

## Tratamento da mucosite em pacientes submetidos a transplante de medula óssea: uma revisão sistemática\*

*Treatment of mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation: a systematic review*

*Tratamiento de la mucositis en pacientes sometidos a transplante de médula ósea: una revisión sistemática*

Patrícia Ferreira<sup>1</sup>, Mônica Antar Gamba<sup>2</sup>, Humberto Saconato<sup>3</sup>, Maria Gaby Rivero de Gutiérrez<sup>4</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar as medidas terapêuticas para redução da gravidade da mucosite oral em pacientes adultos submetidos ao Transplante de Medula Óssea (TMO). **Métodos:** Revisão sistemática nas bases de dados: LILACS, MEDLINE, CINAHL, EMBASE; CENTRAL (Cochrane Central) e DARE (*Database of abstracts of reviews of effects*), no período de 1972 a julho de 2010, utilizando os descritores *mucositis*, *stomatitis* e *bone-marrow-transplantation*. **Resultados:** Identificaram-se 3.839 resumos, dos quais 22 foram incluídos na revisão sistemática que descreveram 14 intervenções tópicas e sistêmicas, dentre as quais oito com significância estatística para a redução dessa complicação. As terapias tópicas foram a crioterapia, clorexidina, glutamina, laser e Traumeel® e as sistêmicas, amifostina, Granulokine® e palifermin. **Conclusão:** A heterogeneidade dos resultados dessas intervenções e a falta de melhor elucidação para a prática assistencial indicam a necessidade de pesquisas mais precisas para identificar a efetividade de terapias tópicas para a reparação celular das mucosas. **Descritores:** Mucosite/terapia; Estomatite; Transplante de medula óssea; Cuidados de enfermagem

### ABSTRACT

**Objective:** To identify therapeutic measures to reduce the severity of oral mucositis in adult patients undergoing bone marrow transplantation (BMT). **Methods:** A systematic review using the following databases: LILACS, MEDLINE, CINAHL, EMBASE, CENTRAL (Cochrane Central) and DARE (*Database of abstracts of reviews of effects*), for the period between 1972 to July 2010, using the key words *mucositis*, *stomatitis* and *bone marrow transplantation*. **Results:** We identified 3,839 abstracts, 22 of which were included in the systematic review; these articles identified 14 topical and systemic interventions, among which eight showed statistical significance for the reduction of this complication. The topical therapies were: cryotherapy, chlorhexidine, glutamine, laser and Traumeel®. The systemic therapies were: amifostine, Granulokine®, and palifermin. **Conclusion:** The heterogeneity of the results of these interventions and the lack of better elucidation for healthcare practice indicate the need for more accurate research to identify the effectiveness of topical therapies for repair of mucosal cells. **Keywords:** Mucositis/therapy; Stomatitis; Bone marrow grafted; Nursing care

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar las medidas terapéuticas para la reducción de la gravedad de la mucositis oral en pacientes adultos sometidos a Transplante de Médula Ósea (TMO). **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática en las bases de datos: LILACS, MEDLINE, CINAHL, EMBASE; CENTRAL (Cochrane Central) y DARE (*Database of abstracts of reviews of effects*), en el período de 1972 a julio del 2010, utilizando los descriptores *mucositis*, *stomatitis* y *bone-marrow-transplantation*. **Resultados:** Se identificaron 3.839 resúmenes, y de éstos 22 fueron incluídos en la revisión sistemática que describieron 14 intervenciones tópicas y sistémicas, de las cuales ocho con significancia estadística para la reducción de esa complicación. Las terapias tópicas fueron la crioterapia, clorexidina, glutamina, laser y Traumeel® y las sistémicas, amifostina, Granulokine® y palifermin. **Conclusión:** La heterogeneidad de los resultados de esas intervenciones y la falta de mayor claridad para la práctica asistencial indican la necesidad de investigaciones más precisas para identificar la efectividad de terapias tópicas tendientes a la reparación celular de las mucosas. **Descritores:** Mucositis/terapia ; Estomatitis; Trasplante de médula óssea; Cuidado de enfermería

\* Parte integrante da Dissertação de Mestrado defendida em 2007, no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP.

<sup>1</sup> Mestre em Ciências. Programa de Pós-graduação em Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Professora Adjunto da Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Professor Adjunto da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – Natal (RN), Brasil.

<sup>4</sup> Professora Associada da Escola Paulista de Enfermagem da Universidade Federal de São Paulo. São Paulo (SP), Brasil.

