

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

**RECOMENDAÇÕES BASEADAS EM EVIDÊNCIAS PARA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO TÓPICO DA MUCOSITE ORAL**

JÚLIO CÉSAR DOS SANTOS

Belo Horizonte - MG

2012

JÚLIO CÉSAR DOS SANTOS

**RECOMENDAÇÕES BASEADAS EM EVIDÊNCIAS PARA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO TÓPICO DA MUCOSITE ORAL**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Enfermagem Hospitalar - Área Estomaterapia, da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Especialista.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Eline Lima Borges

Belo Horizonte - MG

2012

Santos, Júlio César dos.
S237r Recomendações baseadas em evidências para prevenção e tratamento
tópico da mucosite oral [manuscrito]. / Júlio César dos Santos. – Belo
Horizonte: 2012.
67f.

Orientadora: Eline Lima Borges.
Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Enfermagem Hospitalar -
Área Estomaterapia, da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas
Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Especialista.

1. Estomatite. 2. Terapia. 3. Dissertações Acadêmicas. I. Borges, Eline Lima. II.
Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. III. Título

NLM: WU 140

Universidade Federal de Minas Gerais
Escola de Enfermagem
Programa de Pós-Graduação *Latu Sensu*

Monografia intitulada “*Recomendações Baseadas em Evidências para Prevenção e Tratamento Tópico da Mucosite Oral*”, de autoria de Júlio César dos Santos, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof^a Dr^a Eline Lima Borges – Orientadora

Prof^a Dr^a Miguir Terezinha Vieccelli Donoso – Examinadora

Prof^a Dr^a Salete Maria de Fátima Silqueira – Examinadora

Belo Horizonte, 03 de setembro de 2012

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo à minha mãe, Maria de Lourdes Marques dos Santos (em memória), pelo exemplo de luta, perseverança, retidão de caráter e dedicação à família (especialmente aos filhos) e ao meu saudoso irmão, Paulo Roberto (em memória). Sei que eles estiveram comigo em muitos momentos que mais precisei.

Aos pacientes vitimados pela mucosite oral, que motivaram e permitiram a realização deste e de tantos outros estudos.

Aos profissionais que lidam no dia a dia com essas pessoas e são solidários levando-lhes algum alívio e conforto, especialmente aqueles da unidade de transplantes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela fé, pela vida, pelas oportunidades e por ter me presentreado com o apoio de tantas pessoas generosas.

À Débora, cujo estímulo foi decisivo para minha inscrição no curso, num momento de crise e turbulência pessoais.

À Vera e Fatinha que me apoiaram e incentivaram sempre e principalmente nos períodos mais difíceis e angustiosos. Vocês foram minhas irmãs e camaradas!

A todos os colegas do curso, especialmente da turma de estomaterapia.

À Malvina, colega e chefe, que tantas vezes me apoiou com palavras de incentivo e atos de compreensão.

À Helena e Catherine que foram “acessoras de informática” e contribuíram na digitação e apoio.

À orientadora, prof^ª Eline, pela competência, compreensão, incentivo e “empurrões”, que foram determinantes na condução e conclusão deste estudo e por ter se consolidado, para nós, seus alunos, como um ícone de dedicação ao ensino e a pesquisa e ao rigor científico.

E tantas e tantas outras pessoas que me motivaram e prestaram apoio e solidariedade de forma mais constante ou mesmo pontuais, mas não menos importantes.

Muito obrigado a todos e que Deus lhes recompense!

RESUMO

O câncer tem apresentado alta incidência no decorrer dos anos. Seu tratamento consiste em inibir a proliferação excessiva de células neoplásicas, podendo incluir cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou a associação dessas intervenções. A mucosite oral é uma inflamação da mucosa e destaca-se como o efeito colateral agudo de maior frequência e debilitante decorrente da radio e quimioterapia, podendo levar à interrupção do tratamento. O agravo representa impacto determinante na qualidade de vida do paciente. Apesar da severidade e importância epidemiológica e de vasto arsenal de medidas visando a prevenção e o tratamento não existem evidências da efetividade desses agentes. O objetivo deste estudo é estabelecer recomendações baseadas em evidências científicas para prevenção e tratamento tópico da mucosite oral com efetividade. Trata-se de uma revisão integrativa e tem como referencial teórico a prática baseada em evidência. A busca dos estudos foi feita, eletronicamente, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) na qual pesquisou-se as bases LILACS, SCIELO e Cochrane. O acesso ao MEDLINE se deu pelo PubMed. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão para composição da amostra: artigos publicados no período compreendido entre 01 de janeiro de 2010 a 25 de julho de 2012, em idiomas português, inglês ou espanhol, cuja metodologia adotada permitisse obter evidências fortes como estudo individual randomizado controlado e estudo não randomizado controlado e disponível on line, na íntegra e sem ônus para o pesquisador. Outro critério de inclusão considerado foi a amostra do estudo primário constituir-se de pessoas submetidas a intervenções tópicas para prevenção ou tratamento de mucosite oral decorrente de radioterapia, quimioterapia ou ambas. Como critérios de exclusão foram considerados estudos de pacientes com mucosite oral não decorrente de quimioterapia, radioterapia ou ambos, estudos *in vitro*, experimentos realizados em animais e a impossibilidade de aquisição do artigo na íntegra. Os estudos obtidos foram analisados por dois avaliadores independentes. Dados foram extraídos para preenchimento de instrumento de coleta e subsidiaram a classificação dos níveis de evidência e relevância dos estudos. A amostra consistiu de dez estudos produzidos em sete países, sendo três no Brasil. Todos os estudos foram publicados no idioma inglês e identificadas 11 intervenções, sendo que o laser, com três diferentes especificações, foi objeto de três estudos e, em um deles, foi analisado com duas especificações distintas. A maioria dos estudos avaliou intervenções visando a prevenção da mucosite, sendo: luz visível, laser, prolaprezinc, crioterapia, alopurinol. Para tratamento encontrou-se o triclosan e fenilbutirato a 5%. Para prevenção e tratamento simultaneamente, mel e laser. Entre as intervenções, a luz visível, o mel, triclosan, laser (660 nm/15 mW/ 3.8 J/cm²/ 4 mm²), crioterapia, laser gálio (660 nm, 40mW, 4 J/cm²), apresentaram resultados que permitem considerá-las efetivas. Entretanto, os níveis de significância das intervenções e do rigor metodológico dos estudos não as credenciam ao rol de recomendações protocolares para prevenção ou tratamento da mucosite oral. Estudos primários mais consistentes, bem desenhados e ancorados no rigor metodológico são necessários.

Palavras-chave: Terapêutica. Mucosite. Estomatite. Enfermagem.

ABSTRACT

Cancer has been presenting high incidence passing through the years. Its treatment consists in inhibiting excessive proliferation of neoplastic cells, can include surgery, chemotherapy, radiotherapy or the association of those interventions. The oral mucositis is a mucosal inflammation, and stands out as the acute collateral effect of higher frequency and debilitating prevalence deriving from radio and chemotherapy, being able to lead to the treatment's interruption. The aggravation means a determining impact in patient life quality. In spite of severity and epidemiological importance and of the huge measures arsenal aiming to prevention and treatment, do not exist evidences of these agents effectiveness. The purpose of this study is establish recommendations based on scientific evidences for prevention and topic treatment of oral mucositis with effectiveness. It is an integrative review and has as theoretical frame of reference the practice based on evidences. The search of studies was done, electronically, through "*Biblioteca Virtual em Saúde*" (BVS) – Virtual Library in Health - , in which had been researched the basis LILACS, SCIELO and Cochrane. The access to MEDLINE was through PubMed. Were considered the following inclusion criteria for sample composition: published articles in the period from 1 January 2010 to 25 July 2012, in three languages (Portuguese, English or Spanish), whose adopted methodology was able to obtain significant evidences, such as controlled randomized individual study and non controlled randomized study, available on line, in its totality and without onus for the researcher. Another criteria of inclusion considered was the fact of primary study sample constitutes itself from submitted people to topical intervention for prevention or treatment of oral mucositis deriving from chemotherapy, radiotherapy, or both. As exclusion criteria were considered studies in patients with oral mucositis not deriving from chemotherapy, radiotherapy or both, *in vitro* studies, experiments done in animals and the impossibility of article acquisition in its totality. The obtained studies were analyzed for two independent evaluators. Data were extracted for collect instrument fulfilling and subsidized the classification of studies levels of evidence and relevance. The sample consisted from ten studies produced in seven countries, being three in Brazil. All the studies were published in English language and 11 interventions were identified, where laser, with three different specifications, was object of three studies and, in one of these, was analyzed with two distinguished specifications. Major of studies evaluate interventions in order to preventing mucositis, being: visible light, laser, prolaprezinc, cryotherapy, allopurinol. For treatment were found triclosan and phenylbutyrate to 5%. For simultaneously treatment and prevention, honey and laser. Among the interventions, the visible light, honey, triclosan, laser (660 nm/ 15mW/ 3.8 J/cm²/ 4 mm²), cryotherapy, gallium laser (660 nm, 40 mW, 4 J/cm²), presented results that permit consider those effectives. However, the significance levels of interventions and studies methodological rigor, do not accredit them to the protocolary recommendations array for prevention or treatment of oral mucositis. More consistent primary studies, well designed and anchored in methodological rigor, are necessary.

KEY-WORDS: Therapeutic. Mucositis. Stomatitis. Nursing.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. OBJETIVOS	13
3. REVISÃO DE LITERATURA	14
4. PERCURSO METODOLÓGICO	26
5. RESULTADOS	38
6. DISCUSSÃO	51
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
7. CONCLUSÃO	57
REFERÊNCIAS DA REVISÃO INTEGRATIVA	59
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICE	66

1 INTRODUÇÃO

O câncer em geral tem apresentado uma alta incidência no decorrer dos anos. O seu tratamento consiste em inibir a proliferação excessiva de células neoplásicas, podendo incluir cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou duas ou três dessas intervenções associadas. A quimioterapia e radioterapia acarretam diversos efeitos colaterais, sendo vários deles na cavidade oral (MENDONÇA. *et al.* 2005).

Um dos tratamentos muito utilizado no controle ou cura do câncer é a radiação ionizante. Essa quando usada no tratamento das neoplasias malignas da região da cabeça e pescoço não age de forma seletiva para as células neoplásicas. Muitas células sadias são irradiadas e o efeito da radiação pode provocar alterações estruturais imediatas ou tardias e até levar à morte das mesmas. O epitélio de revestimento das mucosas da cavidade bucal é um dos tecidos que primeiro reage aos efeitos do tratamento radioterápico. A denominada mucosite por radiação é uma manifestação estomatológica muito frequente, desconfortável, passível de sofrer infecções secundárias e comprometer o estado de saúde geral do indivíduo em tratamento (LIMA *et al.*, 2002).

É importante ressaltar que a irradiação provoca alterações bucais apenas quando atinge a região de cabeça e pescoço. Dentre estas, destacam-se mucosite, xerostomia, neurotoxicidade, hipogeusia, trismo muscular, osteorradionecrose, sangramento gengival, candidíase, herpes labial e queilite angular. Portanto, não só o câncer bucal afeta a boca, mas também a terapia dos diversos tipos de câncer (MENDONÇA. *et al.*, 2005).

Os efeitos colaterais da radioterapia e da quimioterapia têm impacto determinante na qualidade de vida do paciente. Entre as complicações orais decorrentes da terapia antineoplásica, a mucosite destaca-se como o efeito agudo de maior frequência e o maior fator dose-limitante para a radioterapia na região de cabeça e pescoço. Apesar do enorme arsenal disponível, a terapêutica no tratamento da mucosite tem se mostrado com características de suporte e paliativa, aliviando sintomas e evitando complicações outras, como desidratação, caquexia e infecções (VIEIRA; LOPES, 2006).

Outros pacientes propensos a desenvolver mucosite são os submetidos ao transplante de medula óssea (TMO). Esse apresenta-se como opção terapêutica na abordagem de pacientes com doenças onco-hematológicas, sendo considerado efetivo para o aumento da sobrevida desses pacientes. No entanto, é importante considerar os efeitos colaterais

decorrentes do TMO, dentre os quais se destacam: aplasia medular, náuseas, vômitos, diarreia, a Doença do Enxerto contra o Hospedeiro e a mucosite. Esta última ocorre em, aproximadamente, 75% dos pacientes que recebem quimioterapia ablativa ou irradiação de corpo total (*Total Body Irradiation*), como condicionamento para o transplante, com grande repercussão no estado geral do paciente, sendo significativamente associada ao aumento da mortalidade geral por este agravo (FERREIRA *et al.*, 2011).

A cavidade oral é um sítio comum para a mucosite e várias outras complicações. A mucosite oral é uma manifestação surgida após alguns dias de terapia anti-neoplásica, que pode resultar em mielossupressão, citotoxicidade direta dos quimioterápicos utilizados na terapia antineoplásica, supressão imunológica ou hiperreatividade.

A mucosite oral caracteriza-se pela inflamação e ulceração da mucosa oral, que se torna edemaciada, eritematosa e friável, resultando em dor, desconforto, disfagia e debilidade sistêmica. Frente à neutropenia decorrente do tratamento, infecções por microrganismos oportunistas, tipo *Cândida albicans*, Herpes Simples Vírus (HSV), citomegalovírus, varicela zoster, são frequentes e tendem a potencializar os sinais e sintomas. Ainda, hemorragia intra-oral é caracteristicamente secundária a trombocitopenia pela supressão medular que também contribui para o agravamento da mucosite (FRANCESCHINI; JUNG; AMANTE, 2003).

No estudo realizado por Santos (2009) foram avaliados 50 pacientes com idade entre 43 e 72 anos. Esses pacientes foram submetidos a radioterapia e quimioterapia concomitante. Em relação ao grau de mucosite, 16% dos pacientes apresentaram grau III, 38% grau II, 30% grau I e 16% não apresentaram alterações na mucosa. Ao se relacionar o grau de mucosite com as características clínicas individuais dos pacientes, da doença e do tratamento, observou-se que 100% dos pacientes diabéticos tiveram o tratamento interrompido por causa da mucosite. Nesse estudo constatou-se que as características individuais dos pacientes, como idade, sexo, raça, hipertensão e hábito de fumar, e as características clínicas associadas à doença, como sítio primário e estágio da doença, não influenciaram na gravidade da mucosite. Os resultados mostraram que a presença de diabete foi fator significativo para a gravidade da mucosite nos pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia concomitantes.

