



ARTIGO

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS MUCOSITES ORAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA
*PREVENTION AND TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS: A SYSTEMATIC REVIEW*SAMILLY SILVA MIRANDA¹; LAÍS RAMOS QUEIROZ²; VALÉRIA SOUZA FREITAS³

1 - Mestre em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana-BA, Brasil

2 - Mestre em Saúde Coletiva, Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana-BA, Brasil

3 - Doutora em Patologia Oral, Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana-BA, Brasil

RESUMO

A proposta deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura, sobre mucosite oral (MO) em pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia para tratamento de tumores na região de cabeça e pescoço, de modo a levantar evidências científicas sobre prevenção e tratamento destas complicações. Os procedimentos metodológicos foram baseados nas recomendações da *Cochrane Collaboration*. Após a realização da busca nas bases de dados, obteve-se 3203 artigos, destes, 22 foram selecionados. Sete reportaram a terapia com Laser, três artigos avaliaram o uso do Mel, dois o uso de Palifermin®, além de estudos sobre o Actovegin® endovenoso, enxaguatórios bucais a base de calêndula, fenilbutirato, clorexidina e cloreto de cetil-piridino. Outros abordaram o uso da radioterapia pela manhã, a crioterapia, o suco de aloe vera, o papel do *Lactobacillus Brevis*, do maleato de irsogladina e do fator de crescimento epidérmico. Os resultados obtidos nesta investigação apontam que a terapia com laser de baixa potência ainda é a mais indicada na prevenção e tratamento da mucosite oral. Entretanto, ainda é necessária a continuidade dos estudos que visam responder à temática, visto que, quanto maior for o esforço nessa área, maiores serão as chances de reduzir o número de indivíduos acometidos pela MO.

Palavras-chave: Mucosite Oral; Radioterapia; Quimioterapia; Neoplasias de Cabeça e Pescoço.

ABSTRACT

The proposal of this study was to perform a systematic review of the literature about oral mucositis (OM) in patients that underwent radiotherapy and chemotherapy for tumors in the head and neck, in order to raise scientific evidence on prevention and treatment of these complications. Methodological procedures were based on Cochrane Collaboration recommendations. After the search on database, 3203 articles were found and 22 were selected. Seven reported laser therapy, three articles evaluated honey use, two articles about Palifermin®, and others about intravenous Actovegin®, calêndula mouthwashes, phenylbutyrate, chlorhexidine and cetyl pyridine chloride. Other articles approached radiotherapy in the morning, cryotherapy, aloe vera juice, the role of *Lactobacillus brevis*, irsogladine maleate, and the epidermal growth factor. Results of this investigation show that low-level laser therapy is still the most suitable for prevention and treatment of oral mucositis. However, it is still necessary to continue studies aimed at responding to the theme, since greater the effort in this area, the greater the chances of reducing the number of individuals affected by OM.

Keywords: Stomatitis; Brachytherapy; Drug Therapy; Head and Neck Neoplasms.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço ocupa a quinta posição na lista das neoplasias mais frequentes, com uma incidência mundial estimada de 780.000 novos casos por ano¹. Corresponde a tumores malignos do trato aerodigestivo superior, incluindo

a cavidade oral, faringe e laringe, sendo que cerca de 40% dos cânceres de cabeça e pescoço ocorrem na cavidade oral, 15% na faringe, 25% na laringe e o restante nos demais sítios remanescentes².

A última estimativa mundial apontou que ocorreriam cerca de 300 mil casos novos e 145 mil óbitos, para o ano



de 2012, por câncer de boca e lábio. Desses, cerca de 80%, ocorreram em países em desenvolvimento. As mais altas taxas de incidência foram observadas em populações da Melanésia, do Centro-Sul Asiático, da Europa Oriental, Central e Ocidental, da África e da América Central. Ainda o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para o ano de 2014, no Brasil, cerca de 11.280 casos novos de câncer da cavidade oral para homens e 4.010 em mulheres. Na região nordeste o câncer bucal é o quarto mais frequente no sexo masculino e o nono entre as mulheres, estimando-se 1.960 e 1.060 casos novos para os gêneros, respectivamente³.

As modalidades de tratamento das neoplasias malignas mais comumente utilizadas são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia⁴⁻⁵. Diferentemente do tratamento cirúrgico, a radioterapia e a quimioterapia não são específicos para o tecido que sofreu transformação maligna e atuam através da inibição do crescimento de células que se dividem rapidamente, interferindo na divisão célula⁶. Em decorrência disso, esses métodos acarretam efeitos colaterais, vários deles na cavidade bucal.

De acordo com a literatura, cerca de 40% dos pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico apresentam complicações orais decorrentes de estomatotoxicidade direta ou indireta. Dentre estas, encontram-se a mucosite, xerostomia e infecções fúngicas ou virais⁷. A mucosite destaca-se por acometer cerca de 40% dos pacientes e desencadear dor e desconforto que tendem a gerar incapacidade para tolerar alimentos ou líquidos e até mesmo limitar a capacidade do paciente de aceitar o regime de quimioterapia ou radioterapia⁸⁻⁹.

