

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**USO DA CRIOTERAPIA COMO TRATAMENTO PROFILÁTICO DA
MUCOSITE EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE
CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: REVISÃO DA LITERATURA**

TIAGO MARCON DOS SANTOS

Porto Alegre, dezembro de 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**USO DA CRIOTERAPIA COMO TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MUCOSITE EM
PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO
HEMATOPOIÉTICAS: REVISÃO DA LITERATURA**

TIAGO MARCON DOS SANTOS

Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Professor orientador: Dr. Mauro Silveira de Castro

Co-orientadora: Farm. M. Sc. Joice Zuckermann

Porto Alegre, dezembro de 2010.

Este artigo foi elaborado segundo as normas de publicação da Revista do Hospital de Clinicas de Porto Alegre, apresentadas em anexo.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	08
OBJETIVO.....	12
METODOLOGIA.....	12
RESULTADOS.....	13
AVALIAÇÃO DE RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
ANEXO.....	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Patobiologia da mucosite: um processo com cinco estágios, adaptado de Sonis 2004.....	10
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escalas para mensurar da severidade e o grau da mucosite.....	13
Tabela 2. Descrição da estratégia de busca. Pesquisa realizada no período de 01 a 26/11/2010.....	15
Tabela 3. Revisões que avaliaram a mucosite oral.....	16
Tabela 4. Estudos randomizados controlados que avaliaram os efeitos da crioterapia em diversos parâmetros.....	18

USO DA CRIOTERAPIA COMO TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MUCOSITE EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: REVISÃO DA LITERATURA

Tiago Marcon DOS SANTOS^{1*}, Joice ZUCKERMANN², Mauro Silveira de CASTRO¹.

¹ Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Seção de Farmácia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESUMO:

A mucosite induzida por quimioterapia em altas doses com ou sem radioterapia associada é um efeito adverso dispendioso e dose limitante que acomete a maioria dos pacientes submetidos ao condicionamento para o transplante de células tronco hematopoiéticas. Foi realizada uma revisão da literatura sobre a utilização da crioterapia associada ao tratamento padrão como profilaxia no tratamento da mucosite oral. Foram encontrados 16 artigos relacionados ao objeto de estudo. Não existem estudos conclusivos mas os relatos sugerem que a crioterapia pode ser benéfica, dentro de algumas condições de administração, no tratamento da mucosite oral induzida por tratamentos radio e quimioterápicos e pelo transplante de células tronco hematopoiéticas. Nestes casos os pacientes apresentam uma considerável redução da gravidade da mucosite, diminuição da dor, diminuição da utilização de analgésicos opióides, melhora da ingestão alimentar e apresentam uma conseqüente diminuição da utilização de nutrição parenteral total.

Palavras-chave: estomatite, crioterapia, transplante de medula óssea.

*contato: tms.tiagomsantos@gmail.com

USE OF CRYOTHERAPY AS A PROPHYLACTIC TREATMENT OF MUCOSITIS IN PATIENTS SUBMITTED TO THE HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A LITERATURE REVIEW

Tiago Marcon DOS SANTOS^{1*}, Joice ZUCKERMANN², Mauro Silveira de CASTRO¹.

¹ Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Seção de Farmácia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ABSTRACT:

Mucositis induced by high-dose chemotherapy with or without radiotherapy is an expensive dose-limiting adverse effect that affects the majority of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation conditioning. We performed a literature review of cryotherapy combined with standard treatment for prophylaxis of oral mucositis. Were found 16 items related to the object of study. There are no conclusive studies but reports suggest that cryotherapy may be beneficial in some administration conditions, in the treatment of oral mucositis induced by radiation and chemotherapy treatments and the hematopoietic stem cell transplantation. In these cases the patients showed a significant reduction in the severity of mucositis, pain relief, decreased use of opioid analgesics, improvement of nutritional intake and have a consequent reduction in use of total parenteral nutrition.

Keywords: stomatitis, cryotherapy, bone marrow transplantation.