Gonçalves (2001) obteve resultados diferentes dos citados anteriormente. O seu estudo teve o objetivo de analisar fatores de risco e medidas de prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida severa, incluiu análise retrospectiva e análise prospectiva. Na primeira contou com amostra de 100 pacientes e na segunda, a amostra foi de 96 pacientes. Ambas formadas por pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia tendo a boca incluída nos portais de radiação. Nesse estudo a frequência da mucosite foi de

96% na coorte retrospectiva e 100% na prospectiva. Os autores identificaram como fatores de risco independentes para mucosite severa a pobre performance funcional, sexo feminino, história de tabagismo e etilismo associados, irritação ocasional da mucosa e candidíase.

Crianças e adultos são acometidos de mucosite e parte destes interrompe o tratamento de quimioterapia ou radioterapia em virtude desse agravo. Estudo realizado com crianças portadoras de leucemia, submetidas a tratamento quimioterápico, contou com amostra de 32 crianças internadas no Hospital Universitário Osvaldo Cruz (HUOC-PE), com idades variando de 0 a 12 anos. A prevalência foi estimada em 71,9%, sendo a mucosa labial a região anatômica da cavidade bucal mais atingida pela mucosite (COUTO *et al.*, 2002).

No estudo de revisão realizado por Mendonça e colaboradores (2005), esses autores, amparados na identificação de uma variedade de métodos e substâncias estudados e pesquisados para este fim, constataram que não há um protocolo padrão para o controle das complicações bucais decorrentes do tratamento quimioterápico e radioterápico.

O controle rigoroso da mucosite pode minimizar casos severos e reduzir a interrupção da radioterapia. Fatores de risco devem ser considerados na elaboração de protocolos específicos para prevenção e controle do agravo (GONÇALVES, 2001).

A despeito da morbidade e repercussão da mucosite oral na qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento e controle das doenças onco-hematológicas ou tratamento do câncer bucal não existem provas efetivas de agentes profiláticos para essa afecção, bem como para seu tratamento. A falta de evidências criteriosas limita a possibilidade de estabelecer a magnitude dos benefícios, dos riscos e dos custos associados à prevenção, ao diagnóstico e tratamento da mucosite e de suas complicações (FERREIRA *et al.*, 2011).

Os profissionais que lidam com esses pacientes utilizam recursos para tratamento local, como por exemplo, laserterapia, colutórios orais, chás de camomila, sem, entretanto, haver melhora significativa, do quadro, que exige ainda o uso de potentes analgésicos (geralmente opiáceos), que acarretam outros efeitos colaterais. As manifestações se arrastam e recrudescem lentamente, dando a impressão de que seguiram seu próprio curso natural, apesar das intervenções pretenciosas.

Desta forma, para identificar recomendações para prevenção e para minimizar a gravidade da mucosite e auxiliar a recuperação celular da mucosa oral fez-se necessário proceder uma investigação e análise das publicações em busca de evidências científicas.

Diferentes recursos terapêuticos de uso local foram abordados e contemplados aqueles que realmente concorrem para minimizar os agravos, e espera-se que este estudo contribua para a prática dos profissionais que prescrevem e/ou aplicam esses recursos,

estabelecendo planos de tratamento da mucosite oral baseado em evidências científicas, para obtenção do resultado que se espera atingir: a cura da mucosite oral no menor tempo possível, minimizando o sofrimento do paciente, os riscos associados a ela e conseqüentemente a redução do tempo de internação e custos hospitalares.

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

Estabelecer recomendações baseadas em evidências científicas para prevenção e tratamento tópico da mucosite oral com efetividade.

Objetivos específicos

- Identificar literatura referente a medidas para prevenção e tratamento tópico da mucosite oral.

- Analisar a efetividades das ações para prevenção e tratamento tópico da mucosite oral.

- Identificar recomendações baseadas em evidências científicas para prevenção e tratamento tópico da mucosite oral.

- Classificar o nível de evidências das recomendações baseadas em evidências científicas para prevenção e tratamento tópico da mucosite oral.

3 REVISÃO DE LITERATURA

As modalidades de tratamento das neoplasias malignas mais comumente usadas são a cirurgia, radioterapia e a quimioterapia, que podem ser utilizadas de forma isolada ou associada. O tratamento cirúrgico do câncer tem dois objetivos principais: ressecção da massa cancerosa e de outros tecidos envolvidos, como os linfonodos, e remoção de órgãos endócrinos que podem modificar a disseminação da doença. Por sua vez, a quimioterapia e radioterapia objetivam bloquear a proliferação das células cancerosas. No entanto, a ação desses tratamentos antineoplásicos não é específica, resultando danos em tecidos que em condições fisiológicas apresentam altas taxas de multiplicação celular, como por exemplo, a mucosa oral (RUIZ-ESQUIDE *et al.*, 2011). Tais danos podem provocar vários efeitos colaterais locais, dentre estes, a mucosite apresenta especial importância.

Definição e características clínicas da mucosite

A mucosite oral pode ser definida como uma condição inflamatória da mucosa que se manifesta por meio de eritema, ulceração, hemorragia, edema e dor (KELNER; CASTRO, 2007). É observada em pacientes com câncer tratados com quimioterapia, radioterapia ou ambos, envolvendo a cavidade oral (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008). Muitas vezes, em decorrência de sua morbidade, o tratamento antineoplásico é alterado ou suspenso, interferindo conseqüentemente no controle tumoral e na sobrevida do paciente (KELNER; CASTRO, 2007).

A manifestação inicial é o eritema, seguido de placas brancas descamativas e dolorosas. Crostas epiteliais e exsudato fibrinoso levam a formação de uma pseudomembrana e ulceração, representando a forma mais pronunciada da mucosite. A forma mais severa é representada pela exposição do estroma do tecido conjuntivo subjacente, ricamente innervado devido à perda de células epiteliais (PARULEKAR *et al.*, 1998).

A ulceração, além de resultar no decréscimo ou perda do paladar resulta em dor severa prejudicando a ingestão de alimentos e fluidos pela boca (BISWAL, 2008) necessitando, muitas vezes de suplementação dietética ou dieta enteral ou parenteral para não

acarretar em desnutrição. A verbalização torna-se difícil e, em muitos casos inviável, prejudicando a comunicação.

Tal quadro exige administração de analgésicos potentes e até mesmo opióides e é associado a uma extensão de sintomas crônicos e agudos, os quais exibem um impacto substancialmente negativo na qualidade de vida. São diversas intensidades e presença de sinais e sintomas da mucosite e suas complicações, sendo citadas o eritema, edema, ulceração, dor hemorragia, ausência ou perda parcial do paladar, xerostomia, infecção local e sistêmica, má nutrição, fadiga, cáries, distúrbios abdominais. Ainda, em pacientes mielossuprimidos a mucosite ulcerativa pode servir como veículo para invasão sistêmica de bactérias (STONE; FLIEDNER; SMIET, 2004).

De acordo com Bensadoun *et al.* (2001), a avaliação patológica da mucosite revela uma úlcera rasa, provavelmente causada pela depleção da camada epitelial basal, com subsequente desnudação. A resposta cicatricial a esta injúria é caracterizada por infiltração de células inflamatórias, exsudato intersticial, resíduos celulares e de fibrina, produzindo uma pseudomembrana. Quando hidratada pela saliva, tal membrana tem aparência branca ou opaca. Infecção superficial pode tornar sua aparência amarelada ou esverdeada (SIXOU; MEDEIROS-BATISTA; BONNAURE-MALLET, 1996). A membrana pode ser removida por traumas menores, causando sangramento e ulceração posterior. O aumento do tamanho da úlcera permite a formação de uma pseudomembrana confluyente maior que recobre as úlceras adjacentes geograficamente conectadas. A regeneração celular deficiente leva a atrofia do epitélio e ao afinamento da mucosa (PARULEKAR *et al.*, 1998).

Na radioterapia, a reação restringe-se à região irradiada, podendo ser frequentemente visualizada como uma margem de eritema intenso. Sua severidade depende de vários fatores incluindo a dose, o fracionamento e intervalo das doses, o volume de tecido tratado e o tipo de radiação operada (PARULEKAR *et al.*, 1998; BISWAL; ZAKARIA; AHMAD, 2003), além da exposição à quimioterapia prévia ou concomitante, alterações sistêmicas como diabetes mellitus ou desordens vasculares podem estar presentes (BISWAL; ZAKARIA; AHMAD, 2003).

Classificação da mucosite oral

Existem diversas escalas utilizadas para avaliar a gravidade e classificar a mucosite oral, bem como a sua incidência e auxiliar na escolha do tratamento adequado. Algumas das escalas mais utilizadas para a classificação são apresentadas no QUADRO 1. Os esquemas de avaliação são baseados na presença de sinais como eritema e lesões isolados ou concomitantes a sintomas como dor e dificuldade de deglutição (PARULEKAR *et al.*,1998; TURHAL; ERDAL; KARACAY, 2000).

QUADRO 1
 Comparação das escalas de mucosite

Escola	Toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
WHO	Mucosite oral	Sem alteração	Eritema	Eritema e úlcera. A dieta sólida é tolerada.	Eritema e úlcera. Somente a dieta líquida é tolerada.	Eritema e úlcera. O paciente não consegue se alimentar.	-----
NCI-CTC	Mucosite orofaríngea induzida por QT	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor.	Eritema com dor, edema ou úlcera. O paciente consegue se alimentar.	Eritema com dor, edema ou úlcera. Requer hidratação.	Ulceração severa. Requer nutrição parenteral ou enteral ou intubação profilática.	Morte relacionada à MO
NCI-CTC	Mucosite orofaríngea induzida associada ao TMO	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor.	Eritema com dor, edema ou úlcera. O paciente consegue se alimentar.	Eritema com dor, edema ou úlcera. Requer hidratação ou nutrição parenteral	Ulceração severa. Requer intubação profilática ou resulta em pneumonia por aspiração.	Morte relacionada à MO
NCI-CTC	Mucosite orofaríngea induzida associada à RT	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor.	Eritema com dor, edema ou úlcera. O paciente consegue se alimentar.	Reação com pseudomembrana.	Necrose e/ou ulceração profunda ou sangramento não induzido por trauma. Necessita nutrição enteral ou parenteral.	Morte relacionada à MO
RTOG	Mucosite oral aguda causada por RT	Sem alteração	Dor branda. Não requer analgésico.	Apresenta áreas de úlceras com sangramento. Requer analgésicos.	Úlceras confluentes. Requer uso de narcóticos.	Ulceração, hemorragia ou necrose.	-----

Legenda: OMS=Organização Mundial de Saúde; NCI-CTC=National Cancer Institute -Common Toxicity Criteria; IV= intravenous; TM=transplante de medula óssea; RTOG=Radiation Therapy Oncology Group; QT= quimioterapia; RT= radioterapia
 Fonte: SONIS, S. T. *et al*, 2004.

A descrição da mucosite é feita comumente com base na Escala de Toxicidade Oral da *World Health Organization* (WHO) que é a Organização Mundial de Saúde (OMS). Ela é baseada em sinais objetivos (vermelhidão ou eritema, desenvolvimento de úlceras) e subjetivos (habilidade de deglutir, sensibilidade da mucosa) (STONE; FLIEDNER; SMIET, 2005).

Segundo a OMS, a mucosite oral pode ser classificada em 5 graus (STONE; FLIEDNER; SMIET 2005):

- grau 0 – indica ausência de mucosite;
- grau I – presença de úlcera indolor, eritema ou sensibilidade leve;
- grau II – presença de eritema doloroso, edema ou úlceras que não interferem na habilidade do paciente em alimentar-se;
- grau III – úlceras confluentes que interferem na capacidade do paciente ingerir alimentos sólidos;
- grau IV – sintomas tão severos que o paciente requer suporte enteral ou parenteral.

As severidades das reações da mucosa oral também podem ser mensuradas, utilizando-se a Escala da *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) para toxicidades agudas de pele e mucosas, um sistema que tem sido bastante utilizado em estudos empíricos. A escala vai de 0 a 4 (POROCK; NIKOLETTI; CAMERON, 2004).

As escalas da WHO e *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* NCI, foram desenvolvidas para descrever toxicidades com quimioterápicos, incorporando sinais objetivos e subjetivos da mucosite oral. Enfermeiros oncologistas também têm desenvolvido escalas de mensuração para a mucosite como a *Oral Assessment Guide* (OAG). Muitas dessas escalas como a *Oral Exam Guide* (OEG), *Mucosa Rating Scale* (OMRS), *Mucositis Index* (OMI) e *Mucositis Assessment Scale* (OMAS) incluem elementos holísticos que não são tradicionalmente relacionados à mucosite oral, e escalas separadas para dor e rouquidão, dentes, língua, gengiva e habilidade de autocuidado. Assim, a seleção de um instrumento adequado requer avaliação de vários fatores para a determinação da mucosite e da conduta. O inapropriado uso dessas escalas pode resultar em erros na estimativa da severidade e condição da mucosa (STONE; FLIEDNER; SMIET, 2005; EILERS; EPSTEIN, 2004).

Incidência

A mucosite oral é uma complicação frequente durante e após o tratamento antineoplásico e sua incidência é influenciada por variáveis associadas ao paciente e ao tratamento, tais como diagnóstico, idade, nível de saúde bucal, condição sistêmica, agente quimioterápico, dose e frequência da droga, região irradiada, volume de tecido irradiado, tipo de irradiação, dose fracionada e dose cumulativa da radioterapia, uso concomitante de quimio e radioterapia (SONIS *et al.*, 1989; SONIS, 1998; GIBSON, 2004; BENSADOUN *et al.*, 2001; SONIS; CLARK, 1991; BISWAL; ZAKARIA; AHMAD, 2003; CHENG; CHANG; YUEN, 2004).

Em geral, as doenças malignas hematológicas, como a leucemia e o linfoma, desenvolvem problemas bucais duas a três vezes mais que os pacientes em tratamento de tumores sólidos (RUTKAUSKAS; DAVIS, 1993). Isto está provavelmente associado à doença, à imunossupressão induzida pelos medicamentos e ao uso frequente de agentes quimioterápicos específicos ao ciclo celular (SONIS; CLARK, 1991).

De acordo com Childers e colaboradores (1993) e Sonis e colaboradores (1989), quanto mais jovem o paciente, maior a possibilidade de a quimioterapia acometer a cavidade bucal. Enquanto cerca de 40% de todos os pacientes submetidos à quimioterapia apresentam efeitos colaterais na boca, este número eleva-se para mais de 90% em crianças com menos de 12 anos de idade. Parece provável que o índice mitótico elevado das células da mucosa bucal, neste grupo etário, seja um fator adjuvante (SONIS; FAZIO; FANG, 1989). Entretanto, apesar de sua alta prevalência, alguns poucos estudos têm sido publicados relatando a redução da incidência e severidade da mucosite oral em crianças (CHENG; CHANG; YUEN, 2004).

