada classificação de acordo com a Escala de Toxicidade Oral da OMS.	
<b>Resultado</b>	A mucosite bucal ocorreu em 51% dos pacientes no grupo da goma de mascare em 44% dos pacientes no grupo controle ( $p = 0,67$ ). A duração média da mucosite grave foi não são significativamente diferentes entre os dois braços ( $p = 0,54$ ). Na análise multivariada, o risco de mucosite bucal foi relacionado apenas com o tipo de regime de quimioterapia.	
<b>Conclusão</b>	O uso de goma de mascar não preveniu a ocorrência de mucosite severa nem diminuiu o tempo de duração desta complicação.	

Trata-se de ensaio clínico randomizado, no qual os pacientes dos grupos experimental e controle realizaram cuidado bucal padrão, que consistiu em escovar os dentes com uma escova macia e enxaguar a boca com solução de bicarbonato de sódio. Além da avaliação da mucosa, a dor na boca e garganta foi avaliada várias vezes por dia, usando a EVA, sendo a pontuação máxima diária registrada.

O desfecho primário (ocorrência de mucosite grave) foi avaliável em 140 dos 145 pacientes randomizados (70 em cada braço). A avaliação foi realizada com base no diagnóstico do médico em cinco pacientes devido à ausência de dados diários de acompanhamento. Em 11 pacientes essa avaliação foi realizada por meio do acompanhamento diário, dado a ausência de diagnóstico médico e foram utilizados ambos os dados nos outros 124 pacientes.

Como podem ser observados no quadro resumo, os resultados não evidenciaram um resultado positivo do uso de goma de mascar na prevenção de mucosite severa (em qualquer um dos três locais anatômicos) e diminuição da duração desta complicação. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois braços sobre a incidência de utilização de nutrição parenteral. No entanto, a duração da nutrição parenteral foi significativamente menor no braço da goma de mascar (13 vs 19 dias,  $p < 0,01$ ). A proporção de eventos adversos não diferiu entre os dois braços.

#### 6.7.5 Sucralfato

O sucralfato é um sal de hidróxido de alumínio do dissacarídeo octassulfato de sacarose. É considerado um agente citoprotetor que foi anteriormente utilizado para prevenir ou tratar várias doenças gastrointestinais, tais como refluxo gastroesofágico, gastrite, úlcera péptica e úlcera de estresse (MASUELLI et al., 2010).

O sucralfato tem múltiplos efeitos biológicos, tais como a indução de prostaglandinas e produção de muco, aumento no fluxo sanguíneo da mucosa, ligação do fator de crescimento epitelial e fator de crescimento de fibroblastos básico de tecidos (CASTAGNA et al., 2001). Isto sugeriu a Nottage et al. (2003), autores do estudo 21, que esta droga pode ser ativa na prevenção de mucosite. Seu resumo encontra-se no Quadro 35.

Quadro 36 - Síntese do Estudo 21. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 21</b>		<b>Jadad: 3</b>
<b>Autores</b>	Nottage M.; McLachlan S.A.; Brittain M.A.; Oza A.; Hedley D.; Feld R.; Siu L.L.; Pond G.; Moore M.J.	
<b>Título</b>	Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial	
<b>Periódico</b>	Supportive Care in Cancer	
<b>Ano</b>	2003	
<b>Objetivo</b>	Avaliar a eficácia de um enxaguatório a base de sucralfato na prevenção e alívio de mucosite bucal induzida por 5-FU.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Trata-se de um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego. Participaram da pesquisa 81 pacientes, que foram aleatoriamente alocados para receber uma suspensão de sucralfato (n = 41) ou suspensão de um placebo com aparência idêntica (n= 40).	
<b>Intervenção</b>	Pacientes foram instruídos a usar a suspensão como um enxaguatório quatro vezes por dia, a partir do início da quimioterapia. Deviam bochechar 10 mL de solução durante 2 minutos e, em seguida, engolir-lo. O tratamento começou no dia 1 de terapia e continuou diariamente durante 15 dias. Todos os pacientes receberam crioterapia bucal.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	O desfecho primário foi a soma de pontos de 15 avaliações diárias da severidade da mucosite, completado por cada paciente a partir do dia 1 do ciclo de quimioterapia até ao dia 15. Para cada avaliação diária, os pacientes foram solicitados a descrever seus sintomas em uma escala que varia de 0 (nenhum desconforto) a 4 (desconforto acentuado). A avaliação era registrada no mesmo horário a cada dia: depois do jantar e antes de se deitar para dormir. Todos os pacientes foram instruídos de forma padronizada em como preencher o questionário corretamente.	
<b>Resultado</b>	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para qualquer uma das variáveis de resultados analisadas.	
<b>Conclusão</b>	O uso de enxaguatório a base de sucralfato não previniu ou aliviou a mucosite bucal decorrente do tratamento quimioterápico com 5-FU.	

Conforme apresentado no quadro, neste estudo foi avaliado o efeito do uso de enxaguatório a base de sucralfato na prevenção e alívio da mucosite bucal decorrente do tratamento quimioterápico com 5-FU. Durante a intervenção, os participantes de ambos os

grupos da pesquisa foram orientados a não ingerir nada dentro de 20 minutos de cada bochecho.