Autor Correspondente: Mônica Antar Gamba

Artigo recebido em 14/12/2009 e aprovado em 24/02/2011

R. Napolitano de Barros, 754 - Vila Clementino - São Paulo - SP - Brasil

CEP. 96200-020 E-mail: antar.gamba@unifesp.br

## INTRODUÇÃO

O Transplante de Medula Óssea (TMO) apresenta-se como opção terapêutica na abordagem de pacientes com doenças onco-hematológicas, sendo considerado efetivo para o aumento da sobrevivência desses pacientes.

Conforme a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos, no Brasil, no período de janeiro a setembro de 2010, foram realizados 1.129 transplantes, sendo 648 autólogos e 481 alogênicos<sup>(1)</sup>.

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<sup>(2)</sup>.

A mucosite oral é uma inflamação da mucosa que se manifesta por alteração na cor, atrofia, ulceração, edema e mudança na perfusão local. Os primeiros sinais de envolvimento da mucosa aparecem durante o condicionamento quimioterápico e/ou radioterápico, intensificando-se nas primeiras duas semanas após o transplante<sup>(3)</sup>.

A despeito da morbidade e repercussão da mucosite oral na qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento e controle das doenças onco-hematológicas, não existem provas efetivas de agentes profiláticos para essa afecção, bem como para seu tratamento<sup>(4)</sup>. 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. Desta forma, identificar as medidas de intervenção para diminuição da gravidade da mucosite constitui o objeto desta investigação.

Diante do exposto, este estudo objetivou responder às perguntas descritas a seguir:

- Quais as medidas recomendadas para a prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes adultos submetidos ao TMO?
- Qual a efetividade das intervenções identificadas na redução da gravidade da mucosite oral em pacientes adultos submetidos ao TMO?

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura (RSL) realizada por meio da análise retrospectiva de estudos primários que focalizaram o tratamento da mucosite oral. Os procedimentos metodológicos foram baseados nas recomendações da *Cochrane Collaboration*<sup>(5)</sup>,

caracterizada pela análise criteriosa dos estudos selecionados, conforme o nível de evidência e relevância na área; síntese e interpretação dos dados. A estratégia de busca para a identificação dos artigos consistiu na seleção inicial de estudos disponíveis nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), EMBASE; CENTRAL (*Cochrane Central register of controlled trials*) e DARE (*Database of abstracts of reviews of effects*) contidos na Biblioteca Cochrane. Nesta fase, foram selecionados além dos estudos primários, revisões narrativas e diretrizes clínicas de modo a sintetizar a literatura relacionada ao tema. Também se utilizou a busca inversa, que é um método de seleção de documentos primários recuperados na busca anterior. Após esta primeira etapa de identificação dos estudos existentes, foram selecionados os estudos primários para serem submetidos à avaliação de sua qualidade.

Os descritores utilizados foram *Mucositis, Mucositis AND Bone Marrow Transplantation, Stomatitis AND Bone Marrow Transplantation*. A busca foi iniciada em 2004 e atualizada até julho de 2010, abrangendo o período de 1972 a 2010, sem restrição de idioma.

Os critérios de inclusão dos artigos foram: ensaios clínicos randômicos controlados (ECR), duplo-cegos, uni-cegos ou sem métodos de cegamento que testaram tratamentos para verificar a eficácia e segurança na prevenção e no controle da gravidade da mucosite oral. A população de estudo foi composta por pacientes adultos submetidos ao TMO, com idade igual ou superior a 18 anos.

Os critérios de exclusão foram: estudos que, além de abordar a avaliação, prevenção e tratamento da mucosite e estomatite, incluíam o tratamento da candidíase em pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia, não associados ao TMO e estudos cuja população era composta exclusivamente por crianças ou adolescentes. Para efeitos de análise desta RSL, foram incluídos somente os ECR.

### Método de análise

A análise dos estudos foi realizada por três especialistas da área que, de forma independente, verificaram a concordância na pré-seleção dos artigos e, quando houve discordância, procedeu-se à leitura conjunta, na íntegra, para a seleção final. Os artigos primários pré-selecionados foram submetidos à sequência de análise, utilizando os critérios de Hadorn et al.<sup>(6)</sup>, referentes à qualidade dos estudos controlados e foram excluídos os que apresentaram falhas metodológicas. Para a extração de dados dos artigos incluídos na RSL, utilizou-se um instrumento contendo os seguintes itens: data de publicação, autores, título do estudo, país de publicação,

tipo de publicação (periódico, livro, dissertação, tese e outros), tipo de estudo, objetivo, contexto (experimental, hospitalar e ambulatorial), população/amostra (experimental e controle), descrição do método de randomização, cegamento, características da população (faixa etária, sexo, raça, escolaridade, doenças e tipo de condicionamento), categoria do profissional envolvido no cuidado, critérios de inclusão dos pacientes, intervenção realizada, tanto no grupo experimental como no grupo controle, avaliação e mensuração do desfecho, testes estatísticos usados, escalas empregadas para avaliação da intervenção, achados da pesquisa e nível de evidência.