Quando a quimioterapia e a radioterapia são aplicadas simultaneamente, a mucosite pode ser observada em quase todos os pacientes (ADAMIETZ *et al.*, 1998).

Estima-se que a mucosite quimio induzida varia de 40 a 76% para pacientes tratados com quimioterapia padrão e de alta dose, respectivamente e, ainda que, entre os pacientes que recebem radioterapia na região de cabeça e pescoço, praticamente todos (90 a 97%) desenvolverão algum grau de mucosite (PARULEKAR *et al.*, 1998). Destes pacientes tratados apenas com utilização da radioterapia ou em combinação com quimioterapia, 34 a 43% serão acometidos por mucosite severa. Isto compromete a qualidade de vida do paciente, além de estar associada com aumento de hospitalização, uso de nutrição parenteral e

interrupção do tratamento, com efeito adverso no controle do tumor. Entre 9 e 19% das interrupções de quimioterapia e radioterapia são devidas a mucosite (TROTTI *et al.*, 2003).

Etiologia

A mucosite decorre de dois principais mecanismos: a toxicidade direta da terapêutica utilizada sobre a mucosa e a mielossupressão gerada pelo tratamento. Sua patogênese está ligada à renovação celular diminuída induzida pela quimio e radioterapia nas camadas basais do epitélio, que se torna incapaz de alcançar a renovação adequada das células descamadas (SONIS; FAZIO; FANG, 1989).

Células da orofaringe, do epitélio intestinal e da medula óssea dividem-se rapidamente e são mais sensíveis a radiação e à quimioterapia do que células que se dividem mais lentamente e células senescentes de outras regiões do organismo. Tanto a radiação como a quimioterapia geram a morte celular, interferindo em seus mecanismos de crescimento e diferenciação celulares. Destaca-se que células em divisão são mais sensíveis aos efeitos da terapia antineoplásica (PARULEKAR *et al.*, 1998).

A mucosa oral é composta de membranas que têm um alto índice mitótico, de renovação celular e de maturação epitelial, tornando-a vulnerável aos efeitos adversos da quimioterapia (MCCARTHY *et al.*, 1998; TURHAL; ERDAL; KARACAY, 2000). Este tratamento, bem como a radioterapia, induz ao dano celular, resultando na morte de células basais epiteliais. Além disso, a geração de radicais livres pela radiação ou quimioterapia também pode exercer um papel na iniciação da lesão da mucosa. Essas pequenas moléculas altamente reativas são subprodutos do metabolismo de oxigênio e podem causar dano celular significativo (LALLA; SONIS; PETERSON, 2008).

Além de alterar a integridade da mucosa, a quimioterapia altera também a microbiota bacteriana que normalmente está presente na cavidade bucal, a quantidade e composição da saliva, e a maturação epitelial (TURHAL; ERDAL; KARACAY, 2000). A resultante barreira mucosa comprometida representa um fator de risco para morbidade de pacientes oncológicos e mortalidade em pacientes mielossuprimidos (MCCARTHY *et al.*, 1998).

A origem das lesões mucosas induzidas pela radioterapia é de natureza radiobiológica ou tóxica, apesar do desenvolvimento posterior ser estimulado por infecção. O

dano à mucosa oral pode levar a infecções, que são mantidas pelo desequilíbrio do sistema imunológico, especialmente a leucopenia. Ressalta-se que danos às glândulas salivares causam redução do fluxo e alterações na composição da saliva e do seu pH, que são seguidas de mudanças na microflora bucal, elevando o desenvolvimento de infecção (ADAMIETZ *et al.*, 1998).

Fisiopatologia

Para descrever a fisiopatologia da mucosite oral, Sonis *et al.* (2004) consideraram a seguinte divisão de estágios biológicos:

- Iniciação
- Dano primário
- Sinal de amplificação
- Ulceração
- Cicatrização

O 1º estágio (Iniciação) ocorre a partir da administração da radio e/ou quimioterapia, acarretando a destruição ao nível do DNA ou não. A lesão no DNA pode ocorrer diretamente, como resultado da agressão às células da camada basal do epitélio e da submucosa, ou indiretamente, por meio das espécies reativas de oxigênio (ROS) que são produzidas concomitantemente. Embora a aparência normal da mucosa neste estágio, a cascata de eventos iniciada na submucosa resultará na destruição dessa estrutura (RAMPINI *et al.*, 2009).

O 2º estágio (Dano primário) ocorre a partir da lesão no DNA, quando algumas vias de transduções são ativadas, acarretando a transcrição de fatores como p53 e fator nuclear kapa-beta (NF- κ B) que, conseqüentemente, estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1 β e IL-6. A presença dessas proteínas agride precocemente o tecido conjuntivo e o endotélio e reduz a oxigenação epitelial, resultando na morte das células basais do epitélio e na lesão tecidual (RAMPINI *et al.*, 2009).

No 3º estágio (Sinal de amplificação), uma grande quantidade de proteínas biologicamente ativadas atinge a submucosa, como consequência da ativação inicial dos

fatores de transcrição. Nesse grupo de proteínas, encontram-se as citocinas próinflamatórias que além de agredir o tecido proporcionam uma resposta positiva para amplificar os danos iniciais causados pela quimio e radioterapia (RAMPINI *et al.*, 2009).

No estágio de “Ulceração” (4º estágio), como sugerido no próprio nome, ocorre a desintegração e a ulceração do epitélio, processo que se dá cerca de dez dias após a administração de quimioterapia estomatotóxica, ou acúmulo de doses de radioterapia a partir de 30Gy. Com a colonização das úlceras por bactérias que habitam a cavidade oral ocorre a estimulação da produção de outras citocinas pró-inflamatórias. A úlcera pode conter fibrina e exsudato com bactérias, que é referido como uma pseudomembrana (RAMPINI *et al.*, 2009).

Por fim, no quinto estágio, “Cicatrização”, ocorre a cicatrização espontânea, processo que se dá em aproximadamente três semanas após o término da radioterapia ou da quimioterapia. A migração do epitélio para margem da lesão ocorrerá em consequência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, os quais determinarão a proliferação, migração e diferenciação celular (RAMPINI *et al.*, 2009).

Infecções secundárias podem contribuir para a demora na cicatrização das lesões em mucosas. Úlceras maiores e mais profundas geralmente requerem tempo de cicatrização mais prolongado. A depleção profunda da população de células mesenquimais pode resultar em cicatrização por segunda intenção. Dependendo da extensão da injúria, a mucosa resultante pode parecer pálida, atrófica e menos complacente. Algumas úlceras profundas parecem nunca cicatrizar e podem progredir para necrose de tecido mole ou ósseo. Enquanto estudos clínicos sistemáticos dessas alterações patológicas não têm sido realizados em humanos, a ulceração profunda requerendo cicatrização prolongada, provavelmente, produz o que são clinicamente notados como efeitos tardios na mucosa. O pico de severidade das lesões é apenas um indicativo parcial do grau de depleção das células mesenquimais. A duração da injúria também reflete a magnitude da depleção e o índice de recuperação (BENSADOUN *et al.*, 2001).

Morbidade associada à mucosite

Lesões nos tecidos bucais podem servir como veículo de entrada para a propagação de infecções bacterianas, fúngicas e virais; principalmente em pacientes submetidos a regimes quimioterápicos mielossupressivos ou imunossupressivos para

tratamento do câncer. Em muitos centros, pacientes oncológicos sob quimioterapia em altas doses frequentemente recebem agentes antibióticos e antifúngicos profilaticamente ou durante os períodos de leucopenia induzida pela medicação (RUTKAUKAS; DAVIS, 1993). Em estudo conduzido por Nicolatou-Galitis e colaboradores (2006), 29,1% dos pacientes apresentaram infecção pelo vírus da herpes simples, agravando a mucosite bucal ulcerativa induzida por radioterapia. Este importante efeito colateral clínico agudo da terapia antineoplásica causa desconforto e dor, podendo ainda limitar a nutrição adequada, levando à interrupção ou modificação na administração da medicação, prolongamento do período de internação hospitalar e, em alguns pacientes, infecções com risco de morte consideráveis (SONIS; FAZIO; FANG, 1989).

Além disso, infecções secundárias podem levar a infecções sistêmicas graves. A mucosite pode predispor indivíduos mielossuprimidos a uma bacteremia potencialmente fatal. Todas essas condições podem impossibilitar tratamentos posteriores ou elevar seu custo, colocar em risco a sobrevivência do paciente ou irremediavelmente alterar a sua qualidade de vida e a de suas famílias.

Do ponto de vista clínico é difícil, se não impossível, distinguir a mucosite infectada da não-infectada. Quase sempre, uma combinação desses dois tipos da alteração ocorre, resultando na diminuição da espessura da mucosa, formação de pseudomembranas, vermelhidão e ulceração (RABER-DURLACHER, 2000).

Prevenção e Tratamento

A prevenção e o tratamento da mucosite oral ainda não estão bem estabelecidos, apesar de os numerosos estudos tentarem compreender e encontrar medidas terapêuticas. Acredita-se que por meio do pensamento crítico, conhecimento clínico e científico, as decisões adotadas devam ser alicerçadas em evidências científicas (ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2007).

De acordo com publicação do *National Cancer Institute* (NCI) de 2012, o manejo de complicações orais da terapia do câncer inclui a identificação de populações de alto risco, educação do paciente, intervenções preventivas e tratamento precoce de lesões. A avaliação da condição bucal e estabilização da doença por via oral, antes do tratamento são

fundamentais para o cuidado geral do paciente. Os cuidados devem ser tanto preventivos quanto terapêuticos, visando a minimização do risco para complicações orais e complicações sistêmicas associadas.

Quanto às intervenções potencialmente efetivas para a prevenção da mucosite podem ser incluídos o alopurinol, fatores de crescimento e colutórios à base de povidona, enzimas hidrolíticas, amifostina; sulcrafate, e antibióticos, mel, laser em baixa intensidade, higiene bucal, analgésicos e anti-inflamatórios, dentre outros. No entanto, a força das evidências que suportam tais intervenções varia e os benefícios para pacientes com diferentes tipos de câncer são ainda desconhecidos, permanecendo a prevenção e o tratamento da mucosite problemas ainda não resolvidos, limitando a eficácia da terapia antineoplásica e prejudicando a qualidade de vida dos pacientes (BIRON *et al.*, 2000).

Nas reuniões internacionais do Comitê de Mucosite realizadas no ano 2000, uma das maiores preocupações foi o quanto os métodos então utilizados para prevenção e tratamento da mucosite eram empíricos ou pouco estudados, sendo muitas das estratégias consideradas razoáveis e apropriadas, por exemplo, bochechos com soluções salinas. Entretanto, salientaram que, se um processo de revisão muito estrito for realizado, tais estratégias serão rejeitadas. Os autores afirmaram que seria desafiador obter um protocolo de atendimento em que os pesquisadores pudessem acreditar e executá-lo de forma prática e viável (MASC/ISOO, 2000).

A interrupção ou redução da dosagem da quimio ou radioterapia pode ser considerada para que haja a remissão das lesões orais (NCI, 2012). Ainda, pode-se abordar princípios de tratamento paliativo dos sintomas que variam desde a uma adequada higiene oral, adequada ingestão de líquidos e controle ideal da dor. Uma boa higiene oral, que também pode prevenir a mucosite, consiste na limpeza bucal adequada, o uso brando de bochechos, por exemplo, cloreto de sódio e solução de bicarbonato de sódio, e adesão de uma dieta leve (LI; TROVATO, 2012).

Quanto ao controle da dor, medidas específicas incluem o uso de bochechos contendo lidocaína ou agentes de revestimento das mucosas, além da utilização de medicamentos opióides sistêmicos. O uso de agentes antifúngicos tópicos pode também ser considerado, caso haja uma infecção fúngica concomitante, no entanto, deve-se considerar a possibilidade de interação de drogas (LI; TROVATO, 2012).

É importante lembrar que o profissional deve ter um extenso conhecimento sobre as intervenções apropriadas e embasadas cientificamente, para que possam ser utilizadas com

objetivo de prevenir ou minimizar as consequências associadas à mucosite oral, auxiliando na promoção do conforto, na qualidade de vida e na adesão ao tratamento.

4 PERCUSSO METODOLÓGICO

Este estudo adotou como referencial teórico a prática baseada em evidência e, como metodológico, a revisão integrativa.

Referencial teórico

A adoção da prática baseada em evidências requer a exata identificação do delineamento da pesquisa, pois é por meio dele que se classifica o nível de evidência do estudo (STETLER *et al.*, 1998a).

O termo evidência implica o uso e aplicação de pesquisas como base para a tomada de decisões sobre assistência à saúde (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004). Pode ser conceituada por uma observação, fato, ou corpo organizado de informações oferecidas para apoiar ou justificar conclusões ou opiniões na demonstração de alguma proposição ou assunto em questão (RNAO, 2002).

Segundo Caliri (2002), a definição conceitual e a operacionalização da prática baseada em evidências, compreendendo a prática dos diversos membros da equipe de saúde, são encontradas em diversas publicações provenientes da área médica, onde a expressão *medicina baseada em evidência* transforma-se em *prática de enfermagem baseada em evidência*, numa compreensão dos autores das publicações que seus princípios são os mesmos.

Para Drummond (2002), o processo de prática baseada em evidências consiste na definição do problema, no levantamento das questões, na formulação correta das perguntas, na eficiente pesquisa da literatura e na avaliação dos trabalhos correspondentes, apreciados por critérios próprios. Seu produto é a utilização prática, na assistência, no ensino e na pesquisa. Assim, a prática baseada em evidências é uma ferramenta de busca de respostas, diante de determinada situação clínica ou não clínica, tentando preencher a lacuna entre pesquisa qualificada e prática correta. É, ainda, segundo o autor, um método clínico-pedagógico de maior aproximação de certezas que torna a assistência qualificada, racional e humanitária, e o ensino, menos dogmático e mais criativo.

O enfoque da prática baseada em evidência salienta a utilização de parâmetros para determinar as intervenções mais apropriadas a serem utilizadas, considerando a hierarquia de evidências (CALIRI, 2002).

A área de enfermagem ainda encontra algumas dificuldades para a utilização da prática baseada em evidências. Uma delas é que o emprego desse referencial, para amparar a prática, exige a disponibilidade de resultados de pesquisas com fortes evidências, e esta não é a realidade na nossa área, inclusive nem mesmo na americana. Outra dificuldade consiste em que os fenômenos relacionados à assistência de enfermagem nem sempre podem ser estudados pelos métodos quantitativos, valorizados nesse referencial (CALIRI, 2002).