A escala de classificação utilizada na avaliação diária foi a mesma utilizada pela *North Central Cancer Treatment Group* em sua série de testes que avaliam agentes para o tratamento da mucosite. O escore total representa tanto a gravidade quanto a duração da mucosite. Dessa forma, um paciente com uma pontuação total de 10 poderia ter tido 10 dias de mucosite leve (grau 1) ou 3 dias de mucosite grave (grau 3) e 1 dia de mucosite leve (grau 1). Os desfechos secundários incluíram uso diário de analgésicos, escore de dor e medidas de qualidade de vida.

Apesar da droga em estudo não ter apresentado nenhum evento adverso importante, o resultado mostra que o enxaguatório a base de sucralfato não foi eficaz na redução da mucosite bucal. Também não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos desfechos secundários.

#### 6.7.6 Fator Trefoil Intestinal Recombinante Humano

Fatores trefoils de mamíferos são uma família de três peptídeos que possuem uma estrutura de loop 3 comum e compartilham propriedades funcionais. O fator trefoil 1 e 2 são principalmente produzidos pelas células mucina-produtoras no estômago. O peptídeo trefoil 3 ou fator trefoil intestinal (ITF), por sua vez, é secretado pelas células caliciformes do intestino delgado e grosso. Estes peptídeos promovem a migração celular epitelial, protegem estas células de danos e regulam a restituição da mucosa intestinal após danos, tanto *in vitro* como *in vivo* (BECK et al., 2004).

O ITF também é secretado pelas glândulas salivares humanas e estão presentes em toda a saliva. Este se liga a mucina salivares formando uma camada ao longo do epitélio da boca, agindo como uma barreira física contra bactérias nocivas e agentes ambientais (CALUWAERTS et al., 2010).

O estudo 23, realizado por Peterson et al. (2009), avaliou a eficácia e a segurança do fator trefoil intestinal recombinante humano na prevenção de mucosite bucal decorrente do uso de 5-FU, conforme explanado no Quadro 36.

Quadro 37 - Síntese do Estudo 22. Brasília, 2013

<b>Nº do estudo: 22</b>		<b>Jadad: 4</b>
<b>Autores</b>	Peterson D.E.; Barker N.P.; Akhmadullina L.I.; Rodionova I.; Sherman N.Z.; Davidenko I.S.; Rakovskaya G.N.; Gotovkin E.A.; Shinkarev S.A.; Kopp M.V.; Kulikov E.P.; Gertner J.M.; Firsov I.; Tuleneva T.; Yarosh A.; Woon C.W.	
<b>Título</b>	Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy	
<b>Periódico</b>	Journal of Clinical Oncology	
<b>Ano</b>	2009	
<b>Objetivo</b>	Avaliar a segurança e eficácia do fator trefoil intestinal recombinante humano (rhITF) administrada como <i>spray</i> bucal tópico para a prevenção e tratamento de mucosite bucal induzida por quimioterapia com 5-FU.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	O estudo é multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de fase II. 99 pacientes que desenvolveram mucosite bucal grau $\geq 2$ no primeiro ciclo de quimioterapia com 5-FU foram aleatorizados numa relação de 1:1:1 para receber alta ou baixa dose de rhITF ou placebo do <i>spray</i> bucal durante o segundo ciclo do quimioterápico.	
<b>Intervenção</b>	Foi utilizada uma solução aquosa de rhITF em frasco de <i>spray</i> de 3,5 mL, disponível em duas concentrações: 10 mg/mL (baixa dose) e 80 mg/mL (alta dose). Os pacientes foram instruídos a administrar três jatos (cerca de 100 $\mu$ L cada) do medicamento na mucosa bucal oito vezes por dia durante 14 dias consecutivos, começando no primeiro dia do segundo ciclo de quimioterapia. Foram orientados a abster-se de qualquer ingestão oral durante 15 minutos após a dosagem.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Os doentes foram avaliados quanto à mucosite nos dias 0, 1, 3, 5, 7, 10, 12 e 14 e uma visita foi realizada no dia $21 \pm 2$ dias. A gravidade da mucosite bucal foi avaliada pela escala da OMS, pela OMAS e por um questionário diário.	
<b>Resultado</b>	A solução aquosa de rhITF de baixa ou de alta dose reduziu significativamente a incidência de mucosite bucal (baixa dose: 75,1%, $p < 0,001$ ; alta dose: 81,2%; $p = 0,002$ ). As frequências de mucosite grau $\geq 2$ no grupo placebo, de baixa dose de rhITF e de alta dose de rhITF foram 48,5%; 9,1% e 12,1%, respectivamente. Houve reduções estatisticamente significativas na gravidade da mucosite bucal nos grupos tratados com rhITF versus placebo. Dados utilizando a OMAS corroboraram com os dados obtidos com a escala da OMS.	

<b>Conclusão</b>	A utilização de rhITF foi segura e eficaz na redução de mucosite bucal, associado à quimioterapia com 5-FU.
------------------	---

Na autoavaliação do paciente sobre a cavidade bucal, houve uma frequência mais elevada de descoloração leve a moderada na boca e dor de garganta no grupo placebo, em comparação com os grupos tratados com rhITF nos dias 6 e 11 do estudo. A maior proporção de pacientes no grupo placebo teve preferência por alimentos semissólidos entre os dias 7 e 11. A utilização de analgésicos foi pouco frequente e não houve diferença aparente entre os grupos. Também não houve diferença significativa entre os grupos em relação à disfagia.