## RESULTADOS

Foram identificados 3.839 resumos, com o unitermo *mucositis*. Destes, excluíram-se 2.827 por não analisarem o tratamento dessa afecção exclusivamente em pacientes submetidos ao TMO. Dos 1.012 resumos relacionando *Mucositis AND Bone Marrow Transplantation, Stomatitis AND Bone Marrow Transplantation*, foram selecionados 188 por tratar-se de estudos clínicos randômicos (ECR). Após a leitura desses artigos foram excluídos 166 por incluírem crianças em sua população ou porque o desfecho principal não era a redução da gravidade da mucosite. Restaram, portanto, 22 ECRC, relacionados apenas ao tratamento dessa afecção nos pacientes adultos submetidos ao TMO.

A síntese dos 22 estudos identificados quanto à autoria, país de origem, população de estudo, tipo e tempo de tratamento, resultados obtidos e a utilização da escala para a avaliação do desfecho pode ser observada nos dados do Quadro 1.

A seguir, descrevemos as medidas terapêuticas que mostraram eficácia na redução da intensidade da mucosite oral.

A Amifostina é um citoprotetor antioxidante seletivo de amplo espectro. Quando comparado com o grupo que não recebeu nenhum tratamento prévio, essa droga revelou efeito protetor, pois reduziu o grau médio de mucosite oral (Grau 1 *versus* 2  $p=0,01$ ) e a frequência de gravidade da mucosite (WHO grau 3 ou 4; respectivamente, 12% vs 33%  $p=0,02$ )<sup>(7)</sup>.

O Caphosol® (fosfato de cálcio) é uma solução de saliva artificial indicada para lubrificar a mucosa. Comparado com o grupo controle não revelou diferença estatisticamente significativa para diminuição da gravidade da mucosite<sup>(8)</sup>.

Com a utilização do gelo, a Crioterapia, tem sido amplamente divulgada nos cuidados com a mucosite oral em pacientes oncológicos. Nesta revisão, identificou-se um estudo com 80 pacientes, que analisou o uso tópico da crioterapia, comparado com a utilização da solução fisiológica em temperatura ambiente. Os

resultados comprovaram seu efeito protetor e terapêutico, com diminuição da gravidade da mucosite (Grau 3-4) de 14% para 74%,  $p=0,0005$ <sup>(9)</sup>.

O digluconato de clorexidina é um importante antisséptico para aplicação na pele e mucosas, pela a sua baixa toxicidade, é utilizado também em forma de bochecho com atividade antimicrobiana. Esta terapêutica apresentou efeito protetor, quando comparada ao placebo<sup>(10-11)</sup>.

A Glutamina (l-glutamina ou L- alanil-L- glutamina) é utilizada em altas doses por células de divisão rápida, incluindo leucócitos, para fornecer energia e favorecer a biossíntese de nucleotídeos<sup>11</sup>. Não foi observada diferença estatisticamente relevante na redução da mucosite oral<sup>(12-14)</sup>.

O Granulokine® (Filgrastina G-CSF) é um fator estimulante de colônias de granulócitos humanos que atua sobre a medula óssea para aumentar a produção e mobilização de neutrófilos, não revelou efeito estatisticamente significativo na redução da gravidade da mucosite<sup>(15-18)</sup>.

O estudo que comparou o regime de higiene oral intensiva (HOI) com higiene oral limitada (HOL) não apresentou diferença estatisticamente significativa<sup>(19)</sup>. Cabe destacar que a HOI compreendia o exame completo da cavidade oral para detecção e tratamento das cáries, lesões periodontais, tratamento de doenças periapicais, mau posicionamento dental, avaliação e adequação de próteses e a HOL excluía o tratamento preventivo e as escovações dos dentes e da gengiva. Ambos os grupos, realizaram bochecho com clorexidina.

Histamina é aplicada topicamente, como um gel atenua o dano tissular por diminuir a geração de espécies reativas a oxigênio pela ligação aos receptores H2, e a produção de citocinas pro-inflamatórias dos fagócitos. Na análise realizada, não houve diferença significativa na redução da gravidade da mucosite<sup>(20)</sup>.