Existe uma hierarquia de evidência (nível de evidência), geralmente variando de mais forte para a mais fraca. No ápice encontram-se os resultados de estudos experimentais randomizados e controlados, correspondendo à forma mais forte de evidências; em seguida, os estudos de coorte e depois estudos tipo caso-controle. No grupo dos estudos com fraca evidência encontram-se os descritivos. Destaca-se que os qualitativos não são considerados nessa hierarquia (STOTTS, 1999; CALIRI, 2002).

Para esse estudo foi adotada a classificação proposta por Stetler et al. (1998) conforme o nível e a qualidade da evidência como descrito no QUADRO 2 (STETLER *et al.*, 1998b).

QUADRO 2

Força de evidência de estudos e de outras fontes

Nível e qualidade de evidência	Fontes de evidência
Nível I	Metanálise de múltiplos estudos controlados
Nível II	Estudo experimental individual
Nível III	Estudo quase-experimental como grupo único, não randomizados, controlado, com pré e pós-teste, ou estudos emparelhados tipo caso controle.
Nível IV	Estudo não experimental como pesquisa descritiva correlacional, pesquisa qualitativa ou estudo de caso.
Nível V	Relatório de casos ou dados obtidos sistematicamente, de qualidade verificável, ou dados de programas de avaliação.
Nível VI	Opinião de autoridades respeitadas (como autores conhecidos nacionalmente) baseadas em sua experiência clínica ou a opinião de um comitê de peritos incluindo suas interpretações de informações não baseada em pesquisa. Este nível também inclui opiniões de órgãos de regulamentação ou legais.

Fonte: STETLER, C. B. *et al.* Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. **Appl Nurs. Res.** v. 11, n. 4, p. 195-206, Nov. 1998.

O desenvolvimento dessa pesquisa amparou-se na construção da hierarquia das evidências para decisões na prática clínica que variou de estudos de metanálise que fornecem maior evidência, até estudos baseados em opinião de um comitê de peritos que apresentam a menor força de evidência.

Referencial metodológico

Uma revisão integrativa é um método específico de revisão de literatura que sumariza estudos empíricos ou teóricos já realizados para prover uma maior compreensão sobre um fenômeno específico ou um problema de saúde.

Quando bem feita, ela tem o potencial de construir o conhecimento sobre as ciências da saúde com aplicabilidade direta à prática clínica e as políticas de saúde. Tem os

mesmos critérios de uma pesquisa primária com relação a clareza da metodologia, o rigor científico e a possibilidade de replicação.

A revisão integrativa vai integrar diferentes dados extraídos de diferentes estudos que, por sua vez adotaram diferentes metodologias. Portanto, é necessário que a revisão integrativa adote um método específico para lidar com essa variedade de dados.

Ao incluir estudos de diferentes abordagens ela tem o potencial de analisar as diferentes perspectivas do mesmo fenômeno. A desvantagem é que a complexidade de integrar diferentes estudos, de diferentes abordagens pode levar a uma falta de rigor e tendenciosidade.

A revisão integrativa seguirá seis etapas que consistem de identificação do tema para a elaboração da revisão integrativa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos que compõem a amostra; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos mesmos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados e síntese do conhecimento (WHITTEMORE; KNAFL, 2005; BEYEA; GANONG, 1987).

Primeira etapa: identificação do tema para a elaboração da revisão integrativa

Nesse estudo o tema de pesquisa refere-se ao tratamento tópico da mucosite oral. A questão norteadora foi elaborada, tendo como base a estratégia PICO, acrônimo no idioma inglês que, em português, corresponde a paciente, intervenção, comparação e resultados (desfecho). Consiste em proposta atual que auxilia na elaboração da pergunta clínica e na identificação dos descritores que serão utilizados para a localização dos estudos, permitindo maximizar a recuperação de evidências nas bases de dados e focar o escopo da pesquisa Pergunta de pesquisa adequada, ou seja, bem construída, possibilita a definição correta de que informações (evidências) são necessárias para a resolução da questão clínica de pesquisa, maximiza a recuperação de evidências nas bases de dados, foca o escopo da pesquisa e evita a realização de buscas desnecessárias (BERNARDO; NOBRE; JATENE, 2004).

Neste estudo, o acrônimo PICO foi definido por:

P: (paciente/população) pacientes submetidos a radioterapia, quimioterapia ou ambos, devido tumores malignos de cabeça e pescoço ou transplante de medula óssea com ou sem mucosite oral.

I: (intervenção/indicador) qualquer intervenção visando a prevenção ou tratamento tópico da mucosite oral.

C: (comparação/controle), comparação de duas intervenções de prevenção ou tratamento quando se tratar de estudos comparativos, com ou sem randomização;

O: (*outcome*, na língua inglesa = desfecho clínico/resultado) estudos cujos resultados forem referentes avaliação da mucosite oral, isto é, o aumento ou epitelização parcial ou completa das áreas lesadas. Quando se tratar de prevenção, o não surgimento da mucosite oral ou o surgimento em graus mais brandos (I e II).

Dessa forma, a pergunta deste estudo consiste em: quais são as evidências disponíveis quanto a efetividade das medidas de prevenção e tratamento tópico da mucosite oral de pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço devido a tumores malignos ou TMO ou quimioterapia independente do tipo de câncer?

Para esse estudo adotou-se o conceito de efetividade da na Base de dados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) que é a medida do alcance de intervenções, procedimentos, tratamentos ou serviços em condições reais (rotina de serviço), isto é, do quanto a atenção atende aos seus objetivos.

Segunda etapa: estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos que compõem a amostra

Para a estratégia de busca foram utilizados os descritores controlados identificados e selecionados na Base de dados DeCS:

-*Mucositis* (mucosite): inflamação da mucosa com sensação de queimação ou de prurido. caracteriza-se por atrofia do epitélio escamoso, lesão vascular, infiltração inflamatória e ulceração. Geralmente ocorre no revestimento mucoso da boca, do trato gastrointestinal ou das vias aéreas, devido aos irritantes químicos, quimioterapia ou radioterapia.

-*Stomatitis* (estomatite/ mucosite oral): inflamação dos tecidos moles da boca, como mucosa, palato, gengiva e lábio.

-therapeutics (terapêutica/ terapia/ tratamento): procedimentos com interesse no tratamento curativo ou preventivo de doenças.

Os estudos foram identificados nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System* on-line (MEDLINE), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) *The Cochrane Library Collaboration* do Reino Unido (COCHRANE), a partir de estratégias de busca com os descritores citados.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão para composição da amostra: artigos publicados no período compreendido entre 01 de janeiro de 2010 a 25 de julho de 2012, em idiomas português, inglês e espanhol, cuja metodologia adotada permitisse obter evidências fortes como estudo individual randomizado controlado e estudo não randomizado controlado. Outro critério de inclusão considerado foi a amostra do estudo primário constituir-se de pessoas submetidas a intervenções tópicas para prevenção ou tratamento de mucosite decorrente de radioterapia, quimioterapia ou ambas.

Os estudos selecionados atenderam as características definidas pelo PICO, além de estarem disponíveis na íntegra na forma *on line* e sem ônus para o pesquisador.

Como critérios de exclusão foram considerados estudos de pacientes com mucosite oral não decorrente de quimioterapia, radioterapia ou ambos, estudos *in vitro*, experimentos realizados em animais e a impossibilidade de aquisição do artigo na íntegra.

Terceira etapa: definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e categorização dos mesmos

Após a identificação dos artigos nas bases de dados, os mesmos foram submetidos a uma triagem, por meio da leitura dos resumos, descartando-se os que não atenderam os critérios de inclusão ou que evidenciaram presença de critérios de exclusão nesse segmento do texto.

Foram analisadas variáveis relacionadas a publicações, autores e estudo, sendo a variável principal a efetividade das ações para prevenção e tratamento tópico para mucosite oral.

Quarta etapa: avaliação dos estudos incluídos

Os dados foram analisados de forma descritiva, uma vez que os estudos obtidos apresentaram diferentes metodologias e desfechos.

Os estudos da amostra foram classificados em nível de evidência conforme proposto por Stetler *et al.* (1998b). Também foram avaliados quanto a coerência entre o tema, objetivo, metodologia, resultados e conclusão.

Para avaliação da relevância dos estudos foi usada a escala de qualidade descrita por Jadad *et al.* (1996). Essa foi desenvolvida por meio da técnica de consenso de grupo nominal e elaborada por um painel multidisciplinar composto por especialistas. Foram elaborados critérios diretamente relacionados com a redução de tendenciosidade (validade interna) considerando várias listas e escalas usadas pelos pesquisadores para avaliação de ensaios clínicos aleatórios.

O instrumento de avaliação da qualidade (Escala de Jadad) tem duas opções de resposta: sim ou não para cinco questões:

- 1.a. O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como “randômico”, “aleatório”, “randomização”)?
- 1.b. O método foi adequado?
- 2.a. O estudo foi descrito como duplo-cego?
- 2.b. O método foi adequado?
- 3. Houve descrição das perdas e exclusões?

A pontuação varia conforme o item avaliado e resposta obtida em:

- itens 1, 2^a e 3^a recebem um ponto cada para a resposta sim ou zero ponto para a resposta não;

- itens 1b e 2b é atribuído um ponto adicional se: no 1b o método de geração da sequência aleatória foi descrito e foi adequado e no 2b, se o método de mascaramento duplo-cego foi descrito e foi adequado;

- um ponto é deduzido se, na questão 1b, o método de geração da sequência aleatória foi descrito, mas de maneira inadequada; na questão 2b, se foi descrito como duplo-cego, mas de maneira inadequada.

Nessa revisão integrativa foram respeitados os critérios descritos por Jadad *et al.* (1996) considerando os seguintes pressupostos:

- randomização: o método de geração da seqüência aleatória é considerado apropriado se permitir a cada participante do estudo ter a mesma chance de receber cada intervenção, e o investigador não puder prever qual será o próximo tratamento. Métodos de geração da seqüência usando data de aniversário, data de admissão, número de registro no hospital, ou alternância entre os grupos são considerados inadequados;

- duplo mascaramento: um estudo deve ser considerado duplo mascaramento se o termo “duplo-cego” é usado. O método será considerado apropriado se nem o responsável pelo cuidado do paciente e nem o paciente tiveram como identificar o tipo de tratamento dado a cada um, ou, na ausência desta declaração, se o uso de placebos idênticos ou imitações foram mencionados;

- perdas e exclusões: os participantes que entraram no estudo, mas não completaram o período de observação ou que não foram incluídos na análise têm que ser descritos. O número e as razões para perdas em cada grupo têm que ser declarados. Se não houve perdas, isto também tem que ser declarado no artigo. Se não houver descrição de perdas, deve-se atribuir a nota zero a este item.

Um máximo de cinco pontos pode ser obtido: um ponto para cada sim, um ponto adicional para um método adequado de randomização e um ponto adicional para um método adequado de mascaramento. Caso haja resposta negativa para essas duas últimas questões, um ponto deve ser subtraído do score, para cada negativa. Um estudo é considerado de má qualidade se ele receber dois pontos ou menos (JADAD *et al.*, 1998).

Quinta etapa: interpretação dos resultados

A discussão dos resultados foi amparada na leitura referente ao tema estudado. O resultado dessa pesquisa deverá embasar o conhecimento dos profissionais sobre o tema contribuindo para a elaboração de protocolos clínicos.

Sexta etapa: síntese do conhecimento

Os resultados obtidos são apresentados na forma de Monografia e, posteriormente em artigo a ser publicado.

População e amostra

A busca nas bases de dados ocorreu no período de 20 a 25 de julho de 2012 por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) na qual pesquisou-se as bases LILACS, SCIELO e Cochrane. O acesso ao MEDLINE se deu pelo PubMed.

O PubMed é um banco de dados que possibilita a pesquisa bibliográfica em mais de 17 milhões de referências de artigos médicos publicados em cerca de 3.800 revistas científicas. Foi desenvolvido pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) que em português significa Centro Nacional para a Informação Biotecnológica. Esse banco é mantido pela *National Library of Medicine* (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América). É a versão gratuita do banco de dados MEDLINE, usando o tesouro de *Medical Subject Headings*, isto é, repertório alfabético de termos utilizados em indexação e na classificação de documentos.

A BVS é o modelo de promoção do acesso *on-line* eficiente e universal à informação tecno-científica relevante para o desenvolvimento da saúde proposto e desenvolvido pelo Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS). As tecnologias e metodologias utilizadas no Modelo BVS são multiplataforma e de uso livre.

O Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, também conhecido pelo seu nome original Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), é um centro especializado da Organização Pan-Americana da Saúde / Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS), orientado à cooperação técnica em informação científica em saúde. A sede da BIREME está localizada no Brasil, no Campus Central da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), desde a sua criação, em 1967, conforme acordo entre a OPAS e o Governo do Brasil.

A Biblioteca Cochrane é uma coleção de fontes de informação atualizadas sobre PBE que inclui diferentes bases de dados, dentre as quais destacam-se a Cochrane de Revisões Sistemáticas (CDRS) e Registro Cochrane de Ensaio Controlados (CENTRAL). O seu acesso é gratuito.

Para identificação de publicações que respondessem a pergunta desse estudo utilizou-se diversas estratégias nas bases de dados. A busca, identificação e seleção dos estudos conforme a base de dados são apresentadas no QUADRO 3.

QUADRO 3

Identificação, seleção e obtenção dos estudos para composição da amostra.
Belo Horizonte, 2012

Base de dados	Descritores	Estratégia de Busca	Artigos		
			Identificados	Selecionados	Obtidos
MEDLINE	<i>Therapeutics Mucositis</i>	("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("mucositis"[MeSH Terms] OR "mucositis"[All Fields]) AND (("2007/01/01"[PDAT]: "2012/07/25"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND ("2010/01/01"[PDAT]: "2012/07/25"[PDAT])	56	09	09
	<i>Therapeutics Stomatitis Mucositis</i>	("therapeutics"[MeSH Terms] OR therapeutics"[All Fields]) AND ("stomatitis"[MeSH Terms] OR "stomatitis"[All Fields]) NOT ("mucositis"[MeSH Terms] OR "mucositis"[All Fields]) AND (("2010/01/01"[PDAT]: "2012/07/25"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms] AND Randomized Controlled Trial[ptyp])	42	00	00
LILACS	<i>Therapeutics Mucositis</i>	terapêutica [Palavras] and mucosite [Palavras]	23	00	00
	<i>Therapeutics Stomatitis</i>	terapêutica [Palavras] and estomatite [Palavras]	33	00	00
COCHRANE	<i>Stomatitis</i>	Stomatitis	10	04*	01
SCIELO	Terapêutica Mucosite	terapêutica [Palavras] and mucosite [Palavras]	03	00	--
	Terapêutica Estomatite	terapêutica [Palavras] and estomatite [Palavras]	00	--	--
TOTAL			164	13	10

Legenda: *Dos 04 artigos selecionados nessa base de dados, 03 já haviam selecionado na base de dados Medlline.