Apenas uma minoria dos pacientes (n = 6) apresentou eventos adversos leves a moderados relacionados ao tratamento: dor abdominal, diarreia, dor na boca, dor de cabeça e hipertensão. Destes, quatro foram considerados relacionados ao fármaco do estudo: uma foi encontrada no grupo placebo, dois estavam no grupo de baixa dose de rhITF e um se encontrava no grupo de alta dose do fator recombinante. Os eventos foram isolados e resolvidos espontaneamente, sem sequelas.

Como pode ser observado na síntese do artigo, este estudo apresentou resultados que sugerem a eficácia de rhITF na prevenção de mucosite bucal. Outros estudos de qualidade como este apresentado devem ser realizados para reforçar esta relação.

#### 6.7.7 Kefir

Kefir tem origem eslava - *Keif* -, que significa “bem-estar” ou “bem-viver”, sendo uma mistura probiótica original das montanhas Caucásicas da Rússia. Constitui-se de uma suspensão de microrganismos simbiotes formada por bactérias acidófilas e leveduras, que proporcionam vários efeitos benéficos à saúde. Ele pode ser cultivado em açúcar mascavo, leite ou sucos de frutas, sendo sua coloração dependente do substrato utilizado para cultivo (MOREIRA et al., 2008).

A bebida de Kefir contém microflora viva nos grãos, que são removidos por filtração após o processo de fermentação. Os grãos de kefir são grupos de bactérias produtoras de ácido láctico (*Lactobacilos*, *Lactococos* e *Leuconostoc*), bactérias produtoras de ácido acético

(*Acetobacter aceti*) e leveduras (*Saccharomyces cerevisiae*, *Candida kefir*, *Kluyveromyces marxianus*), mantidas juntas por uma matriz de diferentes exopolissacáridos (MARQUINA et al., 2002).

O estudo 23, realizado por Topuz et al. (2008) , avalia o uso kefir na mucosite induzida por quimioterapia baseada em 5-FU. Sua síntese pode ser observada pelo Quadro 37.

Quadro 38 - Síntese do Estudo 23. Brasília, 2013.

Nº do estudo: 23		Jadad: 1
<b>Autores</b>	Topuz E.; Derin D.; Can G.; Kürklü E.; Cinar S.; Aykan F.; Cevikbaş A.; Dişçi R.; Durna Z.; Sakar B.; Saglam S.; Tanyeri H.; Deniz G.; Gürer U.; Taş F.; Guney N.; Aydiner A.	
<b>Título</b>	Effect of oral administration of kefir on serum proinflammatory cytokines on 5-FU induced oral mucositis in patients with colorectal cancer	
<b>Periódico</b>	Investigational New Drugs	
<b>Ano</b>	2008	
<b>Objetivo</b>	Investigar o efeito do consumo de kefir na mucosite induzida por quimioterapia baseada em 5-FU.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Trata-se de um ensaio clínico randomizado. 40 pacientes diagnosticados com câncer colorretal foram incluídos no estudo. Com as perdas, 37 participaram da análise, sendo 17 no grupo de intervenção e 20 no grupo controle. Todos foram tratados com protocolo quimioterápico que utilizava 5-FU.	
<b>Intervenção</b>	O grupo de intervenção utilizou enxaguatório bucal com kefir e ingeriu 250 ml da substância duas vezes ao dia depois das refeições, enquanto o grupo controle recebeu solução bucal com NaCl 0,09%, duas vezes por dia, nos primeiros cinco dias de cada ciclo.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Um pouco antes e uma semana após cada ciclo de quimioterapia, a mucosa bucal dos pacientes foi avaliada por uma enfermeira, que utilizou a classificação da mucosite do NCI e o OAG.	
<b>Resultado</b>	A mucosite se desenvolveu em 27,3% dos ciclos nos quais foram utilizados kefir e em 21,7% dos ciclos administrados com enxaguatórios bucais de NaCl 0,9%. A diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ).	
<b>Conclusão</b>	O uso de kefir não foi eficaz na prevenção de mucosite bucal decorrente de quimioterapia utilizando 5-FU	

Neste estudo, verificou-se que o consumo de kefir bucal na dose e horários mencionados não apresentou um efeito protetor sobre a mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia com 5-FU. Além disso, a diferença entre os dois grupos em relação aos níveis de citocinas pró-inflamatórias antes do tratamento e depois do terceiro e sexto ciclos de quimioterapia não foi estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Isso evidencia que o kefir não obteve um efeito sobre os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias.

#### 6.7.8 Vitamina E

Um grande estímulo para o início da mucosite bucal é a indução de espécies reativas de oxigênio, o que resulta em dano tecidual desencadeado por quimioterapia e/ou radioterapia. Em adição aos antioxidantes endógenos, os antioxidantes exógenos, como  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E), eliminam os radicais livres e podem, portanto, reduzir a incidência e gravidade da mucosite bucal (URBAIN et al., 2012).

Uma unidade internacional de vitamina E é o equivalente à atividade biológica de 1 mg do acetato de dl- $\alpha$ -tocoferol. Dentre todos os tocoferóis conhecidos, o  $\alpha$ -tocoferol tem sido considerado o biologicamente mais ativo, até mesmo no que diz respeito a sua atividade antioxidante, sendo o principal antioxidante lipossolúvel nas membranas celulares (JORDÃO JÚNIOR et al., 1998).