O Misoprostol (Prostaglandina E1 - Cytotec®) é uma droga que reduz o risco de ulceração induzida por drogas anti-inflamatórias não esteróides<sup>(21)</sup>. Em relação ao uso do Misoprostol, análogo sintético da prostaglandina E1, um dos estudos testou esse medicamento comparado ao placebo, ambos em tabletes, para pacientes com o condicionamento de Ciclofosfamida e Irradiação de corpo total (TBI)<sup>(21)</sup>. Outro estudo utilizou Misoprostol em tabletes, comparando-o ao grupo placebo concomitante ao regime de condicionamento com etoposide, carboplatina, ifosfamida e mesna<sup>(22)</sup>. Nesta revisão, nos dois estudos analisados não foi observada diferença estatisticamente significativa<sup>(21-22)</sup>.

O Laser de Helium –Neon (He- Ne) 60mW. É uma terapêutica tópica atual que foi avaliada por um estudo que comparou sua ação em parte da mucosa, analisando com a área contralateral, em que se observou a redução

**Quadro 1** - Síntese dos estudos selecionados sobre tratamento da mucosite em pacientes submetidos ao Transplante de Medula Óssea

Terapia	Autor	Método	Pacientes (n)	Intervenções	Variáveis	Resultados	Escala de avaliação
Amifostine	Spencer A, Horvath N, Gibson J, Prince HM, Hermann R, Bashford J, et al. <sup>(7)</sup>	ECRC, Multicêntrico, Hospitalar. Seguimento: 18 meses	90 GE= 43 GC= 47	Amifostine 910mg/m <sup>2</sup> antes do condicionamento do TMO (GE) vs sem amifostine antes do TMO (GC)	Ocorrência e gravidade da mucosite, uso de analgésico e de NPT	Redução do grau de mucosite oral, GE 1 vs GC 2 (p=0,01) e de graus 3 e 4 GE 12% vs GC 33% (p=0,02)	WHO e EORTC
Caphosol	Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O Loughlin KT, Johansen E, Miller KB. <sup>(8)</sup>	ECRC Duplo-cego	95 GE= 50 GC=45	Bochecho com Caphosol (Fosfato de cálcio - GE) vs solução de flúor (GC)	Gravidade da mucosite	Dias de mucosite (p=0,001) Duração da dor (p=0,0001) Dias de morfina (p=0,0001)	NIDCR
Crioterapia	Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, et al. <sup>(9)</sup>	ECRC duplo-cego	40 GE= 20 GC=20	Crioterapia (GE) antes e após a infusão de melphalano comparada com bochecho de solução salina (GC) em temperatura ambiente	Gravidade da mucosite, uso de narcóticos, dias de NPT, hospitalização e perda de peso	Redução da gravidade da mucosite comparada à solução salina em temperatura ambiente (p=0,0005)	NCI grading system
Clorexidina	Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. <sup>(10)</sup>	ECRC, duplo-cego	51 GE= 24 GC= 27	Bochecho com clorexidina (GE) VS sem clorexidina (GC), ambos por 60 dias	Gravidade da mucosite e colonização por streptococci e candida	Redução da gravidade da mucosite até o 7º dia: p<0,05 Resolução da mucosite até o 25º pós TMO: p<0,05 Redução da colonização por streptococci p<0,001	Index modificado de Lindquist e Tanner
	Weisdorf DJ, Bostrom B, Raether D, Mattingly M, Walker P, Pihlstrom B, et al. <sup>(11)</sup>	ECRC, duplo-cego	100 GE= 50 GC= 50	Bochecho por 30s, três vezes ao dia, do D-8 ao D+35	Redução da placa dental	Redução da placa dental (p=0,06)	Index modificado de Lindquist e Tanner
Glutamina	Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. <sup>(12)</sup>	ECRC, duplo-cego	193 GE= 98 GC= 95	Glutamina (GE) vs placebo (GC).	Gravidade da mucosite orofaríngea, dor oral, uso de opáceo, de NPT e dias de hospitalização	Redução da mucosite oral em TMO autólogo (p=0,05)	Não citada
	Blijlevens NM, Donnelly JP, Naber AH, Schattenberg AV, DePauw BE. <sup>(13)</sup>	ECRC, duplo-cego	32 pacientes com câncer hematológico (GE). Não há menção ao número de pacientes do GC	Suplemento de glutamina na NPT (GE) vs somente NPT (GC)	Dias de transplante, integridade da mucosa oral, concentração de CRP	Melhora da integridade da mucosa Redução da concentração de Proteína C Reativa (CPR) D+21 de TMO para os pacientes do GE (p=0,003)	WHO e DMS
	Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, et al. <sup>(14)</sup>	ECRC, duplo-cego	58 GE= 29 GC= 29	Administração oral de glutamina (GE) vs administração de placebo (GC)	Uso de NPT, gravidade da mucosite e diarreia	Não houve diferença significativa na redução da gravidade da mucosite entre os grupos	Stanford University Hospital BMT toxicity scale.

continua...