Os sinais e os sintomas iniciais da mucosite oral (MO) incluem eritema, edema, sensação de ardência, e sensibilidade aumentada a alimentos quentes ou ácidos. Cursa com ulcerações dolorosas recobertas por exsudato fibrinoso (pseudomembrana) de coloração esbranquiçada ou opalescente. Além da importante sintomatologia, as ulcerações aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico, podendo levar à sua interrupção, o que compromete a sobrevida do paciente¹⁰⁻¹¹.

Compreendendo as sequelas causadas ao paciente acometido pela mucosite, percebe-se a grande relevância de uma terapia adequada para prevenir a sua ocorrência ou acelerar a sua resolução, o que traz benefício clínico significativo, bem como redução de custos na área de saúde¹². Vale salientar, entretanto, que apesar de estudada durante muitos anos, nenhuma estratégia ou abordagem provou-se efetiva na prevenção e/ou tratamento da mucosite bucal¹³.

Alguns estudos identificaram intervenções potencialmente efetivas que incluem: colutórios à base de povidona, antibióticos, antiinflamatórios, analgésicos, laser em baixa intensidade, anestésicos tópicos, lavagem com fosfato de cálcio, entre outros^{6,10,13-16}. Além disso, alguns agentes naturais como a camomila, salva, mirra e glicerina, de ação

antimicrobiana, também têm sido estudados para utilização na forma de bochechos, contribuindo assim para a regressão dos sintomas^{13,17}.

Diante do exposto, percebe-se que a mucosite além de ser frequente, traz complicações debilitantes ao paciente submetido ao tratamento quimioterápico e radioterápico na região de cabeça e pescoço, fazendo-se necessário que existam métodos capazes de prevenir e/ou controlar esse agravo. Nesse ínterim, esta revisão sistemática, sem meta-análise, visa levantar as evidências científicas na prevenção e tratamento destas complicações, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada, de forma a auxiliar aos profissionais de saúde na prevenção e conduta terapêutica mais adequada diante destas complicações.

METODOLOGIA

O estudo representa uma revisão sistemática de literatura (RSL), sem meta-análise, realizada por meio da análise retrospectiva de estudos primários que focalizaram o tratamento e prevenção da MO em pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia para tratamento de tumores na região de cabeça e pescoço. Os procedimentos metodológicos foram baseados nas recomendações da *Cochrane Collaboration*, caracterizados pela análise criteriosa dos estudos selecionados, conforme o nível de evidência e relevância na área, síntese e interpretação dos dados.

Para desenvolvimento desta pesquisa, realizou-se um protocolo com o objetivo de registrar de forma clara e transparente todo o processo que envolve a realização da revisão sistemática, visando acima de tudo minimizar o risco de erros sistemáticos ou vieses quanto aos critérios necessários à pesquisa.

A estratégia de busca para a identificação dos artigos consistiu na seleção inicial de estudos disponíveis nas bases de dados *online* Science Direct, SCOPUS e PUBMED. No primeiro momento, foram selecionados além dos estudos primários, revisões narrativas e diretrizes clínicas de modo a sintetizar a literatura relacionada ao tema. Também foi utilizada a busca inversa, que é um método de seleção de documentos primários recuperados na busca anterior.

Quanto aos critérios de inclusão, foram incluídos artigos publicados no período entre 2008 e 2013 e que tiveram texto na íntegra, com população de estudo que corresponde a pacientes adultos submetidos ao tratamento de tumores na região de cabeça e pescoço, com idade igual ou superior a 18 anos, que utilizou como tipo de estudo, ensaios clínicos randômicos controlados (ECR) que testaram tratamentos para verificar a eficácia e segurança na prevenção e no controle da gravidade da MO. Foram incluídos na presente revisão artigos em português, espanhol ou inglês.

Nesse cenário, foram excluídos estudos que, além de abordar a avaliação, prevenção e tratamento da mucosite,

incluiram o tratamento da candidíase em pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia, além de artigos relacionados a tratamentos não associados aos tumores da região de cabeça e pescoço, estudos cuja população era composta exclusivamente por crianças ou adolescentes, estudos em outros idiomas que não o português, espanhol ou inglês e, ainda, estudos realizados em modelos animais não-humanos.

A busca foi realizada a partir dos seguintes descritores: *Mucositis*, *Oral Mucositis*, *Mucositis AND Radiotherapy*, *Mucositis AND Chemotherapy*, *Stomatitis AND Radiotherapy*, *Stomatitis AND Radiotherapy*, *Stomatitis AND Chemotherapy*, e seu correspondente em português.