O **estudo 24**, realizado por Sung et al. (2007), analisou o uso de vitamina E na prevenção de mucosite bucal em crianças submetidas à quimioterapia tópica contendo doxorrubicina. A síntese do artigo pode ser observada no quadro 38.

Quadro 39 - Síntese do Estudo 24. Brasília, 2013.

<b>Nº do estudo: 24</b>		<b>Jadad: 3</b>
<b>Autores</b>	Sung L.; Tomlinson G.A.; Greenberg M.L.; Koren G.; Judd P.; Ota S.; Feldman B.M.	
<b>Título</b>	Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients	
<b>Periódico</b>	European Journal of Cancer	
<b>Ano</b>	2007	
<b>Objetivo</b>	Determinar se, em crianças submetidas à quimioterapia tópica contendo doxorubicina, a vitamina E diminui a mucosite bucal em comparação com o placebo.	
<b>Detalhamento Metodológico</b>	Trata-se de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado. Dezesesseis crianças e 45 ciclos de quimioterapia foram randomizados para receberem vitamina E (n = 22) ou placebo (n = 23).	
<b>Intervenção</b>	A medicação foi administrada 24 horas após a conclusão da quimioterapia com doxorubicina e 2 mL foi administrado uma vez por dia, durante duas semanas. A solução continha 800 mg de vitamina E por dose, e foi diluída com óleo a base de milho. A solução de placebo consistiu de um volume idêntico de óleo à base de milho e foi indistinguível, em termos de cor, cheiro e sabor. O sujeito da pesquisa foi orientado a movimentar a solução na boca durante pelo menos 30 segundos antes de cuspi-la e foi orientado também a abster-se de enxaguar a boca, comer ou beber durante um período de no mínimo 30 minutos após a aplicação da solução.	
<b>Medidas de Desfecho</b>	Avaliação objetiva da mucosite bucal foi realizada por dois assistentes de pesquisa treinados de acordo com uma escala desenvolvida por Sonis et al. Cada criança foi avaliada por apenas um desses pesquisadores assistentes durante todo o período de participação da pesquisa. A escala varia dos graus de 0-5 em cada um dos nove sítios intrabucais. As avaliações foram obtidas nos dias 7, 10, 14 e 17 de cada ciclo do estudo. A escala da OMS foi utilizada do dia 5 a 20 depois da quimioterapia para avaliação da mucosite pelos pacientes.	
<b>Resultado</b>	Não houve diferença na graduação de mucosite, que apresentou uma pontuação média de 0,2 com vitamina E e 0,3 com placebo de acordo com a escala de Sonis et al. A proporção de dias com qualquer mucosite de acordo com a escala da OMS foi 88/333 (26%) no grupo da vitamina E e 84/324 (26%) no grupo placebo. A proporção de dias com mucosite grave (OMS grau 3 ou 4) foi baixa e semelhante no grupo da vitamina E (5 /324, 1,5%) e grupos placebo (7/333, 2,1%).	

<b>Conclusão</b>	A Vitamina E tópica não reduziu a incidência de mucosite bucal induzida por doxorubicina em crianças.
------------------	---

As graduações de mucosite bucal pela a escala da OMS foram semelhantes tanto no ciclo em que foi utilizada vitamina E como no que foi utilizado placebo, com valores médios de 0,4 em cada grupo. Ela também não teve resultados positivos em relação à outra escala utilizada.

Foi empregada a escala visual analógica (EVA) para avaliar a dor e dificuldade para engolir. A Vitamina E também não foi associada com a redução desses escores. O ciclos de vitamina E e de placebo foram associados com uma proporção semelhante de analgesia com opióides.

## 7 CONCLUSÃO

A revisão sistemática da literatura permitiu reunir e sintetizar o conhecimento, proveniente de estudos com maior nível de evidência, acerca das intervenções utilizadas para profilaxia da mucosite bucal induzida por quimioterapia. Dessa forma, foi possível discutir sobre as categorias de condutas baseadas em evidências científicas de qualidade.

A implementação da PBE na enfermagem permite o avanço do conhecimento científico da profissão e aperfeiçoamento da assistência prestada. Dessa forma, é possível sanar ou diminuir lacunas existentes entre o conhecimento científico produzido e o aperfeiçoamento da prática clínica.

A grande quantidade de artigos selecionados evidenciou a relevância desse tema para pesquisadores e revistas científicas. Isso provavelmente se deve ao impacto que a mucosite bucal causa, frequentemente, na qualidade de vida do paciente com câncer submetido ao tratamento quimioterápico.

Um possível desafio para os consumidores de pesquisa no Brasil refere-se ao idioma de publicação dos trabalhos avaliados. Todos os artigos selecionados foram publicados na língua inglesa, o que invariavelmente consiste em uma barreira para a utilização dessas pesquisas, pelo fato de exigir o domínio de outro idioma. Embora no ambiente acadêmico essa não seja uma barreira, é certamente para a maioria dos profissionais que atuam na prática clínica. Além disso, a falta de conhecimento dos profissionais de enfermagem na área de delineamentos investigativos muitas vezes impede a adequada interpretação dos resultados das pesquisas exploradas nos artigos.