*contact: tms.tiagomsantos@gmail.com

INTRODUÇÃO

Neoplasia ou câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem órgãos e tecidos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos. As causas de câncer são variadas. Quando esta proliferação desordenada ocorre em células hematopoiéticas são denominadas leucemias (1). As estimativas de neoplasias hematológicas são de 9.580 casos para o ano de 2010 no Brasil (aproximadamente 2% do total de cânceres estimados) (2). Linfomas e leucemias são tumores malignos do sistema sanguíneo. Existem vários tipos de linfomas e leucemias. As leucemias são denominadas de acordo com a rapidez de sua evolução e com o tipo de célula afetada. O objetivo de classificar o tipo de leucemia é definir o tratamento adequado e o prognóstico do paciente. As leucemias agudas se manifestam em dias ou poucos meses e tendem a ser bastante agressivas, são caracterizadas como leucemia mielóide aguda e leucemia linfocítica aguda (LMA e LLA, respectivamente). Já as leucemias crônicas se manifestam em meses ou anos, são de difícil identificação e geralmente são observadas através de exames alterados; são menos agressivas que as anteriores. Essas são classificadas como leucemia mieloide crônica e leucemia linfocítica crônica (LMC e LLC, respectivamente) (3).

Em alguns dos tipos de leucemias e linfomas o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) está indicado (3). Em muitas doenças hematológicas, tanto benignas quanto malignas, o TCTH é a única possibilidade curativa. Entretanto os pacientes ao serem submetidos ao TCTH passam por severos condicionamentos com altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia que danificam tecidos, como os tecidos epiteliais, apresentando invariavelmente como consequência deste condicionamento a mucosite (descrita abaixo). O TCTH consiste na substituição de uma medula óssea doente, por células normais de medula óssea, com o objetivo de reconstituir a medula. Depois de um tratamento que destrói a medula, o paciente recebe a nova medula por meio de transfusão. O transplante pode ser alogênico, autólogo ou singênico. No alogênico, as células progenitoras provém de um doador previamente selecionado por testes de compatibilidade, principalmente o HLA (antígeno de histocompatibilidade leucocitária) normalmente identificado entre os familiares ou em bancos de medula óssea. Os bancos de medula óssea podem ter cadastrados doadores adultos ou bancos de cordão umbilical. No caso do transplante ser autólogo, as células progenitoras provém do próprio paciente e no singênico, as células progenitoras provém de gêmeos idênticos (univitelinos). Em aproximadamente duas semanas, a medula transplantada começa a produzir novas células (1, 3).

MUCOSITE

Mucosite é um termo geral que descreve a resposta inflamatória das células epiteliais da mucosa aos efeitos citotóxicos da quimioterapia, da radioterapia e do condicionamento realizado para o TCTH, no tratamento de linfomas e leucemias. Todos os epitélios que recobrem o trato gastrointestinal (da boca até o reto) podem ser afetados (4, 5, 6, 7).

Estima-se que mucosite oral (MO) ocorra em 40% dos pacientes submetidos a quimioterapia e a aproximadamente 40-76% nos tratados com quimioterapia padrão e de altas doses (8, 9, 10). Dos pacientes tratados com radioterapia da cabeça e pescoço, praticamente todos (90 a 97%) apresentam algum grau de mucosite e destes pacientes tratados pela utilização da radioterapia, ou em combinação com a quimioterapia, entre 34 e 43% apresentam mucosite severa (9). A incidência da MO é de 75% a 85% para pacientes com neoplasias malignas de origem hematológica submetidos ao TCTH (11). Segundo a *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* as incidências de mucosite severa em pacientes com leucemia submetidos a quimioterapia padrão são de 34 % para LLA, 12% para LMA e 7% para LMC (12).