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados previamente selecionadas, e os resultados foram importados para o programa Start (versão 2.0). Através desse software, dois pesquisadores puderam realizar a análise crítica dos artigos de forma independente, escolhendo aqueles estudos que deveriam ser incluídos ou não da RSL. Posteriormente, foram comparadas as seleções dos examinadores onde se definiu a seleção inicial de artigos. Em seguida, aplicaram-se novamente os critérios na seleção dos artigos justificando as possíveis exclusões. Vale salientar que foram analisados e avaliados criticamente todos os estudos incluídos na revisão, para apresentar uma conclusão, informando as principais evidências científicas sobre prevenção e tratamento da MO. No processo

de avaliação, os artigos selecionados foram dispostos em tabela no programa Excel, acompanhados por suas informações mais relevantes. Tal estratégia foi adotada com o intuito de maximizar os resultados da pesquisa, sendo excluídos os estudos que não obedeceram aos critérios de inclusão supracitados. Com os dados dos artigos selecionados disposto em planilha do Excel, estes foram organizados de acordo com o mecanismo de tratamento e/ou prevenção da mucosite proposto pelos autores, para assim obter os objetivos propostos para a revisão sistemática.

Após a seleção dos artigos que seriam incluídos na RSL, os trabalhos foram avaliados quanto à qualidade metodológica por dois examinadores de forma independente e, posteriormente, comparados. Para tanto, foi utilizada a escala de avaliação de ensaios clínicos proposta por Jadad et al. (1996), que consiste na resposta de cinco questões: O estudo foi descrito como randomizado? O método de randomização é adequado? O estudo foi descrito como duplo-cego? O método de mascaramento foi usado adequadamente? Foram descritas as perdas e desistências? Cada resposta positiva gerava um ponto na escala, que resulta na variação de 0-5 pontos. Estudos clínicos com um e dois pontos foram considerados de baixa qualidade e estudos com três até cinco pontos foram considerados de alta qualidade. Foram incluídos na análise dos dados apenas estudos avaliados acima ou igual a três pontos.