A escala de Jadad é um instrumento de fácil aplicação para verificar a qualidade de artigos. No entanto, foram evidenciadas limitações desta escala na avaliação de publicações nas quais o duplo-cegamento não foi possível.

Diferentes escalas para avaliação da mucosite bucal foram utilizadas entre os estudos selecionados. Destas, a escala de toxicidade oral da OMS foi a mais frequente. Isso provavelmente se deve à facilidade de sua utilização. Ela pode ser aplicada tanto para avaliação da profilaxia desta complicação como também no decorrer da terapêutica contra a mucosite. No entanto, é importante que as outras escalas também sejam conhecidas pelos

profissionais de saúde, para que, dessa forma, seja adotada na prática clínica a escala mais adequada ao contexto vivenciado pelos pacientes e pela equipe.

Os dados apresentados sugerem o uso de crioterapia na prevenção de mucosite bucal nos pacientes submetidos à quimioterapia com 5-FU. Resultado que corrobora com as recomendações do guideline da MASCC, publicado em maio de 2013, a respeito dessa intervenção. Outras intervenções, apesar de apresentarem resultados positivos quanto à prevenção de mucosite bucal, necessitam de outros estudos que confirmem as suas conclusões. Frente ao exposto, mais estudos prospectivos e bem delineados, que avaliem a efetividade de intervenções profiláticas na mucosite bucal induzida por quimioterapia, são necessários, de forma que subsidiem as ações do enfermeiro, proporcionando assim uma prática profissional baseada em evidências científicas.

Espera-se, com essa pesquisa, que os enfermeiros se sintam motivados a tomar decisões baseadas em pesquisas científicas e a se tornarem produtores de pesquisa de boa qualidade, que possam ser implementadas na prática clínica. Dessa forma, a Prática Baseada em Evidências na área de enfermagem será fortalecida.

## 8 REFERÊNCIAS

ABRAMOFF, M. M. F. et al. Low-Level Laser Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Patients. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 26, n. 4, p. 393-400, 2008.

ARBABI-KALATI, F. et al. Evaluation of the Efficacy of Zinc Sulfate in the Prevention of Chemotherapy-induced Mucositis: A Double-blind Randomized Clinical Trial. **Archives of Iranian Medicine**, v. 15, n. 7, p. 413-417, jul. 2002

ATALLAH, A. N. O que é a Cochrane Líbrary? **Revista Diagnóstico & Tratamento**, v. 7, n. 1, p. 34-35, 2002.

BARROS, F. C. Laser de baixa intensidade na cicatrização periodontal. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 7, n. 1, p. 85-89, jan./abr. 2008.

BAYDAR, M. et al. Prevention of Oral Mucositis Due to 5-Fluorouracil Treatment with Oral Cryotherapy. **Journal of the National Medical Association**, v. 97, n. 8, p. 1161-1164, ago. 2005.

BEATTIE, M.; TAYLOR, J.; Silver alloy vs. uncoated urinary catheters: a systematic review of the literature. **Journal of Clinical Nursing**, v. 20, p. n. 15-16, p. 2098-2108, ago. 2011.

BECK, P.L. et al. Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Intestinal Damage Is Regulated by Intestinal Trefoil Factor. **Gastroenterology**, v. 126, p. 796–808, 2004.

BLIJLEVENS, N.; SONIS, S. Palifermin (recombinant keratinocyte growth factor-1): a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. **Annals of Oncology**, v. 18, p. 817–826, 2007.

BOLIGON, C. S; HUTH, A. O Impacto do Uso de Glutamina em Pacientes com Tumores de Cabeça e Pescoço em Tratamento Radioterápico e Quimioterápico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 57, n. 1, p. 31-38, 2011.

BONASSA, E. M. A.; SANTANA, T. R. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica**. São Paulo: Atheneu, 2012. 538 p.

BRAGA, F. T. M. M. **Enxaguatório bucal de Chamomilla recutita (camomila):** preparo e aplicação da mucosite bucal. 2011. 210p. Tese (Doutora em Enfermagem) – Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer** – Uma proposta de integração ensino-serviço. 3. ed. Rio de Janeiro: 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2012:** incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2011.

CALUWAERTS, S. et al., a mouth rinse formulation of Lactococcus lactis secreting human Trefoil Factor 1, provides a safe and efficacious therapeutic tool for treating oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 46, p. 564–570, 2010.

CASTAGNA, L. et al. Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: A double blind randomised controlled trial of sucralfate. **Annals of Oncology**, v. 12, p. 953-955, 2001.

CEDEIRA FILHO, F. **Prevalência de lesões bucais em pacientes submetidos à radioterapia associada ou não a quimioterapia para o tratamento do câncer localizado na região de cabeça e pescoço.** 2008. 72p. Dissertação (Mestre em Periodontia) – Universidade do Grande Rio, Duque de Caxias. 2008.

CAWLEY, M. M.; BENSON, L. M. Current Trends in Managing Oral Mucositis. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 9, n. 5 , p. 584-592, nov. 2005.

CHENG, K. K. F.; CHANG, A. M.; YUENC, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. **European Journal of Cancer**, v. 40, p. 1208–1216, 2004.

CHOI, K. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. **Clinical Nutrition**, v. 26, p. 57–62, 2007.