... continuação

Terapia	Autor	Método	Pacientes (n)	Intervenções	Variáveis	Resultados	Escala de avaliação
GM-CSF	Nemunaitis J, Rosenfeld CS, Ash R, Freedman MH, Deeg HJ, Appelbaum F, et al. <sup>(15)</sup>	ECRC, duplo-cego	109 GE= 53 GC= 53	GE (G-CSF) administrado por via intravenosa durante 4 horas vs placebo Infusão do D0 até o D+20	Contagem de neutrófilos, infecção oral, duração da hospitalização	O tempo de neutropenia absoluta foi menor no GE (p=0,0001) Redução da incidência dos graus III-IV de mucosite (p=0,005) e da infecção (p=0,001)	Não citada
	Van der Lelie H, Thomas BL, Van Oers RH, Ek-Post M, Sjamsoedin SA, Van Dijk-Overtom ML, et al. <sup>(16)</sup>	ECRC, duplo-cego	36 GE= 18 GC= 18	GE: 300 mg GM-CSF em 2% methylcellulose gel GC: methylcellulose gel Ambos aplicados diariamente na cavidade oral	Gravidade da mucosite e dor. Desfechos secundários: necessidade de NPT, e morfina, incidência de febre e infecções, duração da neutropenia e hospitalização	Não houve redução significativamente da gravidade da mucosite na comparação dos dois grupos.	WHO
	Valárcel D, Sanz MA Jr, Sureda A, Sala M, Muñoz L, Subirá M, et al. <sup>(17)</sup>	ECRC, duplo-cego	41 GE= 18 GC= 23	Bochecho com GM-CSF (GE) vs solução salina (GC)	Gravidade da mucosite	Não houve diferença significativa entre os grupos	Não citada
	Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, Monti M, Vertogen B, Leoni M, et al. <sup>(18)</sup>	ECRC, duplo-cego	36 GE= 18 GC= 18	GM-CSF vs placebo realizando bochecho uma vez ao dia.	Gravidade da mucosite	Não houve redução significativamente da gravidade da mucosite na comparação dos dois grupos	NCI-CTC
Higiene oral	Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. <sup>(19)</sup>	ECRC	150 GE= 75 GC= 75	Higiene oral limitada comparada com higiene oral intensiva	Risco e duração de mucosite	Não houve redução significativa da gravidade na comparação dos dois grupos	NCI-CTC
Histamina	Elad S, Ackersstein A, Bitan M, Shapira MY, Resnick I, Gesundheit B, ET al. <sup>(20)</sup>	ECRC, duplo-cego	44 GE= 21 GC= 23	Histamina	Duração da mucosite, número de dias de internação	Não apresentou redução significativa da duração da mucosite p=0.06.	NCI e OMAS score
Misoprostol	Dueñas-Gonzales A, Sobrevilla-Calvo P, Frias-Mendivil M, Gallardo-Rincon D, Lara-Medina F, Aguilar-Ponce L, et al. <sup>(21)</sup>	ECRC, duplo-cego	16 GE= 9 GC= 7	Misoprostol vs placebo	Gravidade e duração da mucosite, diarreia e dias de internação	A incidência e gravidade da mucosite foram significativamente altas em pacientes que receberam misoprostol	WHO
	Labar B, Mrcic M, Pavletic Z, Bogdanic V, Nemet D, Aurer I, et al. <sup>(22)</sup>	ECRC, duplo-cego	60 GE= 31 GC= 29	Misoprostol vs placebo	Incidência e gravidade da mucosite	Não houve diferença estatisticamente significativa	WHO
Laserterapia	Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. <sup>(23)</sup>	ECRC, duplo-cego	22 de TMO autólogo GE: tratamento em um dos lados da mucosa oral GC: lado contralateral da mucosa, que não recebeu tratamento	Laserterapia com helium-neon, diariamente, durante 5 dias consecutivos, com início no D-2 ou D-1, e avaliação nos dias +3, +6, +9, +12, +15, +18 e +21.	Incidência e gravidade da mucosite e intensidade da dor	20 dos 22 pacientes completaram o estudo. Diminuição da gravidade da mucosite oral, mas não da incidência.	Oral Mucositis Index Scale (OMI-A e OMI-B), ECOG e a Visual Analogue scale (VAS) para a intensidade da dor

continua...