A busca na base MEDLINE foi realizada duas vezes utilizando-se os descritores *therapeutics* e *mucositis* e *therapeutics, stomatitis* e *mucositis* com estratégias distintas. Para delimitar a busca foi usado o recurso *Limit*, disponível no PubMed, selecionando as opções *species humans*, *article types Randomized Clinical Trial*. Também recorreu-se ao *Specify Custom Date Range*, delimitando o período de publicação de 01/01/2010 a 25/07/2012 e o limite idioma inglês, espanhol e português.

Com a primeira estratégia foram identificados 56 artigos indexados. A maioria possuía resumo. A seleção preliminar foi realizada amparada no resumo ou no título, quando o primeiro estava ausente. Nessa etapa foram selecionados 09, com a obtenção de todos os artigos.

Com a segunda estratégia na Base MEDLINE e respeitando os mesmos limites foram identificados 42 artigos indexados, dos quais, após análise preliminar, constatou-se que todos não atenderam os critérios de inclusão, portanto foram descartados.

A busca na base de dados LILACS foi realizada com base em três descritores – *therapeutics, mucositis* e *stomatitis*. Utilizando os descritores *therapeutics* e *mucositis* foram encontrados 23 artigos indexados. Com os descritores *therapeutics* e *stomatitis*, 33, sendo que um artigo, já havia sido identificado com os dois primeiros descritores. Todos os artigos foram submetidos a leitura do resumo e título. Nessa etapa nenhum artigo foi selecionado.

Outra base de dados pesquisada foi a Cochrane na Base *Evidence Based Medicine* (EBM), na qual foram encontradas indexadas 10 publicações com o descritor *stomatitis*, sendo 04 selecionados. Desses, 03 já haviam sido identificados no MEDLINE. Um artigo restante foi obtido na íntegra.

Na SCIELO, a busca foi realizada utilizando-se os descritores “mucosite” “terapêutica” e “estomatite”. Com os dois primeiros descritores foram identificados três artigos indexados e com os dois últimos, nenhum. Após análise dos resumos e título não foram selecionados artigos indexados nessa base.

A composição da amostra segundo a base de dados encontra-se na TABELA 1.

TABELA 1

Estudos obtidos conforme a base de dados. Belo Horizonte, 2012

Base de dados	N	%
MEDLINE	09	90,0
COCHRANE	01	10,0
LILACS	00	0,0
SCIELO	00	0,0
Total	10	100,0

A amostra foi constituída por 10 artigos, sendo todos obtidos nas bases MEDLINE (90%) e Cochrane (10%). Destaca-se que 03 estudos estavam presentes em ambas as bases, mas na Tabela 1 foram considerados no MEDLINE.

Os estudos da amostra foram submetidos à leitura por dois avaliadores independentes e preenchimento do instrumento de coleta de dados (APÊNDICE). As dúvidas foram discutidas para obtenção do consenso.

Para facilitar a análise dos dados, os estudos foram codificados de E01 a E10.

5 RESULTADOS

Todos os estudos da amostra estavam publicados em inglês. Os dados referentes a autoria desses estudos encontram-se na TABELA 2.

TABELA 2
Apresentação das variáveis referentes à autoria dos estudos da amostra.
Belo Horizonte, 2012

Variáveis	N	%
Número de autores do artigo		
03	02	20,0
05	03	30,0
06	03	30,0
08	01	10,0
09	01	10,0
Total	10	100,0
Profissão do primeiro autor		
Enfermeiro	2	20,0
Médico	1	10,0
Dentista	2	20,0
Não informado	5	50,0
Total	10	100,0
Qualificação do primeiro autor		
Doutorado	1	10,0
Mestrado	3	30,0
Graduado	1	10,0
Não informado	5	50,0
Total	10	100,0

Todos os 10 artigos tiveram multiautoria, sendo que houve predomínio (60%) de 05 ou 06 autores. Destaca-se dois tiveram 08 e 09 autores. Apenas dois estudos (20%) foram elaborados por 03 autores, perfazendo um total de 56 autores considerando autores dos 10 estudos, resultando na média de 5,6 autores/estudo.

Quanto à profissão do primeiro autor dos estudos, não foi possível identificá-la na metade deles. Nos estudos em que essa informação estava presente, em dois deles (20%), os autores eram enfermeiros e em outros dois (20%) eram dentistas. Ressalta-se que o médico foi autor principal de um artigo.

Ainda podemos verificar pela TABELA 2, que em cinco estudos, não foram informados a qualificação do primeiro autor. Três eram mestres, um era doutor e um tinha graduação em medicina.

Dados referentes ao país de realização, objetivo da intervenção e desenho dos estudos encontram-se TABELA 3.

TABELA 3

País de realização, objetivo da intervenção e desenho dos estudos da amostra.

Belo Horizonte, 2012

VARIÁVEIS	N	%
País da realização do estudo		
Brasil	3	30,0
Índia	2	20,0
Ira	1	10,0
Israel	1	10,0
Suécia	1	10,0
Ilha Formosa (Taiwan)	1	10,0
Japão	1	10,0
Total	10	100,0
Objetivo da intervenção		
Prevenção	6	60,0
Tratamento	2	20,0
Prevenção/Tratamento	2	20,0
Total	10	100,0
Desenho da pesquisa		
Randomizado Controlado	10	100,0
Não randomizado controlado	0	0,0
Total	10	100,0
Grupo controle		
Sim	10	100,0
Não	00	0,0
Total	10	100,0
Número de grupos		
Dois	10	100,0
Três	00	0,0
Total	10	100,0
Características dos sujeitos		
Adulto	9	90,0
Criança	0	00,0
Não informado	1	10,0
Total	10	100,0

Os estudos foram desenvolvidos em 07 diferentes países. O maior número de estudos (30%) foi oriundo do Brasil, seguido da Índia (20%). Os demais países, Irã, Israel, Suécia, Ilha Formosa e Japão contribuíram com cinco estudos, sendo um por cada país.

Houve predomínio (60%) de estudos de prevenção de mucosite oral, entretanto, dois estudos (20%) buscaram a prevenção e o tratamento simultaneamente. Portanto, ao se considerar também os estudos que objetivaram simultaneamente a prevenção e o tratamento, obtém-se o percentual de 80% de estudos referentes à prevenção. Os demais (20%) versaram sobre o tratamento da mucosite.

Quanto ao desenho, todas as pesquisas foram randomizadas controladas e todas contaram com dois grupos, sendo um grupo controle e outro intervenção. Destaca-se que o estudo E04, comparou a eficácia do laser com diferentes espectros e os pacientes dos dois grupos foram submetidos ao tratamento com laser, sendo um grupo comparado com o outro.

Os sujeitos dos estudos foram os adultos, exceto no E07, onde essa informação não foi encontrada.

As características das amostras dos estudos estão sintetizadas na TABELA 4.

TABELA 4
Características da amostra dos estudos. Belo Horizonte, 2012

VARIÁVEIS	n	%
Agravo / tratamento dos sujeitos		
Câncer cabeça e pescoço	5	50,0
Transplante de medula	4	40,0
Câncer de cabeça e pescoço e transplante de medula	1	10,0
Total	10	100,0
Causa da mucosite		
Quimioterapia	2	20,0
Radioterapia	4	40,0
Quimioterapia/radioterapia	4	40,0
Total	10	100,0
Tipo de seleção		
Randômica	9	90,0
Por conveniência	1	10,0
Total	10	100,0
Cálculo amostral		
Sim	3	30,0
Não	7	70,0
Total	10	100,0
Tratamento estatístico		
Sim	10	100,0
Não	0	0,0
Total	10	100,0
Nível de significância		
Menor ou igual a 0,05	9	90,0
Não informação	1	10,0
Total	10	100,0
Critério de inclusão		
Sim	9	90,0
Não informado	1	10,0
Total	10	100,0
Critérios de exclusão		
Sim	8	80,0
Não	2	20,0
Total	10	100,0

A metade dos estudos teve amostras representadas por pessoas com câncer de cabeça e pescoço. Em outros 40% dos estudos, a amostra foi composta por pacientes submetidos a TMO. Ressalta-se que um estudo (10%), a amostra constituiu-se por pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de transplante de medula. Esses são os pacientes cujos tratamentos antineoplásicos podem ser radiação de cabeça e pescoço ou corporal total e quimioterapia nas formas isolada ou associada, o que os tornam potenciais vítimas da mucosite oral.

Nos estudos, a mucosite oral foi predominantemente decorrente de radioterapia (80%), sendo 40% de forma isolada e 40% associada à quimioterapia. Nos 20% restantes foram decorrentes de quimioterapia isolada.

A seleção da amostra foi feita de forma randômica em 90% dos estudos (n=9) e por conveniência em um (10%). A maioria (70%) dos estudos não contou com o cálculo amostral *a priori*. Apesar da falta de cálculo amostral em 70% dos estudos, todas as pesquisas utilizaram tratamento estatístico, considerando o nível de significância menor ou igual a 0,05 em 90% dos estudos.

Quanto à apresentação dos critérios de inclusão para a composição amostral, em quase todos os estudos (90%) essa informação foi explicitada. Mas, a definição dos critérios de exclusão foi citada em um número menor de estudos (80%).

O número de participantes presentes no início e final da pesquisa é apresentado no GRAF. 1.

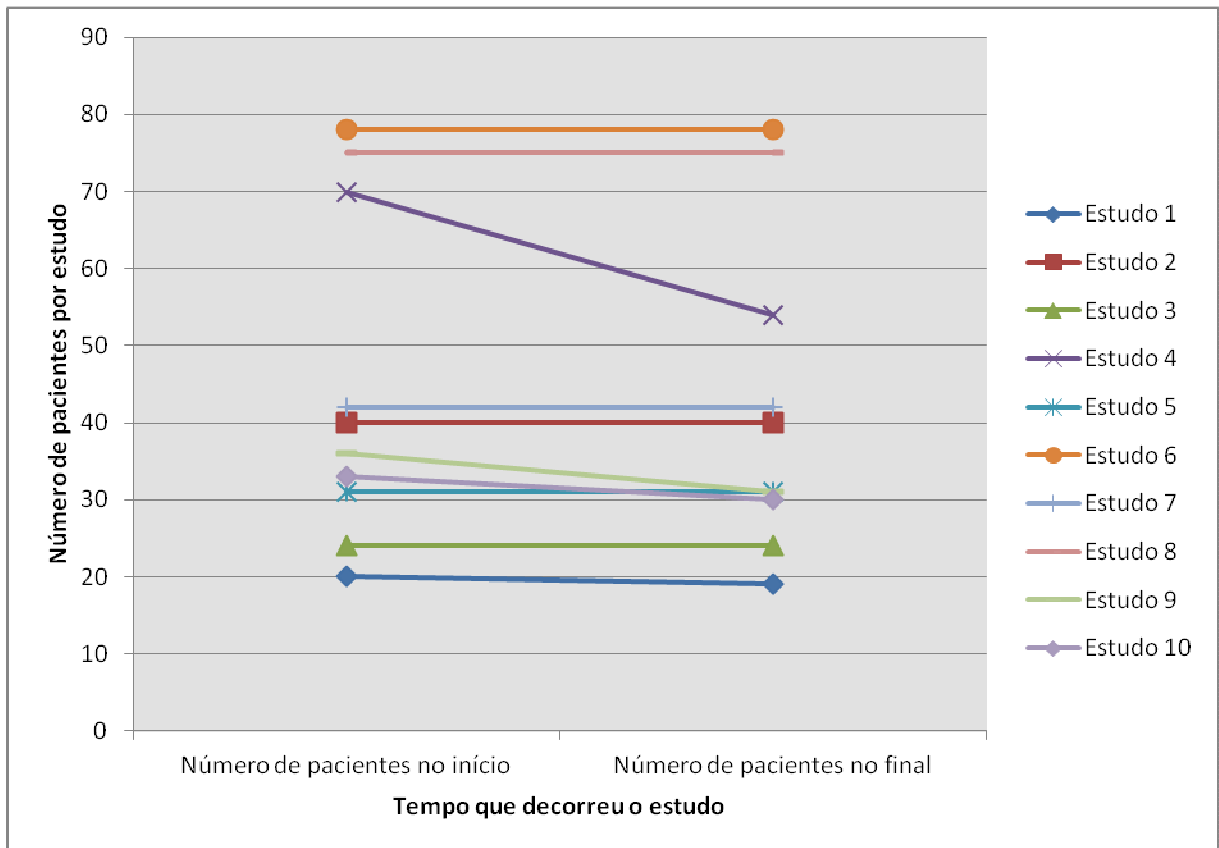


GRÁFICO 1 - Número de participantes no início e final das pesquisas. Belo Horizonte, 2012

O tamanho amostral dos estudos variou de 20 a 78 participantes, sendo que na maioria dos estudos (70%) a amostra não ultrapassou 42 pacientes. A minoria (40%) dos estudos apresentou perda durante o desenvolvimento da pesquisa, dentre esses destaca-se o estudo E04 que apresentou a maior perda correspondendo a 16 pessoas, sendo oito em cada grupo. Os pacientes saíram da pesquisa por motivos diversos.

Quanto aos outros estudos que apresentaram perda, no E01 houve abandono de 01 paciente no grupo controle (placebo) devido ao quadro de exaustão mental; no E09, 05 pacientes saíram do estudo, sendo 02 do grupo controle (placebo) devido a traumatismo decorrente de acidente automobilístico e três do grupo tratamento, sendo dois por causa de mucosite de grau moderado e um por óbito. No E10 as três perdas foram devido ao uso inadequado do enxaguante oral.

No GRAF. 2 estão representados os dois grupos de cada estudo da amostra.