CREWS, K. R. et al. Effect of Allopurinol versus Urate Oxidase on Methotrexate Pharmacokinetics in Children with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. **Cancer**, v. 116, n. 1, p. 227–232, jan. 2010.

DE SIENA, F. Topical application of 1% chlorhexidine gel versus 0.2% mouthwash in the treatment of peri-implant mucositis. An observational study. **Internacional Journal of Dental Hygiene**, v. 11, p. 41-47, 2013.

DJURIC, M. et al. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 14, p. 137–146, 2006.

DODD, M. J. et al. Factors Influencing Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy. **Cancer Practice**, v. 8, n. 6, p. 291-297, 2000.

DRUMMOND J.P.; SILVA E. **Medicina baseada em evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico**. São Paulo: Atheneu; 1998. 176 p.

EILERS, J.; BERGER, A.M.; PETERSON, M.C. Development, testing, and application of the oral assessment. **Oncology Nursing Forum**, v.15, p. 325–330, 1998.

ELTING, L. S. et al. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer**, v. 98, n. 7, p. 1531-1539, out. 2003.

EPSTEIN J. B. et al. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 94, p. 39-44, 2002.

ERTEKIN, E.V. et al. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo controlled, randomized study. **International Journal of Radiation Oncology - Biology - Physics**, v. 58, n.1, p. 167–174, 2004.

FINCH, P. W.; RUBIN, J.S. Keratinocyte growth factor/fibroblast growth factor 7, a homeostatic factor with therapeutic potential for epithelial protection and repair. **Advances in Cancer Research**, v. 91, p. 69–136, 2004.

FLIEDNER, M. et al. Palifermin for patients with haematological malignancies: Shifting nursing practice from symptom relief to prevention of oral mucositis. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 11, p. S19-S26, 2007.

FLORES, D. A.; LISART R. F. Effectiveness of palifermin in the prevention of oral mucositis in patients with haematological cancers. **Farmacia Hospitalaria**, v. 34, n.4, p. 163-169, jul./ago. 2010.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; ROSSI, L. A. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 10, n. 5, p. 690-695, set./out. 2002.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 549-556, mai./jun. 2004.

GANDEMER, V. et al. Multicenter Randomized Trial of Chewing Gum For Preventing Oral Mucositis in Children Receiving Chemotherapy. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 29, n. 2, fev. 2007.

GAURAV, R. K. K.; SHUKLA, M. G.; PANDEY, M. Glutamine: A novel approach to chemotherapy-induced toxicity. **Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology**, v. 33, n. 1, p. 13-20, jan./mar. 2012.

GONDIM, F. M.; GOMES, I. P.; FIRMINO, F. Prevenção e tratamento da mucosite oral. **Revista Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 18 n. 1, p. 67-74, jan./mar. 2010.

HAMER, S. **Evidence-based practice**. In: Hamer S, Collinson G. Achieving evidence-based practice: a handbook for practitioners. London: Baillière Tindall; 1999. p.3-12.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN S. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions** Version 5.1. The Cochrane Collaboration. 2011.

HOGAN, R. Implementation of an Oral Care Protocol and Its Effects on Oral Mucositis. **Journal of Pediatric Oncology Nursing**, v. 26, n. 125-135, mai./jun. 2009.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v.17, n.1, p. 1-12, 1996.

JORDÃO JÚNIOR, A. A. et al. Peroxidação lipídica e etanol: papel da glutathiona reduzida e da vitamina E. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 31, p. 434-449, jul./set. 1998.

JUDITH, E. et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, p. 343-355, 2013.

KAJI, H. et al. Radical scavenging activity of bisbenzylisoquinoline alkaloids and traditional prophylactics against chemotherapy-induced oral mucositis. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 34, p. 197–205, 2009.

KATRANCI, N. et al. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. **European Journal of Oncology Nursing**, v.16, p. 339-44, 2012.

KARAGÖZGLU, S.; ULUSOY, M. F. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. **Cancer Care**, v.14, p.754-765, 2005.

KEEFE, D. M. et al. Effect of high-dose chemotherapy on intestinal permeability in humans. **Clinical Science**, Londres, v. 92, p. 385-389, 1997.

KEEFE, D. M. et al. Updated clinical practice guidelines for prevention and treatment of mucosites. **Cancer**, v. 109, n. 5, p. 820-831, 2007.

KITAGAWA, J. et al. Allopurinol Gel Mitigates Radiation-induced Mucositis and Dermatitis. **Journal of Radiation Research**, v. 49, p. 49-54, 2008.

KOUBE, G. et al. A 3-day short course of palifermin before HDT reduces toxicity and need for supportive care after autologous blood stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma. **Annals of Oncology**, v. 21, n. 9, p. 1898-1904, 2010.

LALLA, R. V.; SONIS, S.T.; PETERSON, D.E. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. **Dental Clinics of North America**, v. 52, n. 1, p.61-63, jan, 2008.

LAW, M. et al. Efficacy and safety of subcutaneous amifostine in minimizing radiation-induced toxicities in patients receiving combined-modality treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. **Radiation Oncology - Biology - Physics**, v. 69, n. 5, p. 1361-1368, 2007.

MAHOOD, D. J. et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 9, n.3, p. 449-52, mar. 1991.