... continuação

Terapia	Autor	Método	Pacientes (n)	Intervenções	Variáveis	Resultados	Escala de avaliação
Laserterapia	Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, Franquin JC. <sup>(24)</sup>	ECRC, duplo-cego	30 GE = Laserterapia com heliú-neon (He-Ne) GC = aplicação de luz, sem menção do número de pacientes	GE: Laserterapia com heliú-neon (He-Ne) aplicações diárias do D-5 até o D-1, em cinco sítios anatómicos diferentes. GC: aplicação de luz.	Incidência e gravidade da mucosite, dor oral, uso de morfina, xerostomia e necessidade de NPT	A aplicação de laser reduziu a gravidade da mucosite (p=0.03)	<i>Index de mucositis</i> (DMI) e <i>cumulative oral mucositis score</i> (COMS)
Palifermin	Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. <sup>(25)</sup>	ECRC fase III, duplo-cego, com duração de 19 meses	212 GE = 106 GC = 106	GE: palifermin (60mg/kg do peso corporal/dia) vs placebo intravenoso (GC)	Incidência e gravidade da mucosite, xerostomia, uso de opióides e de NPT	A incidência de graus 3-4 no GE foi de 63%, e 98% no GC (p=0,001)	WHO, RTOG, WCCNR
Povidine	Vokurka S, Bystřická E, Koza V, Scudlová J, Pavlicová V, Valentová D, et al. <sup>(26)</sup>	ECRC duplo-cego	132 GE = 67 GC = 65	Bochecho com povidine (GE) – iodo 1:100 vs solução fisiológica (GC) preparados pela manhã	Gravidade da mucosite	Não houve diferença significativa entre os dois grupos	WHO
Sucralfate	Castagna L, Benhamou E, Pedraza E, Luboinski M, Forni M, Brandes I, et al. <sup>(27)</sup>	ECRC duplo-cego, estratificado em quatro grupos, segundo o regime de condicionamento, baseado na probabilidade de desenvolver mucosite induzida por Radiação (RT)	105 GE = 53 GC = 52	Bochecho de uma dose (2g) de sucralfate vs placebo. Orientação para ingerir uma dose (2g) de sucralfate ou placebo a cada 3 horas, realizando no máximo sete bochechos em 24 horas	Incidência e gravidade da mucosite, diarreia	Incidência da mucosite similar em ambos os grupos, mas a proporção de pacientes com graus 3-4 foi maior no grupo placebo	OMAS
Traumeel S®	Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, Stein J, Ben-Zvi N, Freedman LS, Branski D. <sup>(28)</sup>	ECRC, duplo-cego	30 GE = 15 GC = 15	Placebo (GC) vs TRAU MEEL S® (GE), 5 vezes ao dia por 14 dias no mínimo	Gravidade da mucosite	Redução significativa da gravidade e/ou duração da mucosite comparada ao placebo (p<0.01)	Não citada

da gravidade da mucosite nos 6º e 9º dias após o transplante<sup>(23)</sup>. O outro estudo também apontou efeitos benéficos desta terapêutica, porém a metodologia não adotou a comparação com um grupo controle<sup>(24)</sup>.

O Palifermin é um fator de crescimento recombinante de queratinócitos, este estudo<sup>(25)</sup> revelou a redução na incidência dos graus III e IV, com a alteração concomitante da incidência de neutropenia febril, infecções e utilização de nutrição parenteral. Sugere redução significativa do grau IV, porém apresentou dados insuficientes referentes ao intervalo de confiança e risco relativo, necessários à análise de sua significância.

O Povidine é um antisséptico, no estudo analisado, quando comparado a uma solução salina, não apresentou diferença estatisticamente significativa e revelou riscos na sua utilização significativa<sup>(26)</sup>.

O Sucralfato (octossulfato de sacarose, hidróxido de polialumínio) é muito utilizado no tratamento de

doenças ulcerativas gástricas e duodenais. Não apresentou diferença estatisticamente significativa para redução da mucosite oral, somente para redução da diarreia p=0,005<sup>(27)</sup>.

O Traumeel® é um composto de extratos de plantas e sais minerais: *Arnica Montana*, *Calendula officinalis*, *Achillea millefolium*, *Matricaria chamomilla*, *Symphytum officinale*, *Atropa belladonna*, *Aconitum napellus*, *Bellis perennis*, *Hypericum perforatum*, *Chinacea angustifolia*, *Echinacea purpúrea*, *Hamamelis virginica*, *Mercurius solubis* e *Herba sulfuris*. Na comparação com placebo, em uma amostra de 15 pacientes, os investigadores observaram um discreto efeito protetor dessa substância<sup>(28)</sup>.

## DISCUSSÃO

Na revisão da temática sobre a importância da avaliação rigorosa da cavidade oral, como ferramenta fundamental para identificação precoce das alterações

na integridade da mucosa, identificaram-se citações, entre as quais os desfechos mais destacados foram a avaliação das condições das práticas de higienização da cavidade oral, do estado nutricional e do autocuidado oral<sup>(29-31)</sup>. A necessidade de avaliação e controle da dor presente em pacientes com mucosite severa, também foi apontada, abordando sobretudo a melhoria da qualidade de vida de seus portadores<sup>(30)</sup>. Embora os estudos mencionados anteriormente ressaltem a importância da higiene oral e a educação do paciente para redução da incidência e gravidade da mucosite, não descrevem o protocolo dessas intervenções.