A mucosite ocorre devido à sensibilidade dos tecidos epiteliais da mucosa oral aos efeitos tóxicos dos agentes quimioterápicos. Os efeitos da quimioterapia atingem tanto células neoplásicas como células sadias que se proliferam rapidamente (mucosa, pelos, medula óssea). A combinação de agentes quimioterápicos em altas doses é reconhecidamente um fator de risco (10, 11, 13). Os medicamentos que causam uma maior incidência da mucosite em pacientes submetidos ao TCTH são: melfalano, bussulfano, metorexato, citarabina, etoposido, carmustina, ciclofosfamida. Os sintomas desta alteração surgem do 5º ao 10º dias após o início do tratamento antineoplásico (4, 13, 14).

A mielossupressão resultante das sessões de quimioterapia e/ou radioterapia aumenta os riscos do paciente apresentar bacteremia e sepse (infecções locais ou sistêmicas) por microrganismos alojados na cavidade bucal, resultando em aumento de dias de febre, uso de antibióticos e no tempo de hospitalização (7, 9, 13, 14, 15).

A gravidade da MO depende de diversos fatores, por exemplo, protocolo utilizado para o tratamento do câncer, idade e diagnóstico do paciente, nível de higiene bucal antes e durante a terapia, e fatores genéticos (9).

De acordo com Sonis (2004) a fisiopatologia da MO induzida por quimioterapia compreende um processo biológico dinâmico de dano do epitélio da mucosa oral normal, incluindo alterações da imunidade local associada a atividade de citocinas e da microflora oral. Esta é dividida em cinco fases: (1) de iniciação, (2) de resposta ao dano primário, (3) de sinalização e amplificação, (4) de ulceração com inflamação e (5) de cicatrização (7).

A manifestação inicial é o eritema, seguido do desenvolvimento de placas brancas descamativas, que são dolorosas ao contato. Crostas epiteliais e exsudato fibrinoso levam à formação de uma pseudomembrana e ulceração, representando a forma mais pronunciada da mucosite. Os pacientes invariavelmente apresentam sintomatologia dolorosa. A forma mais severa da mucosite é representada pela exposição do estroma do tecido conjuntivo subjacente, ricamente innervado, devido à perda de células epiteliais, geralmente ocorrido entre 5 e 7 dias após administração do fármaco. A ulceração resulta em dor severa que muitas vezes requer alterações na dieta e administração parenteral de analgésicos narcóticos para sua palição (4, 7, 9, 14, 15).