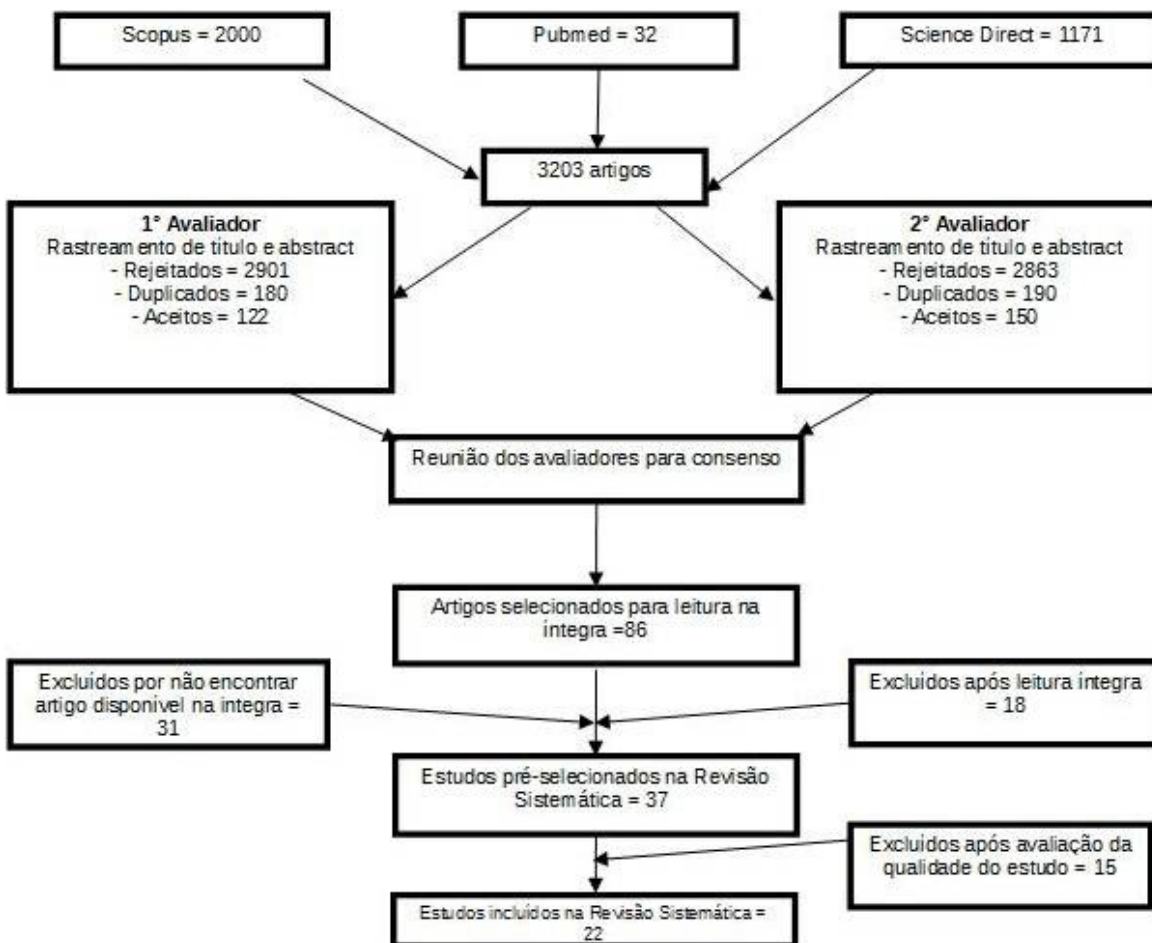


Figura 1. Fluxograma dos estudos revisados.

RESULTADOS

Após a realização da busca nas bases de dados propostas na metodologia, obteve-se 3.203 artigos. Em seguida, houve rastreamento dos avaliados e reunião de consenso, que selecionou 86 artigos para leitura na íntegra. No entanto, alguns dos títulos selecionados não estavam disponíveis, alguns por serem anais de eventos e apresentarem apenas os seus respectivos resumos e outros por não serem disponibilizados para leitura a partir do acesso da Universidade Estadual de Feira de Santana, local onde se realizou esta pesquisa.

Quando da busca para leitura na íntegra, dispomos de 55 artigos dos quais 18 foram excluídos, sendo sete, por tratarem de outros tipos de câncer que não o de cabeça e pescoço, sete por não serem ensaio clínico randomizado, dois por incluírem crianças e adolescentes, um por não ser realizado em humanos e um por não avaliar apenas a mucosite na cavidade oral. Depois de selecionados os trabalhos pelos critérios de inclusão e de acordo com a qualidade metodológica restaram 22 artigos (Figura 1).

Dos 22 estudos selecionados, sete reportaram a prevenção e tratamento da MO a partir da terapia com laser, principalmente o laser de baixa potência. Todos os estudos mostraram melhorias na gravidade da MO com seus resultados estatisticamente significantes. Vale destacar que apenas um artigo não encontrou significância estatística nos grupos de tratamento quando se avaliou o quesito de incidência da dor severa.

Dos artigos selecionados, três deles avaliaram o uso do mel na prevenção e tratamento da MO. Destes, um concluiu que o mel possui um efeito protetor por diminuir a gravidade da MO induzida por radiação, com diferenças significativas entre o grupo tratamento e o grupo controle, em outro estudo não

houve diferença significativa entre os grupos de comparação e, no terceiro, os pacientes em tratamento com mel Manuka não apresentaram redução da extensão e do aparecimento da MO, apesar dos autores relatarem que a perda de peso foi amenizada, melhorando assim a qualidade de vida.

Ademais, foram encontrados dois estudos sobre o uso de Palifermin®, um que estudou o uso de Actovegin® endovenoso, além de estudos sobre enxaguatórios bucais a base de calêndula, fenilbutirato, clorexidina e cloreto de cetil-piridino. Outros estudaram o uso da radioterapia pela manhã, a crioterapia, o suco de aloe vera, o papel do *Lactobacillus Brevis*, do maleato de irsogladina, e do fator de crescimento epidérmico (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Conforme os resultados apresentados nesta revisão sistemática, observou-se uma predominância de estudos que utilizam o laser de baixa potência como mecanismo eficaz na prevenção e tratamento da MO. Os autores apontam que a terapia com laser apresenta resultados significativos e satisfatórios na prevenção e tratamento da MO induzida por quimioterapia e/ou radioterapia, em decorrência desta possibilitar uma redução na sua gravidade e, por conseguinte, diminuir a sintomatologia dolorosa e melhorar tanto a incapacidade funcional quanto a qualidade de vida dos pacientes acometidos¹⁸⁻²⁴.

Estes achados corroboram com o estudo de Bjordal et al. (2011)²⁵, que em revisão sistemática com meta-análise sobre o laser, encontraram 11 ensaios randomizados controlados com placebo, com um total de 415 pacientes, que demonstraram redução significativa da MO no grupo submetido a terapia com laser em relação ao grupo placebo, com uma diferença média padronizada de 1,33 (IC 95%, 0,68-1,98), provando que o tratamento pode reduzir dor, gravidade e duração dos sintomas em pacientes acometidos.

O laser de baixa potência ao emitir radiação tem proporcionado, segundo alguns autores, uma melhor resposta à inflamação local, com conseqüente redução de edema, minimização da sintomatologia dolorosa e bioestimulação celular²⁶⁻²⁷. Seu mecanismo tem sido descrito como uma ativação da produção de energia pelos citocromos nas mitocôndrias de células da mucosa bucal, através da transmissão de elétrons, o que promove aumento na produção de linfócitos e ATP mitocondrial, bem como, um aumento na proliferação de fibroblastos, promovendo efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, além de estimulação do reparo tecidual^{22, 28-29}.