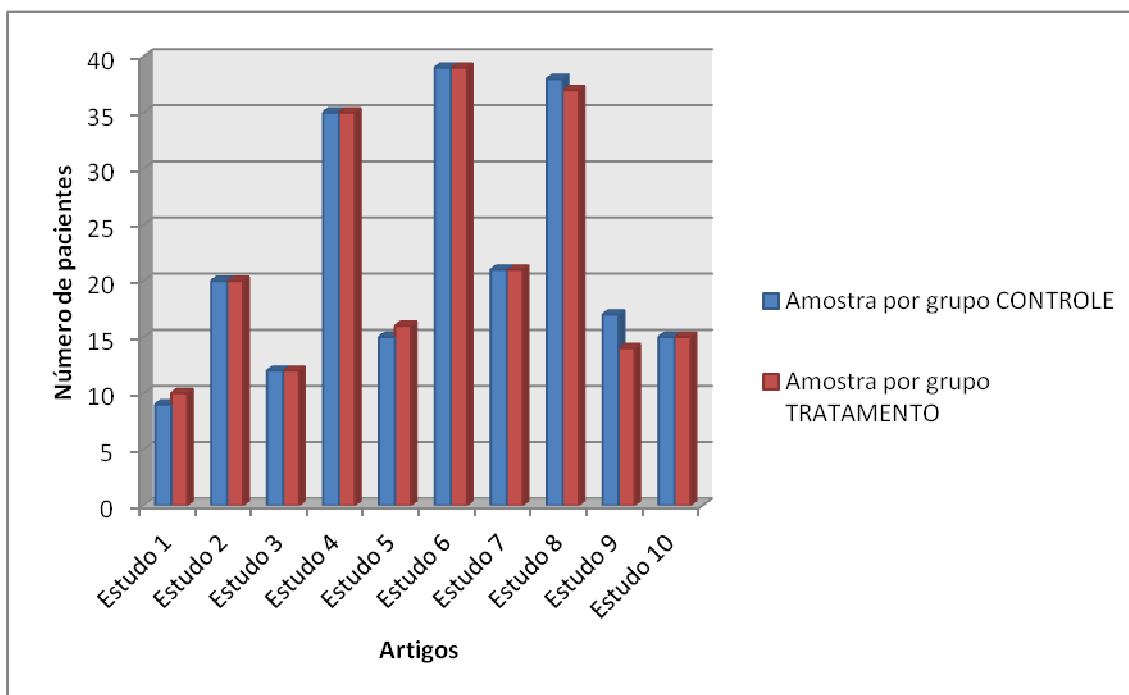


GRÁFICO 2 - Número de participantes dos grupos controle e tratamento. Belo Horizonte, 2012

No início do estudo, o número de participantes no grupo controle variou de 09 a 39 pacientes e no grupo tratamento (intervenção) de 10 a 39 pacientes. Houve pequena diferença, sem significância estatística, entre o número de pacientes dos grupos controle e tratamento, não ultrapassando dois pacientes.

A maioria (70%) dos estudos apresentou o máximo de 21 participantes em cada grupo. O número de participantes dos estudos com maior amostragem (E04 e E06) oscilou de 35 a 39 pacientes por grupo.

Os pacientes foram submetidos a avaliação da mucosite conforme dados da TABELA 5.

TABELA 5

Escalas utilizadas e classificação da mucosite nos estudos. Belo Horizonte, 2012

VARIÁVEIS	n	%
Classificação prévia da mucosite		
Sim	9	90,0
Não informado	1	10,0
Total	10	100,0
Escala utilizada de classificação		
WHO (<i>World Health Organization</i>)	5	50,0
NCI (<i>National Cancer International</i>)	2	20,0
RTOG (<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>)	1	10,0
NCI e WHO	1	10,0
WHO e OMAS (<i>Mucositis Assessment Scale</i>)	1	10,0
Total	10	100,0

Em quase todos (90%) os estudos foi realizada classificação prévia da mucosite dos participantes amparada, principalmente na Escala WHO que foi mais utilizada pela maioria (70%) dos estudos, de forma independente (50%) ou associada com a Escala NCI (10%) e OMAS (10%). Em seguida, em frequência de utilização, de forma isolada, destaca-se a escala NCI (20%) e a RTOG (10%).

Os dados referentes a intervenção realizada e grau de mucosite no início e final dos estudos encontram-se no QUADRO 4.

QUADRO 4

Objetivos, intervenções, e evolução da mucosite dos estudos. Belo Horizonte, 2012

Objetivo do estudo	Estudo	Intervenção	Grau inicial da mucosite	Grau final da mucosite	Porcentagem (%) final sem mucosite
Prevenção	E1	Luz visível	0	Não informado	50,0
	E5	Polaprezinc	0	1-2-3-4	18,8
	E6	Crioterapia	0	3-4	Não informado
	E7	Laser Gálio	0	1-2	66,7
	E8	Laser Galio	0	1-2-/3	0,0
	E10	Alopurinol	0	1-2	73,3
Tratamento	E3	Triclosan	1	0	100,0
	E9	Fenilbutirato 5%	1	0	100,0
Tratamento e prevenção	E2	Mel	0	3-4	Não informado
	E4	Laser	0	Não informado	Não informado

A maioria (80%) dos estudos teve por objetivo avaliar intervenções visando prevenção da mucosite, sendo que dois desses estudos, também objetivaram o tratamento.

Nos oito estudos referentes à prevenção, três usaram o laser, sendo que em um estudo (E04) esse produto foi usado nos grupos controle e intervenção. Outras intervenções usadas para a prevenção foram prolaprezinc, crioterapia, alopurinol e mel.

Os pacientes que participaram das pesquisas de prevenção não apresentavam mucosite no início do estudo, mas em todos sete estudos que apresentaram essa desenvolveram o agravo durante a pesquisa.

O QUADRO 5 mostra os grupos intervenção e controle dos estudos, relacionando-os às intervenções administradas e ao desfecho das mesmas (resultado e efetividade).

QUADRO 5

Resultados das intervenções. Belo Horizonte, 2012

Estudo	Grupo intervenção	Grupo Controle	Resultado	Efetividade
E01 Prevenção	Luz visível	Luz placebo	No grupo tratamento a taxa de mucosite foi significativamente menor ($p = 0,02$) e menos grave ($p = 0,01$)	Sim
E02 Prevenção/ Tratamento	Mel	Fluoresceína: lidocaína gel	A proporção de pacientes com mucosite oral intolerável foi menor com significância estatística no grupo de mel ($p = 0,000$), indicando que o mel é altamente protetor ($RR = 0,067$) contra o desenvolvimento da mucosite severa.	Sim para prevenção
E03 Tratamento	Triclosan	Enxaguante bucal com bicarbonato de sódio	A ocorrência de mucosite grau 4 no grupo controle foi 10 vezes maior do que o grupo intervenção. Houve significância ($p < 0,001$) do efeito da intervenção no controle da severidade da mucosite.	Sim
E04* Prevenção/ tratamento	Laser (660 nm/15 mW/ 3.8 J/cm ² / 4 mm ²)	Laser (660 nm/5 mW/ 1.3 J/cm ² /4 mm ²)	Os pacientes do grupo 1 desenvolveram mucosite grau 2 em tempo médio de 13,5 dias, enquanto os do grupo 2 tiveram um tempo médio de 9,8 dias. O grupo 2 apresentou um maior grau de mucosite comparado com o grupo 1 com diferenças significativas encontradas nas semanas 2 ($p = 0,019$), 3 ($p = 0,005$) e 4 ($p = 0,003$).	Sim para prevenção na dose de 660 nm/15 mW/ 3.8 J/cm ² / 4 mm ² . Não para prevenção e tratamento na dose 660 nm/5 mW/ 1.3 J/cm ² /4 mm ²
E05 Prevenção	Polaprezinc	Enxaguante oral de azulene	A mucositis oral ocorreu em todos os pacientes do grupo controle e em 81,3% no grupo tratamento, mas sem significância estatística ($p=0,226$), apesar da gravidade da mucosite ser maior no grupo controle com significância estatística ($p=0,0006$).	Não
E06 Prevenção	Crioterapia	Cuidados de rotinas	Houve um número significativamente menor de pacientes do grupo intervenção com mucosite grau 3-4 do que no grupo controle e significativamente menor número de dias de internação.	Sim
E07 Prevenção	Laser Gálio (660 nm, 40mW, 4 J/cm ²)	Protocolo de higiene bucal	No grupo laser 66,7% dos pacientes não apresentaram úlcera e sim mucosite graus 0 e 1; 33,3% desenvolveram mucosite grau 2, e nenhum apresentou graus de mucosite 3 e 4. No grupo controle, 95,2% desenvolveram mucosite e 4,8% não apresentaram úlceras (grau 0). A diferença entre os dois grupos em relação ao grau mucosite foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$)	Sim
E08 Prevenção	Laser Gálio (660 nm, laser de 10 mW, /2,5 J/cm ²)	Laser placebo	A terapia de laser de baixa intensidade não foi eficaz na redução da mucosite oral severa.	Não
E09 Tratamento	Fenilbutirato 5%	Placebo sem fenilbutirato	O fenilbutirato evita significativamente a severidade da mucosite comparada com o placebo ($p=0,0262$). Os grupos fenilbutirato e placebo conseguiram a recuperação completa dentro de 3 e 4 semanas, respectivamente.	Não
E10 Prevenção	Alopurinol (1 mg/ml)	Enxaguante placebo	Sem significância estatística para ocorrência ($p = 0,256$) e severidade ($p = 0,386$) de mucosite entre os dois grupos. O enxaguante oral de alopurinol foi ineficaz na profilaxia do mucosite.	Não

* Neste estudo foram avaliados lasers em duas diferentes doses, sendo que um grupo funcionou como controle para o outro.

Entre as intervenções realizadas para prevenção, cinco apresentaram resultados que permitem considerá-las efetivas. Entre as intervenções utilizadas para tratamento, apenas uma se mostrou efetiva (triclosan). Destaca-se que entre os estudos que avaliaram a prevenção e tratamento simultaneamente (E02 e E04), nenhum mostrou efetividade para tratamento, mas somente para a prevenção.

Após a avaliação dos estudos não foi identificada intervenção cujos resultados permitam sua recomendação para a prevenção ou tratamento da mucosite oral, embora algumas destas intervenções tenham sido úteis para reduzir a incidência ou grau de severidade de mucosite.

Por outro lado, alguns estudos permitiram descartar certas intervenções como o Polaprezinc e Alopurinol, cujos estudos demonstraram que não há efetividade na utilização desses produtos para prevenção da mucosite oral.

Quanto ao laser, os estudos E04 e E08 não evidenciaram efetividade com a sua utilização nas doses 660 nm/5 mW/1,3 J/cm²/4 mm² e 660 nm/ 10 mW/ 4 mm², sendo o último o laser gallium aluminum-arsenieto, para prevenção (E04 e E08) e tratamento (E04). Inclusive os autores do estudo E04, que abordou também a utilização do laser nas especificações 660 nm/15 mW/ 3.8 J/cm² /4 mm² e autores do estudo E07, referente ao InGaAlP (*Indium Gallium Aluminum Phosphorus*) laser diodo, emitindo luz a 660 nm, 40mW, e 4J/cm²) indicam que novas pesquisas devem ser realizadas com o propósito de estabelecer a efetividade dessas intervenções, bem como dos parâmetros ideais de utilização do laser.

Para avaliação da relevância dos estudos foi usada a escala de qualidade descrita por Jadad *et al.* (1996). Os resultados obtidos com essa avaliação encontram-se no QUADRO.

QUADRO 6

Classificação da relevância dos estudos conforme a escala Jadad. Belo Horizonte, 2012

Estudo	1 ^a Randomização	1b Randomização adequada	2 ^a Mascara mento	2b Mascaramento adequado	3 Perdas e exclusões	Total de pontos	Qualidade
E01	01	-01	01	01	01	03	Sim
E02	01	01	01	-01	01	03	Sim
E03	01	01	00	00	01	03	Sim
E04	01	01	00	00	01	03	Sim
E05	01	-01	00	00	01	01	Não
E06	01	-01	01	01	01	03	Sim
E07	01	01	01	-01	01	03	Sim
E08	01	01	01	01	01	05	Sim
E09	01	-01	00	00	01	01	Não
E10	01	-01	01	-01	01	01	Não

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

Considerando os critérios estabelecidos pela Escala de Jadad para avaliação da qualidade metodológica, constata-se que a minoria (30%) dos estudos foi considerada de baixa qualidade. No grupo de estudos de qualidade a pontuação foi 3 ou 5, sendo que apenas um estudo apresentou a pontuação máxima. Apesar de todos os estudos terem se autopercebido como randomizados, a metade não descreveu o método ou este era inadequado.

Constatou-se que o item de maior fragilidade foi o mascaramento, citado em 60% dos estudos. Mas na metade desses não foi descrito o método ou a forma em que ocorreu o duplo mascaramento. A principal fragilidade do mascaramento foi a inexistência de blindagem do avaliador do resultado da intervenção.

Apesar de todos os estudos serem descritos como randomizados controlados, com a avaliação do nível de evidência proposto por Stetler *et al.* (1998), os estudos foram classificados em nível II (30%) e III (70%). Esse resultado foi obtido com base no rigor metodológico presente no estudo, considerando além do desenho do mesmo, a descrição da seleção e cálculo amostral, critérios de inclusão e exclusão e nível de significância na descrição dos resultados.

6 DISCUSSÃO

A incidência de câncer na cavidade oral no Brasil é de 14.170 novos casos ao ano (INCA, 2012) e os tratamentos implementados para tal agravo são a radioterapia, quimioterapia ou cirurgia. A mucosite oral (MO) é uma das complicações mais comuns e dolorosas induzidas pela radioterapia, quimioterapia ou ambas, sendo observada com muita frequência nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO), à quimioterapia em altas doses e à radioterapia na região de cabeça e pescoço (RUBENSTEIN *et al.*, 2004; JHAM, FREIRE, 2006). Essa afirmativa foi corroborada por essa revisão integrativa, cujos estudos da amostra confirmaram a alta incidência da MO e sua importância na prática clínica, inclusive brasileira, pode explicar a predominância de pesquisas produzidas no Brasil, em relação aos outros países.

A multiplicidade do número de autores dos artigos sugere o grau de dificuldade, a complexidade, a grande demanda de tempo, a vasta gama de conhecimentos, dentre outros fatores, que são necessários para a obtenção de sucesso no desenvolvimento de pesquisas clínicas.

Somente a metade dos estudos informou a profissão do primeiro autor; havendo predominância de enfermeiros e dentistas nessa situação. Esse fato sugere que esses profissionais têm interesse em desenvolver pesquisas sobre o tema, talvez por conviver com o sofrimento dos pacientes acometidos pelo agravo, que em muitos casos, traz conseqüências sérias como a interrupção do tratamento. Profissionais enfermeiros também foram encontrados como autores de revisão sistemática sobre o tema em outras publicações (POTTING, *et al.*, 2006).