MARQUINA, D. et al. Dietary influence of kefir on microbial activities in the mouse bowel. **Letters in Applied Microbiology**, v. 35, p. 136–140, 2002.

MARTINS, W. D. O uso de “oral” e “bucal”: o magistério do Prof. Idel Becker. **Archives of Oral Research**, v. 4, n. 3, p. 125, set./dez. 2008.

MASUELLI, L. et al. Topical Use of Sucralfate in Epithelial Wound Healing: Clinical Evidence and Molecular Mechanisms of Action. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**, v. 4, n. 25-36, 2010

MEDINA, E. U.; PAILAQUILÉN, R. M. B. A revisão sistemática e a sua relação com a prática baseada na evidência em saúde. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v.18, v. 4, jul./ago. 2010. Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n4/pt\\_23.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v18n4/pt_23.pdf)>. Acesso em 31 de agosto de 2011

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Making the case for evidence-based practice. Evidence-based practice in nursing & healthcare**. A guide to best practice. 2. ed. Filadélfia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011.

MEHDIPOUR, M. et al. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. **Daru**, v. 19, n. 1, p. 71-73, 2011.

MENEGOTTO, M. H. B. **Controle mecânico da placa bacteriana**. 2007. 54p. Monografia (Especialista em Periodontia). Unidade de Pós-graduação da Faculdade Ingá, Passo Fundo. 2007

MIGLIORATI, C. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, p. 333–341, 2013.

MOREIRA, M. E. C., et al. Atividade antiinflamatória de carboidrato produzido por fermentação aquosa de grãos de quefir. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n.7, 2008.

MORI, L. Mutação e Câncer. **Ciência Hoje**, v. 30, n. 180, p. 32-37, mar, 2002.

NIKOLETTI, S. et al. Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. **Journal of Clinical Nursing**, v. 14, n. 6, p. 750-753, jul.2005.

NOTTAGE, M. et al. Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. **Supportive Care in Cancer**, v. 11, p. 41-47, 2003.

PANAHI, Y. et al. Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis. **European Journal of Cancer Care**, v. 19, p. 308–312, 2010.

PAPADEAS, E. et al. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: A randomized controlled study. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 11, p. 60–65, 2007.

PEDROLO, E. et al. A prática baseada em evidências como ferramenta para prática profissional do enfermeiro. **Cogitare Enfermagem**, v. 14, n. 4, p. 760-763, out./dez. 2009.

PERRY, D. A. **Controle de Placa Periodontal**. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H.; CARRANZA, F. A. *Periodontia Clínica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.578 – 599.

PETERSON, D. E; JONES, J. B. PETIT, R. G. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Saforis for Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Breast Cancer Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. **Cancer**, v. 109, n. 2, jan. 2007.

PETERSON, D. E. et al. Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Recombinant Human Intestinal Trefoil Factor Oral Spray for Prevention of Oral Mucositis in Patients With Colorectal Cancer Who Are Receiving Fluorouracil-Based Chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 26, set. 2009.

PETERSON, D. E. et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, p.327–332, 2013.

PITTEN, F. A. et al. Do cancer patients with chemotherapy-induced leucopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block randomized, controlled study. **Journal of Hospital Infection**, v. 53, p. 283-291, 2003.

POTTING, C. M. J. et al. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. **European Journal of Cancer Care**, v. 15, p. 431–439, 2006.

REIS, P. E. D. **Uso tópico da Chamomilla recutita em flebitis decorrentes de terapia intravenosa periférica.** 2008. 229p. Tese (Doutora em Enfermagem) – Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2008.

RODRIGUES, A. M. R. **Evolução clínica da mucosite bucal utilizando enxaguante bucal e laser de baixa intensidade.** 2003. 106p. Dissertação (Mestre em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2003.

ROSEN, L. S. et al. Palifermin Reduces the Incidence of Oral Mucositis in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Fluorouracil-Based Chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 33, p. 5194-5200, nov. 2006.

ROZZA, R. E.; FERREIRA, S. J.; SOUZA, P. H. C. Aspectos clínicos e prevenção das mucosites bucais – revisão. **Revista da Faculdade de Odontologia**, Passo Fundo, v. 16, n. 2, p. 217-223, mai./ago. 2011.

RUBENSTEIN, E. B. et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy–Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. **Cancer**, suplemento, v. 100, n. 9, mai. 2004.

RUIZ-ESQUIDE, G. et al. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del câncer. **Revista Médica de Chile**, v. 139, p. 373-381, 2011.

SAAVEDRA, M. M. et al. Amifostine Modulates Radio-induced Apoptosis of Peripheral Blood Lymphocytes in Head and Neck Cancer Patients. **Journal of Radiation Research**, v. 51, p. 603–607, 2010.

SALVADORI, A. M.; LAMAS, J. L. T.; ZANON, C. Desenvolvimento de Instrumento de coleta de dados de enfermagem para pacientes com câncer de pulmão em quimioterapia ambulatorial. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, São Paulo, v.12, n.1, p. 130-135, mar, 2008.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A Estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 15, v. 3, p. 508-511, mai./jun. 2007.

SCHIRMER, E. M.; FERRARI, A., TRINDADE L. C. T. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. **Revista Dor**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 141-146, abr./jun. 2012.

SCULLY, C.; SONIS, S.; DIZ, P.D. Mucosal diseases series. **Oral Diseases**, v.12, p. 229–241, 2006.