Outra terapêutica discutida nos artigos avaliados foi o efeito do uso do mel na tentativa de prevenir e/ou tratar a MO. Khanal et al. e colaboradores (2010)³⁰ ao avaliar o efeito do mel tópico sobre a MO induzida por radiação através de um estudo de intervenção, percebeu que apenas 1 dos 20 pacientes no grupo que utilizou o mel desenvolveu MO intolerável em comparação com o grupo que utilizou lidocaína, com resultados

Tabela 01. Número de artigos estudados por mecanismos de prevenção e tratamento da mucosite oral

Mecanismo de prevenção e tratamento utilizados	Número de artigos
Laser	7
Mel	3
Palifermina	2
Actovegin endovenoso	1
Enxaguatório bucal calêndula	1
Enxaguatório com fenilbutirato	1
Enxaguatório com clorexidina e cloreto de cetil-piridinio	1
Radioterapia pela manhã	1
Crioterapia	1
Suco de aloe vera	1
Lactobacillus brevis	1
Maleato de irsogladina	1
Fator de crescimento epidérmico	1
Total	22

estatisticamente significantes. Este fato fez com que os autores concluíssem que quando o mel é aplicado topicamente na mucosa oral de pacientes submetidos à terapia de radiação, este parece proporcionar uma vantagem distinta na limitação do dano causado pelas lesões ulceradas da MO.

Outros autores avaliaram um tipo de mel conhecido como Manuka, que é produzido a partir de flores oriundas da Nova Zelândia e conhecido por apresentar ação antibacteriana e antifúngica, além de ação anti-inflamatória e analgésica³¹⁻³². Parsons et al. (2012)³³, testaram o mel Manuka em formulação pura e diluída, sendo que de um total de 28 pacientes, seis sentiram náuseas, vômitos e sensações de ardor na boca. Após análises, os autores concluíram que, em contraste com estudos anteriores sobre mel na Malásia, Egito, Irã e Índia, o mel Manuka diluído não diminuiu a extensão e o aparecimento da MO induzida por radiação, mas parecia melhorar a perda de peso induzida por radiação e aumentar a qualidade de vida na ausência de cisplatina utilizada no tratamento da quimioterapia.

Bardy et al. (2011)³⁴, por sua vez, avaliaram o efeito do mel Manuka ativo na mucosite induzida por radiação, em um total de 131 pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço que estavam sendo submetidos a radioterapia na cavidade oral ou área de orofaringe, e não encontraram diferença significativa entre o mel e xarope de ouro em seus efeitos sobre a MO. O Mel Manuka ativo não melhorou a MO, mas tanto o mel como o xarope pareciam estar relacionados com a redução das infecções bacterianas.

Song et al. (2012)³⁵, em revisão sistemática com meta-análise sobre o uso do mel na proteção dos efeitos da MO induzida por radiação, observaram que houve uma redução de risco relativo global de 80% no grupo de tratamento comparado com o controle. Acrescentaram, entretanto, que os dados devem ser abordados com cautela por causa da falta de descrição do método de randomização e viés potencial em todos os três estudos individuais incluídos na meta-análise. Assim, apesar de resultados promissores, ainda são necessários novos estudos para fortalecer as evidências atuais antes de uma recomendação clínica de imediato para este método.

Quanto ao uso do Palifermin® como opção prevenção e/ou terapêutica, foi testado em dois ensaios clínicos randomizados como metodologias semelhantes. Palifermina é um fator de crescimento dos queratinócitos humanos (KGF), produzido através de tecnologia de DNA recombinante na *Escherichia coli*. Em 15 de dezembro de 2004, nos EUA, a Food and Drug Administration aprovou esta proteína recombinante para diminuir a incidência e duração da mucosite oral grave em pacientes com neoplasias hematológicas que recebem altas doses de quimioterapia e terapia de radiação³⁶.

Le et al. (2011)³⁷ apontaram que a incidência da MO grave foi menor em indivíduos que utilizavam o Palifermin® quando comparados a um grupo placebo (54 % vs 69% $p=0,041$). Para Henke et al. (2011)³⁸, a MO foi observada em 47 (51%) dos 92 indivíduos que utilizavam Palifermin® e 63 (67%) de 94 indivíduos do grupo placebo ($p= 0,027$).

Seguindo esse raciocínio, observa-se que este fármaco reduziu a ocorrência de MO grave em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia e quimioterapia pós-operatórios, porém investigações clínicas adicionais ainda são necessárias.