Quanto à qualificação acadêmica do primeiro autor, nos estudos em que essa informação estava presente, identificou-se que mais da metade tinha o título de mestre ou doutor. Esses dados sugerem que a realização de estudos científicos exige habilidades e conhecimentos, muitas vezes adquiridos somente em cursos de pós-graduação.

Nessa revisão integrativa, a radioterapia isolada ou associada à quimioterapia mostrou maior incidência de mucosite do que a quimioterapia isolada, apresentando concordância com o estudo de Trotti *et al.* (2003), no qual os pacientes submetidos à radioterapia com hiperfracionamento de dose apresentaram maiores incidências de mucosite (100%) do que os pacientes que fizeram radioterapia convencional (97%) ou radioquimioterapia (90%) ou quimioterapia exclusiva (22%). O mesmo estudo encontrou

maior grau de severidade (graus 3 e 4) em 57% dos pacientes tratados com radioterapia hiperfracionada, em 43% dos tratados com radioquimioterapia, 34% dos pacientes tratados com radioterapia convencional e nenhum paciente tratado com quimioterapia isolada experimentou mucosite graus 3 ou 4. Esses mesmos autores constataram que o tempo para cicatrização da lesão foi, em média, de 39 dias.

Ainda há que se considerar, que fatores como a toxicidade do quimioterápico, o volume de tecido irradiado, a dose e o esquema de fracionamento da quimioterapia e radioterapia vão influenciar no surgimento e na gravidade dos sinais e sintomas da mucosite (SANTOS, 2009).

A avaliação criteriosa da cavidade oral deve ser realizada antes e durante toda a evolução do agravo. Para isto é indispensável a utilização de instrumentos como as escalas de classificação da mucosite por permitirem a avaliação do sucesso ou falha de determinada terapia ao longo do tratamento. Nessa revisão integrativa foram utilizadas as escalas da WHO, NCI, RTOG e *Mucositis Assessment Scale* (OMAS) pelos estudos.

Embora encontrado na literatura que o tratamento atual da mucosite oral tem sido predominantemente sintomático, e pouco tem sido reportado sobre prevenção dessa condição (SANTOS *et al.*, 2009), a maioria dos estudos selecionados para este trabalho (60%) teve como objetivo exclusivo a prevenção, além de dois outros estudos, que abordaram prevenção e tratamento. Encontrou-se nos artigos as seguintes intervenções para prevenção da mucosite oral: aplicação de luz visível, polaprezinc, crioterapia, laser gálio e alopurinol, além de mel e laser, cujo elemento químico não foi especificado, para prevenção e tratamento. As intervenções que mostraram efetividade preventiva foram a luz visível e a crioterapia. A luz visível apresentou redução significativa tanto da incidência de mucosite como do grau da severidade. No entanto, a crioterapia apresentou redução significativa apenas dos graus 3 e 4 da mucosite. Rocke *et al.* (1993) realizaram um estudo clínico randomizado com 178 pacientes com objetivo de determinar se uma duração mais prolongada da crioterapia forneceria proteção adicional à mucosite. Os pacientes foram randomizados para receber 30 ou 60 minutos de crioterapia por via oral. O estudo não obteve resultados de evidências significativas na redução da severidade da mucosite com o aumento da duração da crioterapia. No entanto, o autor considera que a intervenção apresenta benefícios na prevenção da mucosite e recomenda a sua aplicação por 30 minutos.

O laser gálio apresentou efetividade em relação a prevenção da mucosite quando aplicado em maior intensidade (660 nm, 40mW, 4 J/cm²). Em contrapartida à sua utilização em menor intensidade (660 nm, 10 mW, 2,5 J/cm²), não revelou efetividade.

Os benefícios da terapia com laser de baixa potência também foram demonstrados por Antunes *et al.* no estudo objetivando a prevenção da MO e a redução da dor associada à MO. Foi uma pesquisa randomizada com 38 pacientes submetidos ao TMO que receberam terapia de laser de baixa potência do tipo InGaAlP (660nm, 50mW e 4J/cm²) diariamente, iniciando no 7º dia anterior ao transplante, mantido até a recuperação medular. A avaliação do paciente foi realizada diariamente. O potencial do laser na prevenção e no tratamento da MO foi estatisticamente significativo (ANTUNES *et al.*, 2007).

Quanto ao tratamento da mucosite oral, encontraram-se nos estudos duas intervenções: triclosan e fenilbutirato a 5%, sendo que ambos controlaram significativamente a severidade da mucosite. Quanto às intervenções utilizadas tanto para prevenção como tratamento da mucosite encontrou-se o mel e o laser (660 nm/15 mW/ 3.8 J/cm²/ 4 mm²). Nesses estudos foi constatado que o mel é altamente protetor contra o desenvolvimento da mucosite severa e o laser (660 nm/15 mW/ 3.8 J/cm²/ 4 mm²) evitou de forma eficaz a progressão da severidade da MO, comparado ao laser (660 nm/5 mW/ 1.3 J/cm²/4 mm²). No entanto, não foi comprovada a efetividade dessas intervenções para o tratamento da MO.

Os resultados em relação ao mel apresentaram concordância com estudo prospectivo randomizado (BISWAL; ZAKARIA; AHMAD, 2003) que avaliou o efeito do mel em 40 pacientes com mucosite induzida por radioterapia. Foi encontrada uma redução significativa (p=0,00058) de incidência dos graus 3 e 4 de mucosite entre os pacientes do grupo tratamento e grupo controle.

Quanto ao laser de baixa intensidade, resultados similares aos dessa revisão foram encontrados em estudo randomizado realizado por Bensadoun *et al.* (1999). O estudo teve a participação de 30 pacientes submetidos a radioterapia alocados em dois grupos, laser e placebo. Foi encontrado que a mucosite grau 3 ocorreu em menor frequência estatisticamente significativa (p<0,01) no grupo tratado com laser em comparação com o grupo de luz placebo.

Destaca-se que nos estudos da revisão integrativa não foram identificados efeitos adversos decorrentes das intervenções implementadas para prevenção ou tratamento da MO.

Na prática clínica há necessidade de criação de um programa de cuidados orais, que antecede a aplicação da quimio e radioterapia, visando a manutenção da integridade oral, prevenção e tratamento da MO. Esse programa deve envolver o paciente e seus familiares, desde a avaliação inicial até os diagnósticos e as intervenções de enfermagem e abordar intervenções que visam o manejo e controle da dor, a promoção de nutrição e de hidratação adequadas, a identificação de infecções e o acompanhamento das mudanças na cavidade oral (ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2006).

Nesse sentido observou-se em um estudo, no qual todos os pacientes avaliados como tendo risco para infecções foram alocados no protocolo de profilaxia antiviral. Para profilaxia de Doença do Enxerto contra o Hospedeiro foi administrado ciclosporina a partir do quarto dia antes do transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico. Além disso, todos os pacientes receberam tratamento tópico profilático padrão com antibacterianos e antifúngicos, incluindo bochecho com 5mL clorexidina 0,2% durante 30 segundos, duas vezes ao dia; 2 mL de nistatina durante um minuto, quatro vezes ao dia e vários enxágues com solução salina por dia (ELAD *et al.*, 2011).

Em outro estudo, o protocolo de cuidado dental foi realizado por dentista antes da admissão para o transplante de medula óssea. Este incluía educação dos pacientes com relação à higiene oral; radiografia panorâmica, exame oral com atenção aos tecidos moles e ossos; exame dental e peridontal, remoção de cálculo supra e subgingival; eliminação de fontes de trauma por bandas ortodônticas e suportes, dentes ou prótese; extração de dentes com sinais ou sintomas indicativos de prognóstico potencialmente ruim. A realização da higiene bucal incluiu escovas de dentes extra-macias, pasta dental com um sistema de peroxidase após cada refeição, e lavagens bucais com clorexidina 0,12% sem álcool contendo solução de xilitol a partir do dia 7, até a recuperação dos neutrófilos (WATANABE, *et al.*, 2010).

Os estudos da revisão integrativa apresentaram diversos vieses e limitações. Uma importante limitação foi a realização da pesquisa com amostras pequenas e sem o cálculo amostral *a priori*. Em muitos estudos citados como randomizados pelo responsável, a técnica para a aleatorização não foi descrita. Outras limitações importantes foram a ausência do duplo-mascaramento, principalmente, do responsável pela avaliação da mucosite e não apresentação de critérios de inclusão e exclusão. Destaca-se que a informação do grau de mucosite ao final do estudo, não foi identificada em determinados artigos.

Em alguns estudos os pesquisadores incluíram pacientes com agravos distintos que demandaram tratamento antineoplásico diferente. Esse fato pode interferir no surgimento e severidade da MO.

Em alguns estudos não foram descritos as intervenções implementadas nos pacientes nos pacientes do grupo controle, bem como o seu padrão de realização.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia a laser de baixa intensidade mostrou-se efetiva e viável para a prevenção da mucosite oral, mas não para o tratamento. Entretanto, sua aplicação fica limitada devido à falta de padronização quanto à intensidade, potência, comprimento de onda, densidade, tamanho da luz, sítios, pontos à serem irradiados e extensão destes e o elemento químico utilizado, além do tempo de duração da aplicação em cada ponto.

Ainda, outro fator limitante para esse tipo de terapia é a demanda de profissional especializado para a aplicação da intervenção. Ressalta-se que o laser utilizado na dose 660 nm/5 mW/ 1.3 J/cm²/4 mm² e o laser gálio na dose 660 nm, 10 mW, 2,5 J/ cm² não apresentaram efetividade para prevenção nem tratamento.

Quanto à luz visível, mostrou-se parcialmente efetiva na prevenção da mucosite, com redução da severidade e incidência do agravo, com significância estatística. Sua aplicação prática é questionável devido à escassez de estudos referenciando seu uso, custos e aspectos técnicos de sua aplicação, além da dificuldade de obtenção do produto no Brasil.

O mel foi identificado também com efetividade parcial quanto à prevenção da mucosite, uma vez que não impede o aparecimento dessa, mas minimiza a severidade de sua ocorrência com significância estatística. Uma limitação de sua utilização provém da grande variedade do produto em função das condições ambientais, da florada, espécie da abelha produtora, manejo do produto para uso medicinal, dentre outras variáveis. O mel usado no estudo analisado teve por procedência as colméias das florestas Ghats Ocidental.

O triclosan apresentou boa efetividade no tratamento da mucosite oral grave, no sentido da minimização da severidade do agravo e de sua duração. Entretanto, sugere não apresentar benefício nos estágios iniciais (graus 1, 2 e 3).

O polaprezinc não apresentou resultados de significância estatística na prevenção da mucosite oral apesar de ter reduzido o grau de severidade do agravo.

Quanto à crioterapia, essa intervenção também reduziu apenas a severidade da mucosite oral com significância estatística, mas não reduziu a incidência de mucosite.

O fenilbutirato a 5%, como tratamento da mucosite oral mostrou efetividade parcial, reduzindo a severidade, bem como o tempo de duração do grau mais alto de severidade. Entretanto, os próprios autores recomendam maiores estudos randomizados.

Por sua vez, o alopurinol (1 mg/ml) não apresentou significância estatística para prevenção da mucosite oral, não sendo indicado o seu uso para este fim.

8 CONCLUSÃO

A análise dos resultados permitiu concluir que não é possível recomendar intervenções para impedir a ocorrência da mucosite oral ou sua cura, pois há necessidade de novos estudos com maior rigor metodológico e amostras de maior magnitude para permitir a construção de protocolos baseados em recomendações amparadas por evidências científicas.

Entretanto, é possível contra-indicar a utilização das seguintes intervenções cujos estudos não apresentaram resultados que representem benefício para os pacientes: laser InGaAlP (660nm/5mW/1,3 J/cm²/ tamanho de ponto 4mm²), polaprezinc e alopurinol.

Por outro lado, diante da frequência, gravidade e seriedade das repercussões da mucosite oral e obtenção de evidências de determinadas condutas que previnem o surgimento de mucosite oral severa ou reduzem sua duração, pode-se fazer uso de algumas intervenções que trazem benefícios, minimizando danos ao paciente e seu tratamento. São elas:

- Laserterapia de baixa potência com laser diodo InGaAlP (660 nm comprimento de luz, 40mW de potência de saída, 4 J/cm² de densidade de energia) para prevenção da mucosite induzida por quimio e radioterapia do condicionamento para TMO:
 - deve ser aplicado por profissional treinado em radiação a laser e o laser deve ser aplicado durante 4 segundos por ponto, usando 0,16 J de energia com exposição uniformemente distribuída nos lábios superiores, lábios inferiores, mucosa jugal direita e esquerda, laterais direita e esquerda da língua, face ventral da língua e assoalho da boca, totalizando 10 pontos por região,
 - aplicar total de energia 12,8 J diariamente com sessões no período compreendido entre o quarto dia anterior à realização do TMO até o quarto dia após,
 - envolver a ponta do laser em película de cloreto de polivinil antes da aplicação e, em seguida, submetê-la a uma desinfecção com solução de álcool 70%,
 - proteger os olhos dos pacientes com óculos escuros para bloquear totalmente a luz durante a aplicação do laser.
- Triclosan enxaguante bucal (solução bucal comercial com 0,03% W/V) para tratamento de MO decorrente de radioterapia para tratamento de carcinoma de células escamosas oral:
 - fazer bochecho 03 vezes ao dia durante todo o tempo de tratamento de radioterapia, extendendo a um a dois meses após o término.
- Crioterapia oral para prevenção da MO induzida por quimioterapia em pacientes de TMO:

-aplicar gelo na mucosa oral ou bochecho com água gelada, iniciando pelo menos 5 minutos antes da infusão da quimioterapia e mantendo o procedimento até o seu final.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO INTEGRATIVA

- E01** ELAD, S. *et al.* A randomized controlled trial of visible-light therapy for the prevention of oral mucositis. **Oral Oncol.** v.47, n.2, p. 125-30, 2011.
- E02** KHANAL, B; BALIGA, M; UPPAL, N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** v. 39, n.2, p. 1181-85, 2010.
- E03** SATHEESHKUMAR, P. S. *et al.* Effectiveness of triclosan in the management of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. **J. Can. Res. Ther., Kerala,** v. 6, n.4, p. 466-72, 2010.
- E04** CARVALHO, P. A. *et al.* Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral Oncol.** v. 47, n. 12, p. 1176–81, 2011.
- E05** WATANABE, T. *et al.* Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. **Int. J. Cancer.** v. 127, n.8, p. 1984-90, 2010.
- E06** SVANBERG, A.; ÖHRN, K.; BIRGEGARD, G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition – a randomised controlled trial. **J. Clin. Nurs.** v.19, n. 15-16, p. 2146-51, 2010.
- E07** SILVA, G. B. L. *et al.* The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. **Photomed Laser Surg.** v. 29, n. 1, p. 27-31, 2011.
- E08** LIMA, A. G. de. *et al.* Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** v. 82, n. 1, p. 270-75, 2012.
- E09** YEN, S. H. *et al.* Phenylbutyrate mouthwash mitigates oral mucositis during radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** v. 82, n. 4, p. 1463-70, 2012.
- E10** PANAHI, Y. *et al.* Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis. **Eur. J. Cancer Care.** v. 19, n. 3, p. 308-12, 2010.