SERRANO, M. F. M. C. **Cuidar a boca em cuidados paliativos** – contributo para a promoção da dignidade humana. 2009. 117p. Dissertação (Mestre em Cuidados Paliativos) – Faculdade de Medicina de Lisboa, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2009.

SONIS, T. S. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. **Supportive Oncology**, v. 5, n.9, p. 3-11, 2007.

SONIS, S. T. A Biological Approach to Mucositis. **Journal of Supportive Oncology**, v. 2, p. 21–36, 2004.

SORENSEN, J. B. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. **Cancer**, v.112, n.7, p.1600-1606, abr. 2008.

SORNSUVIT, C. et al. Pilot Study: Effects of Parenteral Glutamine Dipeptide Supplementation on Neutrophil Functions and Prevention of Chemotherapy-Induced Side-Effects in Acute Myeloid Leukaemia Patients. **Journal of International Medical Research**, v. 36, p. 1383- 1391, 2008.

SOUZA, C. A. et al. Terapêutica citoprotetora em pacientes tratados com quimio e/ou radioterapia anti neoplásica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 22, n. 2, p.123-128, 2002.

SRINIVASAN, A. et al. Phase I study of the tolerability and pharmacokinetics of palifermin in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, v.18, n. 8, p. 1309-1314, ago. 2012.

STOKMAN, M. A et al. Outcome of Local Application of Amifostine (WR-1065) on Epirubicin-induced Oral Mucositis. A Phase II Study. **Anticancer Research**, v. 24, n. 3263-3268, 2004.

SUNG, L. et al. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. **European Journal of Cancer**, v. 43, p. 1269-1275, 2007.

TOPUZ, E. et al. Effect of oral administration of kefir on serum proinflammatory cytokines on 5-FU induced oral mucositis in patients with colorectal cancer. **Investigational New Drugs**, v. 26, p. 567–572, 2008.

TROMBINI, K. C. B. **Efeitos do laser GaAIAs associado a microcorrentes como método terapêutico na cicatrização de feridas por segunda intenção**. 2012. 76p. Dissertação (Mestre em Bioengenharia) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade Vale do Paraíba. São José dos Campos. 2012.

URBAIN, P. et al. Role of antioxidants in buccal mucosa cells and plasma on the incidence and severity of oral mucositis after allogeneic haematopoietic cell transplantation. **Supportive Care in Cancer**, v. 20, p. 1831–1838, 2012.

VADHAN-RAJ, S. et al. Single-Dose Palifermin Prevents Severe Oral Mucositis During Multicycle Chemotherapy in Patients With Cancer. **Annals of Internal Medicine**, v. 153, p. 358-367, 2010.

VERA-LLONCH, M. et al. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. **Supportive Care in Cancer**, v. 15, n. 5, p. 491-496, mai. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO handbook for reporting results of cancer treatment**. Geneva: World Health Organization, 1979, p. 49.

WORTHINGTON, H. V. et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). **The Cochrane Library**, v.4, p. 1-276, 2011.

YAVAS, C. et al. Amelioration of radiation-induced acute inflammation and mucosal atrophy by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, L-glutamine, and L-arginine: results of an experimental study. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 883–888, 2013.

## 9 APÊNDICE

### INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

PROFILAXIA DE MUCOSITE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA:

REVISÃO SISTEMÁTICA

MANZI, N.M; 2011

Investigadora: \_\_\_\_\_

Base de Dados: \_\_\_\_\_ Nº do artigo: \_\_\_\_\_

<b>DADOS DO ARTIGO</b>	
Título:	
Autor:	
Periódico:	
Ano:	País de Publicação:
<b>CRITÉRIOS DE SELEÇÃO</b>	
Ensaio Clínico: ( ) SIM ( ) NÃO	Prevenção da mucosite: ( ) SIM ( ) NÃO
Pacientes submetidos à quimioterapia: ( ) SIM ( ) NÃO	
Publicado antes de 2002: ( ) SIM ( ) NÃO	
Atende aos critérios de seleção: ( ) SIM ( ) NÃO	
Motivo de exclusão: _____	
<b>Preencher os dados abaixo somente em caso de inclusão do artigo</b>	
<b>CARACTERÍSTICA DO ESTUDO</b>	
Objetivos:	
Randomização: ( ) SIM ( ) NÃO	Uso de Placebo: ( ) SIM ( ) NÃO
Cegamento: ( ) Participantes ( ) Avaliador do desfecho ( ) Pesquisador	
Perda de indivíduos da amostra: ( ) SIM ( ) NÃO ( ) Não relata	
<b>DADOS SOBRE A MUCOSITE</b>	

Período de avaliação:		
Escala utilizada na avaliação:		
<b>CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA</b>		
Nº final de pacientes na amostra: _____	Nº de pacientes no grupo controle: _____	Nº de pacientes no grupo experimental: _____
Critérios de inclusão:		
Critérios de exclusão:		
Tipo de câncer:		
Protocolo quimioterápico utilizado:		
<b>DADOS SOBRE A INTERVENÇÃO</b>		
Quantidade de intervenções testadas:		
Intervenção utilizada:		
Detalhamento da intervenção:		
Intervenção Eficaz: ( ) SIM ( ) NÃO		
<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b>		
<b>COMENTÁRIOS</b>		