No que concerne às outras substâncias testadas em ensaios clínicos randomizados e que se enquadraram nesta pesquisa (Tabela 1), a grande maioria apresentou resultados significativos. Wu et al. (2010)³⁹, avaliaram o Actovegin®, uma medicação endovenosa que aumenta a energia celular, reduzindo a gravidade da MO. Babae et al. (2013)⁴⁰ analisaram o enxaguante bucal a base de calêndula e, nesse estudo, o grupo experimental (utilizando calêndula) apresentou quadros de mucosite oral com menor intensidade do que o grupo controle (utilizando placebo). Para Bjarnason et al. (2009)⁴¹, a radioterapia pela manhã está associada com melhorias na perda de peso e aparente redução da MO. Kakoei et al. (2013)⁴² avaliaram o efeito da crioterapia e afirmam que os pacientes relataram menos dor e sintomatologia da mucosite oral.

Wu et al. (2009)⁴³ realizaram um estudo acerca do fator de crescimento epidérmico humano recombinante e notaram que o uso tópico dessa substância pode trazer benefícios para mucosite oral em portadores de câncer de cabeça e pescoço. O uso do suco de Aloe Vera foi avaliado por Puataweepong et al. (2009)⁴⁴, que trouxeram em seus resultados dados demonstrando que a incidência de mucosite severa foi menor entre os indivíduos que fizeram uso de tal suco. Da mesma forma, Sharma et al. (2012)⁴⁵ demonstraram em seu estudo, que o uso de pastilhas contendo *Lactobacillus brevis* parece diminuir a incidência e severidade da MO. Já, Nomura et al. (2013)⁴⁶ avaliaram o efeito do maleato de irsogladina e concluíram que esta substância também está associada à menor incidência e gravidade de mucosite oral.

Acrescentam-se ainda aqueles que se enquadraram na seleção, mas que não encontraram resultados com significância estatística. Yen et al. (2011)⁴⁷, ao estudar a segurança e eficácia do fenilbutirato, não encontraram diferença significativa em relação ao grupo placebo. Lanzós et al. (2010)⁴⁸, ao testarem o enxaguatório com clorexidina e cloreto de cetilpiridínio, notaram que a presença e o grau da mucosite não apresentaram distinções entre os grupos acompanhados.

Nesse contexto, pode-se observar que existem muitos estudos randomizados, com diversos modelos de terapêutica na literatura, porém o seguimento de protocolos semelhantes é quase inexistente, fato este que dificulta a tomada de decisão no ambiente clínico. Acrescenta-se ainda a escassez de revisões sistemáticas criteriosas sobre o tema, o que demonstra a importância e magnitude deste trabalho que buscou selecionar estudos capazes de responder aos questionamentos com qualidade metodológica e que tivessem sido publicados nas principais bases eletrônicas do país e do mundo.

É importante pontuar ainda alguns aspectos limitantes. Inicialmente, destacam-se os diferentes tamanhos amostrais encontrados nos estudos avaliados. Outro ponto é a ausência, por

parte de alguns estudos, de tratamento de fatores interferentes com possível efeito de interação ou confundimento para o alcance de resultados mais sólidos, isto é, alguns ensaios mesmo testando uma medida terapêutica específica, associava esta medida com orientações sobre higiene oral, além do uso de outras substâncias que não estavam sendo testadas, como os antissépticos bucais, mecanismo que pode ter mascarado alguns resultados.

Ademais é válido salientar que, apesar de um estudo experimental, de desenho prospectivo, controlado e randomizado ser considerado a melhor fonte de determinação da eficácia de uma intervenção, ele também está sujeito a vieses de seleção dos grupos, de alocação do tratamento, de aferição dos resultados e até mesmo, viés de publicação. Para além destas, existem outras desvantagens ligadas a aspectos operacionais do próprio estudo e que poderão ser responsáveis pela existência de erros sistemáticos, nomeadamente, a existência de indivíduos que não aderem às intervenções que lhe foram atribuídas, a existência de indivíduos que abandonam o estudo, indivíduos que deixam a intervenção que lhes foi atribuída e passam a ser tratados com a outra intervenção em estudo, ou abandonam a intervenção por outro tratamento que não os incluídos no estudo.

No que se refere aos estudos selecionados nesta revisão, estas considerações supracitadas também foram observadas. A maioria dos estudos ou iniciavam com uma amostra mínima ou perdiam grande parte desta no decorrer do estudo. Como a população em questão eram pessoas acometidas pelo câncer de cabeça e pescoço, os abandonos ou desistências, na maioria das vezes, eram por motivo de óbito, por terem que mudar de hospital, pelo fato de terem sido submetidos a cirurgias ou até mesmo por apresentarem dificuldades para cumprir os compromissos devido aos problemas decorrentes do câncer.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos nesta investigação pode-se concluir que a terapia do laser de baixa potência ainda é o mais indicado na prevenção e tratamento da mucosite oral. Este fato traz à tona a reflexão sobre a importância de políticas públicas tanto no que se refere à inserção e disponibilidade desse serviço no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), quanto ao incentivo para novas pesquisas neste ramo do conhecimento.