No que concerne aos cuidados orais, não foi encontrado nenhum estudo que descreva pormenorizadamente uma intervenção específica para os pacientes submetidos ao TMO. Tal lacuna tem uma repercussão importante para a prática clínica, tendo em vista que o estado de imunossupressão destes pacientes, associado a realização inadequada da higiene oral e a presença de doenças periodontais, torna-os susceptíveis a infecções sistêmicas, causadas por micro-organismos exógenos ou da própria flora residente, como o *Staphylococcus*<sup>(32)</sup>.

Os dados primários desta investigação permitiram apontar uma importante terapêutica tópica para a redução da gravidade da mucosite, a crioterapia, opção terapêutica de baixo custo que não oferece riscos, com alta eficácia e fácil aplicabilidade clínica. Provavelmente, por seu efeito vasoconstritor, proporciona diminuição da concentração de drogas citotóxicas nas glândulas salivares e causa menor dano celular na mucosa do trato gastrointestinal. Esse resultado também foi encontrado em pacientes com câncer de cólon submetidos à quimioterapia com Fluouracil<sup>(33)</sup>.

Os achados desta investigação evidenciam uma lacuna na sistematização dos cuidados aos pacientes submetidos ao TMO com diagnóstico de mucosite oral. Os protocolos e algoritmos identificados apresentam condutas genéricas, que permitem desenvolver acuidade na avaliação, porém, com baixa especificidade técnica. No entanto, cabe destacar que algoritmos internacionais

para o manejo da mucosite em pacientes em tratamento antineoplásico foram propostos por pesquisadores do *Cochrane Collaboration*<sup>(34)</sup>, *National Comprehensive Cancer Network- NCCN*<sup>(35)</sup>, *European Oncology Nursing Society- EONS*<sup>(36)</sup> e da *Oncology Nursing Society – ONS*<sup>(37)</sup>, com base na opinião de especialistas e estudos com análise de evidência e grau de recomendação.

Comparando os tratamentos propostos nessas recomendações com os resultados desta investigação, pode-se constatar que alguns dos tratamentos que se mostraram eficazes, como por exemplo, o Traumeel S<sup>®</sup> não foram mencionados nas diretrizes da NCCN, EONS e ONS. Tais algoritmos destacam a necessidade da atenção multiprofissional para prevenir ou reduzir a gravidade da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia, bem como a educação dos pacientes, familiares e equipe de saúde para o manejo dessa afecção.

## CONCLUSÃO

Nesta revisão, foram identificados 22 estudos que descrevem 14 intervenções tópicas e sistêmicas para tratamento da mucosite oral, dentre as quais, oito delas apresentaram significância estatística na redução da gravidade dessa complicação. Destas, as terapias tópicas foram a crioterapia, clorexidine, glutamina, laser e Traumell S<sup>®</sup>; e as sistêmicas, amifostine, granulokine e o palifermin.

Alguns resultados apontam favoravelmente para terapias tópicas, que não demandam alta tecnologia, que atuam nos cofatores desencadeantes da ulceração, são de fácil aplicação na prática clínica e poderão contribuir para a melhoria da qualidade de vida de pacientes com este agravo.

No entanto, tendo em vista a heterogeneidade dos resultados das intervenções analisadas, assim como a falta de melhor elucidação para a prática assistencial, considera-se necessário o desenvolvimento de pesquisas com rigor metodológico para identificar a efetividade de terapias tópicas para a reparação celular das mucosas, sobretudo no âmbito da competência profissional da enfermeira.

## REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos [Internet]. Disponível em: <<http://www.abto.org.br>>. [citado 2011 Jan 21].
2. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(5):680-6; discussion 686, 691-2, 695.
3. McGuire DB, Rubenstein EB, Peterson DE. Evidence-based guidelines for managing mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004;20(1):59-66. Review.
4. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004;2(1):21-32; discussion 35-6.
5. Review. *Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. [cited 2011 Feb 6]. Available from: <http://www.cochrane-handbook.org/>
6. Hadorn DC, Baker D, Hodges JS, Hicks N. Rating the quality of evidence for clinical practice guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(7):749-54.
7. Spencer A, Horvath N, Gibson J, Prince HM, Herrmann R, Bashford J, Joske D, Grigg A, McKendrick J, Prosser I, Lowenthal R, Deveridge S, Taylor K; Australasian Leukemia and Lymphoma Group. Prospective randomised trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;35(10):971-7.
8. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O'Loughlin KT, Johansen E, Miller KB. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(8):705-12.
9. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, et al. A prospective, randomized study of

- criotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(11):1031-5.
10. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant.* 1988;3(5):483-93.
  11. Weisdorf DJ, Bostrom B, Raether D, Mattingly M, Walker P, Pihlstrom B, et al. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transplant.* 1989;4(1):89-95.
  12. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(4):339-44.
  13. Blijlevens NM, Donnelly JP, Naber AH, Schattenberg AV, DePauw BE. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients. *Support Care Cancer.* 2005;13(10):790-6.
  14. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, Shizuru JA, Johnston LJ, Hu WW, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24(2):61-6.
  15. Nemunaitis J, Rosenfeld CS, Ash R, Freedman MH, Deeg HJ, Appelbaum F, et al. Phase III randomized, double-blind placebo-controlled trial of rhGM-CSF following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15(6):949-54.
  16. Van der Lelie H, Thomas BL, Van Oers RH, Ek-Post M, Sjamsoedin SA, Van Dijk-Overtom ML, et al. Effect of locally applied GM-CSF on oral mucositis after stem cell transplantation: a prospective placebo-controlled double-blind study. *Ann Hematol.* 2001;80(3):150-4.
  17. Valcárcel D, Sanz MA Jr, Sureda A, Sala M, Muñoz L, Subirá M, et al. Mouth-washings with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) do not improve grade III-IV oropharyngeal mucositis (OM) in patients with hematological malignancies undergoing stem cell transplantation. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(9):783-7.
  18. Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, Monti M, Vertogen B, Leoni M, et al. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol.* 2003;14(4):559-63.
  19. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994;30B(2):93-7.
  20. Elad S, Ackerstein A, Bitan M, Shapira MY, Resnick I, Gesundheit B, et al. A prospective, double-blind phase II study evaluating the safety and efficacy of a topical histamine gel for the prophylaxis of oral mucositis in patients post hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(8):757-62.
  21. Dueñas-Gonzales A, Sobrevilla-Calvo P, Frias-Mendivil M, Gallardo-Rincon D, Lara-Medina F, Aguilar-Ponce L, et al. Misoprostol prophylaxis for high-dose chemotherapy-induced mucositis: a randomized double-blind study. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17(5):809-12.
  22. Labar B, Mrsic M, Pavletic Z, Bogdanic V, Nemet D, Aurer I, et al. Prostaglandin E2 for prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1993;11(5):379-82.
  23. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer.* 1995;76(12):2550-6.
  24. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, Franquin JC. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38(4):667-703.
  25. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2590-8.
  26. Vokurka S, Bystrická E, Koza V, Scudlová J, Pavlicová V, Valentová D, et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT—results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer.* 2005;13(7):554-8.
  27. Castagna L, Benhamou E, Pedraza E, Luboinski M, Forni M, Brandes I, et al. Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: a double blind randomised controlled trial of sucalfate. *Ann Oncol.* 2001;12(7):953-5.
  28. Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, Stein J, Ben-Zvi N, Freedman LS, Branski D. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer.* 2001;92(3):684-90.
  29. Aisa Y, Mori T, Kudo M, Yashima T, Kondo S, Yokoyama A, et al. Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer.* 2005;13(4):266-9.
  30. Harris DJ, Knobf MT. Assessing and managing chemotherapy-induced mucositis pain. *Clin J Oncol Nurs.* 2004;8(6):622-8.
  31. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer.* 2001;37(16):2056-63.
  32. Smith AJ, Jackson MS, Bagg J. The ecology of *Staphylococcus* species in the oral cavity. *J Med Microbiol.* 2001;50(11):940-6. Review.
  33. Nikolettis S, Hyde S, Shaw T, Myers H, Kristjanson LJ. Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. *J Clin Nurs.* 2005;14(6):750-3.
  34. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;4(8):CD001973. Review.
  35. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, et al. NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6 Suppl 1:S1-21; quiz S22-4.
  36. European Oncology Nursing Society. Clinical Practice Guidelines in Cancer Treatment: Oral Mucositis Guideline. Section 4. Oral mucositis guidelines. Guidelines Implementation Toolkit [Internet]. [cited 2011 Feb 6]. Available from: <http://www.cancernurse.eu/documents/EONSClinicalGuidelinesSection4-en.pdf>
  37. Oncology Nursing Society. Guidelines and Standards. Organization-based practice guidelines. [cited 2011 Feb 6]. Available from: <http://onsopcontent.ons.org/toolkits/evidence/clinical/pdf/MucositisGuidelines.pdf>