REFERÊNCIAS

ADAMIETZ, I. A. *et al.* Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. **Support Care Cancer**, v. 6, n. 4, p. 373-7, 1998.

ALBUQUERQUE, I. L. S.; CAMARGO, T. C. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. **Rev. Bras. Canc.** v. 53, n. 2, p. 195-209, 2007.

ANTUNES, H. S. *et al.* Low power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. **Blood**. v. 109, n. 5, p. 2250-5, 2007.

BENSADOUN, R. J. *et al.* Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.** v. 258, n. 9, p. 481-7, 2001.

BENSADOUN, R. J. *et al.* Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. **Support Care Cancer**. v. 7, p. 244-52, 1999.

BERNARDO, W. M.; NOBRE, M. R.; JATENE, F. B. Evidence-based clinical practice: Part II. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 50, n. 1, p. 104-8, 2004.

BEYEA, S. C.; NICOLL, L. H. Writing an integrative review. **AORN. J.** v. 67, n. 4, p. 877-80, 1998.

BIRON, P. *et al.* Research controversies in management of oral mucositis. **Support Care Cancer**. v. 8, p. 68-71, 2000.

BISWAL, B. M.; ZAKARIA. A.; AHMAD. N, M. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. **Support Care Cancer**. v. 11, n. 4, p. 242-8, 2003.

BISWAL, B. M. Current trends in the management of oral mucositis related to cancer treatment. **Malays. J. Med. Sci.** v. 15, n. 3, p. 4-13, 2008.

CALIRI, M. H. L. **A utilização da pesquisa na prática clínica de enfermagem. Limites e possibilidades.** 2002. 115p. Tese (Livre Docência em Fundamentos de Enfermagem) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.

CASTRO, A. A. **Revisão sistemática: análise e apresentação dos resultados.** In: CASTRO, A. A. Revisão sistemática com ou sem metanálise. São Paulo: AAC, 2001. Disponível em <<http://www.metodologia.org>>. Acesso em: 10 ago. 2012.

CHENG, K. K. F.; CHANG, A. M.; YUEN, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. **Eur. J. Cancer.** v. 40, n. 8, p. 1208-16, 2004.

CHILDERS, N. K. *et al.* Oral complications in children with cancer. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.** v. 75, n. 1, p. 41-7, 1993.

COUTO, G. B. L. *et al.* Prevalência de mucosite oral em pacientes portadores de leucemia. **J. Bras. Odontopediatr. Odontol. Bebe.** v. 5, n. 25, p. 241-5, 2002.

DRUMMOND, J. P. O que é medicina baseada em evidências? In: DRUMMOND, J. P.; SILVA, E.; COUTINHO, M. **Medicina baseada em evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico.** 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. 177 p. cap.1, p.1-24.

EILERS, J.; EPSTEIN, J. B. Assessment and measurement of oral mucositis. **Semin. Oncol. Nurs.** v. 20, n. 1, p. 22-9, 2004.

FERREIRA, P. *et al.* Tratamento da mucosite em pacientes submetidos a transplante de medula óssea: uma revisão sistemática. **Acta Paul. Enferm.** v. 24, n. 4, p. 563-70, 2011.

FRANCESCHINI, C.; JUNG, J. E.; AMANTE, C. J. Mucosite oral pós-quimioterapia em pacientes submetidos à supressão de medula óssea. **Rev. Bras. Patol. Oral.** v. 2, n. 1, p. 40-3, 2003.

GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Rev. Latino-Am. Enf.** v. 12, n. 3, p. 549-56, 2004.

GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. **Res. Nurs. Health.** v. 10, n. 1, p. 1-11, 1987.

GIBSON, F. Best practice in oral care for children and young people being treated for cancer: can we achieve consensus? **Eur. J. Cancer.** v. 40, p. 1109-10, 2004.

GONÇALVES, R. C. C. **Estudo de fatores de risco, prevenção e controle da mucosite oral radioinduzida**. 2001. 92 p. Tese (Doutorado em Oncologia) - Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2001.

INSTITUTO NACIONAL DO CANCER. **Tipos de câncer: boca**. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home+/boca/definicao>>. Acesso em: 20 ago. 2012.

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

JHAM, B. C.; FREIRE, A. R. S. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v. 72, n. 5, p. 704-8, 2006.

KELNER, N.; CASTRO, J. F. L. Laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia: relato de casos clínicos. **Rev. Bras. Canc.** v. 53, n. 1, p. 29-33, 2007.

LALLA, R. V.; SONIS, S. T.; PETERSON, D. E. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. **Dent. Clin. North. Am.** v. 52, n. 1, p. 61-8, 2008.

LI, E.; TROVATO, J. A. Oral mucositis in head and neck cancer or targeted therapies: prevention of mucositis in patients with head and neck cancer. **Am. J. Health Syst. Pharm.** v. 69, n. 12, p. 1031-37, 2012.

LIMA, A. A. S. *et al.* Mucosite induzida por radiação: relato de casos. **Rev. Odont. Ciênc.** v. 17, n. 37, p. 244-9, 2002.

MASCC/ISOO STUDY SECTION REPORTS. Mucositis Study Section. **Support Care Cancer**. v. 8, n. 6, p. 440, 2000.

MCCARTHY, G. M. *et al.* Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. **Oral Oncol.** v. 34, n. 6, p. 484-90, 1998.

MENDONÇA, E. F. *et al.* Complicações bucais da quimioterapia e radioterapia no tratamento do câncer. **Rev. ABO. Nac.** v. 13, n. 3, p. 268-274, 2005.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI). Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation. **Cancer Topics**. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional>>. Acesso em 10 ago. 2012.

NICOLATOU-GALITIS, O. *et al.* Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. **Support Care Cancer**. v. 14, n. 7, p. 753-62, 2006.

PARULEKAR, W. *et al.* Scoring oral mucositis. **Oral Oncol**. v. 34, n. 1, p. 63-71, 1998.

POROCK, D.; NIKOLETTI, S.; CAMERON, F. The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. **Cancer Nurs**. v. 27, n. 1, p. 71-8, 2004.

POTTING, C. M. J.; UITTERHOEVE, R.; REIMER, W. S. O.; ACHTERBERG T. V. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. **Eur. J. Cancer Care**. v. 15, n. 5, p. 431-9, 2006.

RABER-DURLACHER, J. E. *et al.* Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. **Support. Care Cancer**. v. 8, n.5, p. 366-71, 2000.

RAMPINI, M. P. *et al.* Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. **Rev. Bras. Cancerol**. v. 55, n. 1, p. 59-68, 2009.

REGISTERED NURSES ASSOCIATION OF ONTARIO (RNAO). **Toolkit: implementation of clinical practice guidelines**. Toronto: Registered Nurses Association of Ontario. 2002. 88p.

ROCKE, L. K. *et al.* A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. **Cancer**. v. 72, n. 7, p. 2234-8, 1993.

RUBENSTEIN, E. B. *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral gastrointestinal mucositis. **Cancer**. v. 1, n. 100, p. 2026-46, 2004. Supplement 9.

RUIZ-ESQUIDE, G. *et al.* Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del câncer. **Rev. Med. Chil**. v. 139, n. 3, p. 373-81, 2011.

RUTKAUSKAS, J. S.; DAVIS, J. W. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. **Oral Surg. Oral Med. Oral Path**. v. 76, n. 4, p. 441-8, 1993.

SANTOS, P. S. S. *et al.* Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO**. v. 57, n. 3, p. 339-44, 2009.

SANTOS, R. C. S. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia e quimioterapia concomitantes. 2009. 29p. Dissertação (Mestrado em Radiologia Clínica) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.

SIXOU, J. L.; MEDEIROS-BATISTA, O. de.; BONNAURE-MALLET, M. Modifications of the microflora of the oral cavity arising during immunosuppressive chemotherapy. **Eur. J. Cancer. B. Oral Oncol.** V. 32 B, n. 5, p. 306-10, 1996.

SONIS, S. T.; FAZIO, R. C.; FANG, L. Complicações bucais da quimioterapia do câncer. In: __. **Medicina Oral**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989. p. 375-401.

SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol.** v. 34, n. 1, 1998.

SONIS, S. T.; CLARK, J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. **Oncology.** v. 5, n. 12, p. 11-8, 1991.

SONIS, S. T. *et al.* The relationship between mucosal cyclooxygenase-2 (COX-2) expression and experimental radiation-induced mucositis. **Oral Oncol.** v. 40, n. 2, p. 170-6, 2004.

STETLER, C. B. *et al.* Evidence-based practice and the role of nursing leadership. **JONA.** v. 28, n.7-8, p. 45-53, 1998a.

STETLER, C. B. *et al.* Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. **Appl. Nurs. Res.** v. 11, n. 4, p. 195-206, 1998b.

STONE, R.; FLIEDNER, M.C.; SMIET, A. C. M. Management of oral mucositis in patients with cancer. **Eur. J. Oncol. Nurs.** v. 9, p. 524-32, 2005. Supplement 1.

STOTTS, N. A. Evidence-based practice. What is it and how is used in wound care? **Wound Care Manage.** v. 34, n. 4, p. 955-63, 1999.

TROTTI, A. *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiother. Oncol.** v. 66, n. 3, p. 253-62, 2003.

TURHAL, N. S.; ERDAL, S.; KARACAY, S. Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. **Support. Care Cancer**. v. 8, n. 1, p. 55-8, 2000.

VIEIRA, A. C. F.; LOPES, F. F. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.** v. 5, n. 3, p. 268-74, 2006.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **J. Adv. Nurs.** v. 52, n. 5, p. 546-53, 2005.

APÊNDICE

INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Código: _____

1-Identificação do Artigo

Periódico (Revista)	
Base de dados	1 <input type="checkbox"/> LILACS 2 <input type="checkbox"/> MEDLINE 3 <input type="checkbox"/> SCIELO 4 <input type="checkbox"/> COCHRANE
Título do artigo	
Ano de publicação	
Idioma	1 <input type="checkbox"/> inglês 2 <input type="checkbox"/> espanhol 3 <input type="checkbox"/> português
Nome dos autores:	
Número de autores	
Profissão do autor (primeiro autor, se mais de um)	1 <input type="checkbox"/> Enfermeiro 2 <input type="checkbox"/> Médico 3 <input type="checkbox"/> Dentista 4 <input type="checkbox"/> Outro _____ 5 <input type="checkbox"/> Não informado
Qualificação do autor (primeiro autor, se mais de um)	1 <input type="checkbox"/> Pós-doutorado 2 <input type="checkbox"/> Doutorado 3 <input type="checkbox"/> Mestrado 4 <input type="checkbox"/> Especialista 5 <input type="checkbox"/> Graduado 6 <input type="checkbox"/> Acadêmico 7 <input type="checkbox"/> Não informado

2-Identificação da pesquisa

País onde foi desenvolvido o estudo	
Objetivo(s) do estudo	
Objetivo da Intervenção	1 <input type="checkbox"/> Prevenção 2 <input type="checkbox"/> Tratamento 3 <input type="checkbox"/> Prevenção/Tratamento
Desenho da pesquisa	1 <input type="checkbox"/> randomizado controlado 2 <input type="checkbox"/> não randomizado controlado
Amostra	Agravo principal/Procedimento terapêutico: 1 <input type="checkbox"/> câncer cabeça e pescoço 2 <input type="checkbox"/> Neoplasia Hematológica 3 <input type="checkbox"/> Transplante de medula 4 <input type="checkbox"/> Outro
	Causa da mucosite: 1 <input type="checkbox"/> QT 2 <input type="checkbox"/> RT 3 <input type="checkbox"/> QT/RT
	Seleção: 1 <input type="checkbox"/> Randômica 2 <input type="checkbox"/> Conveniência
	Cálculo amostral: 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não
	Critérios de inclusão: 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 3 <input type="checkbox"/> Não informado
	Critérios de exclusão: 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 3 <input type="checkbox"/> Não informado
	Tamanho (n): <input type="checkbox"/> Inicial: _____ <input type="checkbox"/> Final: _____
	Grupo controle: 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 3 <input type="checkbox"/> Não informado
	Nº de Grupos: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 Outro: _____
	Amostra por grupo: 1 _____ 2 _____ 3 _____
	Características: 1 <input type="checkbox"/> adultos 2 <input type="checkbox"/> Criança 3 <input type="checkbox"/> Mista
Classificação prévia da mucosite: 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 3 <input type="checkbox"/> Não informado	

	Escala utilizada de classificação: 1 <input type="checkbox"/> WHO/OMS 2 <input type="checkbox"/> NCI 3 <input type="checkbox"/> Outra _____ Grau: _____		
Intervenção	1- _____ 2- _____ 3- _____	Controle	1- _____ 2- _____ 3- _____
Análise	Tratamento estatístico: 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 3 <input type="checkbox"/> Não informação Nível de significância: _____		
Tempo de acompanhamento do paciente / desfecho			
Estudo de Prevenção	Mucosite 1 <input type="checkbox"/> ocorreu 2 <input type="checkbox"/> ocorreu de forma branda 3 <input type="checkbox"/> não ocorreu 4 <input type="checkbox"/> não informado		
Estudo de Tratamento	Mucosite 1 <input type="checkbox"/> melhora completa 2 <input type="checkbox"/> melhora parcial 3 <input type="checkbox"/> piora 4 <input type="checkbox"/> sem alteração 5 <input type="checkbox"/> não informado		
Avaliação do desfecho Classificação da mucosite ao término do estudo	Escala utilizada: 1 <input type="checkbox"/> WHO/OMS 2 <input type="checkbox"/> NCI 3 <input type="checkbox"/> Outra _____ Grau: _____		
Descrição dos resultados			
Recomendações			
Implicações para a prática			

3- Avaliação do rigor metodológico

Clareza na identificação da trajetória metodológica	Método: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	Sujeitos participantes: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	Cálculo amostral: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	Critérios de inclusão: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	Critérios de exclusão: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	Intervenção: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
	Resultados: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Identificação de limitações ou vieses	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Descrever quando presente:
Nível de evidência	<input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III