Nessa perspectiva, embora os achados desta revisão sistemática possibilitem uma visão ampliada daquilo que tem utilidade e significância clínica para prevenção e tratamento da MO naqueles indivíduos acometidos pelo câncer de cabeça e pescoço, a relevância do tema requer realização de estudos adicionais para ampliar o corpo da evidência em torno da questão, para que se possa afirmar de maneira mais robusta a melhor opção de tratamento, tanto no aspecto funcional, quanto na acessibilidade na esfera pública.

REFERÊNCIAS

1. Rahal P, Colombo J. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. **Rev. bras. cancerol.** 2009; 55(2): 165-174.
2. Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. **Cancer Metastasis Rev** 2005; 24: 9-17.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/0129ba0041fbbc01aa4fee936e134226/Apresentacao+Estimativa+2014_final+corrigido+tireoide.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=0129ba0041fbbc01aa4fee936e134226>. [20.07.2014].
4. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers: the patient's perspective. **Cancer Nurs.** 2002; 25(6): 461-7; quiz 468-9.
5. Rubira CMF, Devides NJ, Úbeda LT, Bortowcci JR AG, Lauris JR, Rubira-Bullen IRFR, Damante JR. Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. **Braz. oral res.** 2007; 21: 272-277.
6. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** 2007; 73(4): 562-68.
7. Martins ACM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. **Acta Scientiarum** 2002; 24(3): 663-670.
8. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. **Supp. Care Cancer** 2000; 8: 68-71.
9. Hespanhol FL, Tinoco BEM, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciênc. saúde coletiva** 2010; 15(Supl.1): 1085-1094.
10. Santos PSS, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães MCG. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO** 2009; 57(3): 339-344.
11. Coracin FL et al. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. **Clinics** 2013; (6):792-796.
12. Silverman SJR. Diagnosis and management of oral mucositis. **J Support Oncol** 2007; 5(2): 13-21.
13. Ribeiro Júnior O, Borba AM, Guimarães Júnior J. Prevenção e tratamento da mucosite bucal: o papel fundamental do cirurgião-dentista – Revisão. **Rev. Clín. Pesq. Odontol** 2010; 6(1): 57-62.
14. Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Kouloulis V, Kyprianou K, Kolitsi G, Skarleas C, Pissakas G, Papanicolaou VS, Kouvaris

- J. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. **Supp. Care Cancer** 2006; 14:44-51.
15. Lino, MDMC, Carvalho FB, Oliveira LR, Magalhães EB, Pinheiro ALB, Ramalho LMP. Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. **Braz. Dent. J.** 2011; 22(2): 162-165.
16. Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Frankiewicz A, Zielinska P, Koclega A, Kruszelnicka M, Kyrz-Krzemien S. Treating oral mucositis with a supersaturated calcium phosphate rinse: comparison with control in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Supp. Care Cancer** 2012; 20(9): 2223-2229.
17. Guimarães-Júnior J. Tratamento das manifestações estomatológicas antes, no decorrer e depois da quimio e radioterapia. In: Marcucci G.. **Fundamentos de Odontologia: estomatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012. p. 205-12.
18. Oton-Leite AF, Elias LSA, Morais MO, Pinezi JCD, Leles CR, Silva MAGS, Mendonça EF. Effect of low level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. **Spec Care Dent** 2013; 33(6): 294-300.
19. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraia BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients – a triple blinded randomized controlled trial. **Radiotherapy & Oncology** 2012; 104: 349-354.
20. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraia BM. Low level helium neon laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients – A randomized controlled trial. **Oral Oncol** 2012; 48: 89-897.
21. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Nigudgi S. Effect of low-level laser therapy on patient reported measures of oral mucositis and quality of life in head and neck cancer patients receiving chemoradiotherapy--a randomized controlled trial. **Supp. Care Cancer** 2012; 21(5): 1421-1428.
22. Carvalho PAG, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. 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** 2011; 47: 1176-1181.
23. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araújo CMM, Viégas CMP, Cabral E, Rampini MP, Rodrigues PC, Silva TGP, Ferreira EMS, Dias FL, Ferreira CG. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. **Radiotherapy & Oncology** 2013; 109: 297-302.
24. Lima AG, Antequera R, Peres MPSM, Snitcosky IML, Federico MHH, Villar RC. Efficacy of low-level laser therapy and aluminum hydroxide in patients with chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. **Braz. Dent. J.** 2010; 1(3): 186-192.
25. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Martins RABL. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. **Supp. Care Cancer** 2011; 19(8): 1069-1077.
26. Vladimirov YA, Osipov AN, Klebanov GI. Photobiological principles of therapeutic applications of laser radiation. **Biochemistry (Mosc)** 2004; 69: 81-89.
27. Maluf AP, Ughini GC, Maluf RP, Pagnoncelli RM. Utilização de laser terapêutico em exodontia de terceiros molares inferiores. **RGO** 2006; 54: 182-184.
28. Karu T. Photobiology of lower laser effects. **Health Phys** 1989; 56(5): 691704.
29. Lins RDAU, Dantas EM, Lucena KCR, Granville-Garcia AF, Silva JSP. Aplicação do laser de baixa potência na cicatrização de feridas. **Odontol. Clín.-Cient** 2011; Suppl: 511-516.
30. Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiationinduced oral mucositis: an intervention study. **Int J Oral Max Surg** 2010; 39: 1181-1185.
31. Lis-Balchin M, Hart SL, Deans SG. Pharmacological and antimicrobial studies on different tea-tree oils (melaleuca alternifolia, leptospermum scoparium or manuka and kunzea ericoides or kanuka), originating in Australia and New Zealand. **Phytother Res** 2000; 14: 623-629.
32. Douglas M, Van Klink J, Smallfield B, Perry N, Anderson R, Johnstone P, Weavers R, Essential oils of manuka: triketone & other chemotypes of *Leptospermum scoparium*. **Phytochemistry** 2004; 65: 1255-1264.
33. Parsons E, Begley A, Hers P. Manuka honey mouthwash does not affect oral mucositis in head and neck cancer patients in New Zealand. **J Radiother Pract** 2012; 11: 249-256.
34. Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, Lee L, Kaczmariski E, Slevin N. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. **Brit J Oral Max Surg** 2012; 50: 221-226.
35. Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. **Adv Skin Wound Care** 2012; 25(1): 23-8.
36. National Cancer Institute. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-palifermin>>. [11.02.2015].

37. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Murakozy G, Skladowski K, Reinisch S, Chen Y, Hickey M, Mo M, Chen MG, Berger D, Lizambri R, Henke M. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. **J Clin Oncol** 2011; 29(20): 2808-2814.
38. Henke M, Alfonsi M, Giralt PF, Bardet,JE, Cerezo L, Salzwimmer M, Lizambri R, Lara Emmerson, Chen MG, Berger D. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. **J Clin Oncol** 2011; 29(20): 2815-2820.
39. Wu SX, Cui T, Zhao C, Pan JJ, Xu BY, Tian Y, Cui NJ. A prospective, randomized, multi-center trial to investigate actovegin in prevention and treatment of acute oral mucositis caused by chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. **Radiother Oncol** 2010; 97: 113-118.
40. Babae N, Moslemi D, Khalilpour M, Vejdani F, Moghadamnia Y, Bijani A, Baradaran M, Kazemi MT, Khalilpour A, Pouramir M, Moghadamnia AA. Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences** 2013; 21(1):18.
41. Bjarnason GA, Mackenzie RG, Nabid A, Hodson ID, El-Sayed S, Grimard L, Brundage M, Wright J, Hay J, Ganguly P, Leong C, Wilson J, Jordan RCK, Walker M, Tu D, Parulekar W. Comparison of toxicity associated with early morning versus late afternoon radiotherapy in patients with head-and-neck cancer: a prospective randomized trial of the national cancer institute of canada clinical trials group (HN3). **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2009; 73(1): 166-172.
42. Kakoei S, Ghassemi A, Nakhaee N. Effect of cryotherapy on oral mucositis in patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. **Int J Radiat Res** 2013; 11(2): 117-120.
43. Wu HG, Song,SY, Kim YS, Oh YT, Lee CG, Keum KC, Ahn YC, Lee S. Therapeutic effect of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) on mucositis in patients undergoing radiotherapy, with or without chemotherapy, for head and neck cancer a double-blind placebo-controlled prospective phase 2 multi-institutional clinical trial. **Cancer** 2009; 3699-3708.
44. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, Sithatani C, Sawangsilp T, Narkwong L, Puttikaran P, Intragumtornchai T. The efficacy of oral aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. **Asian Biomed** 2009; 3(4): 375-382.
45. Sharma A, Rath GK, Chaudhary SP, Thakar A, Mohanti BK, Bahadur S. Lactobacillus brevis CD2 lozenges reduce radiation and chemotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer: A randomized double-blind placebo-controlled study. **Eur J Cancer** 2012; 48: 875-881.
46. Nomura M, Kamata M, Kojima H, Hayashi K, Sawada S. Irsogladine maleate reduces the incidence of fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis. **Ann Oncol** 2013; 24: 1062-1066.
47. Yen SH, Wang LW, Lin YH, Jen YM, Chung YL. Phenylbutyrate mouthwash mitigates oral mucositis during radiotherapy or chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2012; 82(4): 1463-1470.
48. Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M. Mucositis in irradiated cancer patients: Effects of an antiseptic mouthrinse. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2010; 15(5): 732-738.

Endereço para correspondência:

Valéria Souza Freitas
Módulo VI, Núcleo de Câncer Oral
Av. Transnordestina, s/n – Campus Universitário
Novo Horizonte - CEP: 44036-900 - Feira de Santana/BA
E-mail: nucaouefs@gmail.com.