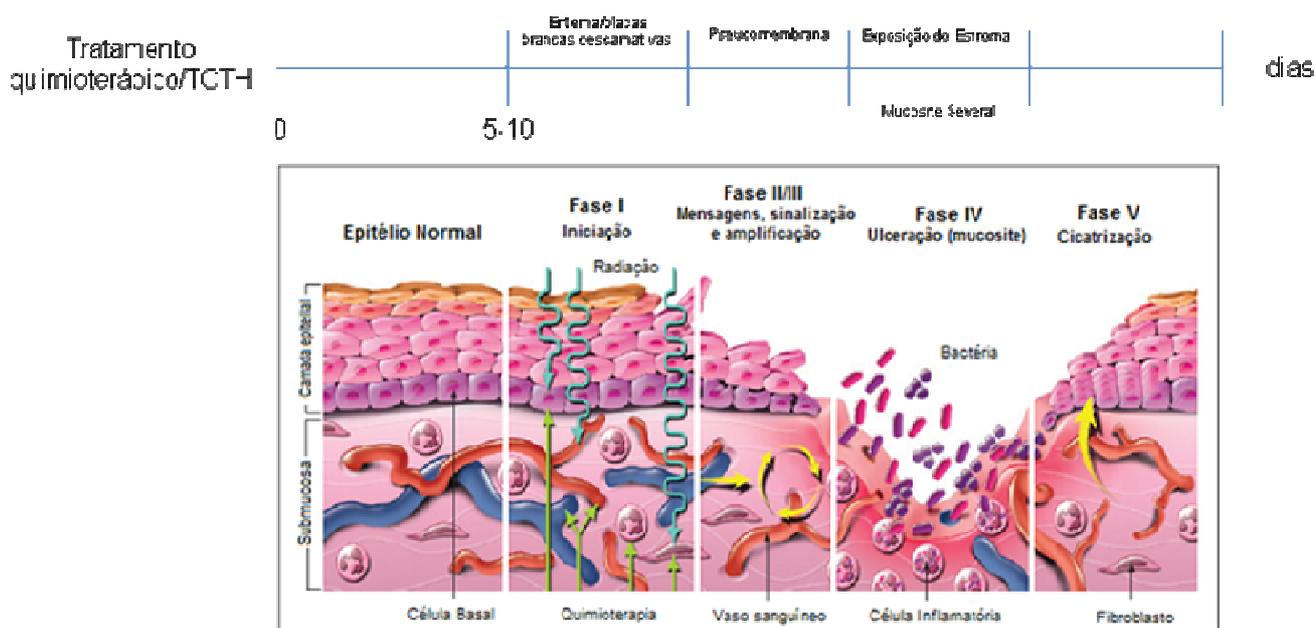


Figura 1. Patobiologia da mucosite: um processo com cinco estágios, adaptado de Sonis, 2004.

A mucosite ainda é um dos efeitos colaterais mais incômodos e dispendiosos dos tratamentos quimioterápicos, radioterápicos ou para pacientes que necessitam de TCTH, ou em pacientes com uma combinação destes (7, 10, 16). Ela causa grande desconforto nos pacientes e

prejudica a alimentação, a deglutição e a fala (11, 17, 18). Aumenta o tempo de hospitalização e o custo com medicamentos utilizados no controle das infecções, das hemorragias, da dor e da desnutrição, a prevenção é a maneira mais efetiva de combatê-la (7, 17). Vários estudos apresentam possíveis tratamentos preventivos e paliativos como crioterapia, laserterapia de baixa potência, amiofastina, palifermina, clorexidina, pilocarpina, glutamina, sucralsulfato (5, 15, 19, 20).

Os principais sintomas e manifestações da mucosite gastrointestinal consistem em dor causada por distensão, náusea e disfagia; redução da ingestão oral que leva a perda de peso e ulcerações que podem causar infecções locais, sistêmicas e sangramentos. Os pacientes podem apresentar episódios de diarreia que causam má absorção de nutrientes e levam ao desequilíbrio eletrolítico. Todas estas manifestações podem estar inter-relacionadas e dependendo da gravidade do quadro do paciente podem levar a morte (6, 15, 19).

As técnicas mais eficazes para a prevenção e manejo da MO em pacientes submetidos ao condicionamento para o TCTH incluem a crioterapia e a aplicação de laser de baixa potência na cavidade oral (4, 9, 15). Neste trabalho o enfoque principal será a utilização da crioterapia para o tratamento da MO apresentada por pacientes submetidos ao condicionamento para o TCTH.

CRIOTERAPIA

A crioterapia se caracteriza pela aplicação de gelo na cavidade oral ou pela realização de bochechos com água gelada durante administração dos fármacos quimioterápicos. O arrefecimento da temperatura da mucosa oral conduz à vasoconstrição e conseqüentemente a diminuição da circulação do fármaco na mucosa oral, desta forma impede que o agente quimioterápico chegue aos tecidos bucais em grandes quantidades reduzindo a toxicidade local e a gravidade do dano a mucosa (4, 6, 14, 20, 21, 23). Além disso, os efeitos benéficos da crioterapia devem-se a redução da função metabólica basal causada pelo frio aplicado às células epiteliais da mucosa (6). Não existe um consenso na literatura do tempo mínimo e máximo necessário da aplicação da crioterapia.

É indicada durante a infusão de quimioterapia com agentes que possuem tempo de meia-vida curta tais como o melfalano, 5-fluoruracil (5-FLU), fludarabina (6, 20, 22, 23, 24). Na literatura existem relatos de que a crioterapia reduz a incidência da mucosite em até 50% após a administração de 5-FLU (17, 18). Estudos mostram que, iniciar a sua utilização cinco minutos antes do início da administração em bolus do 5-FLU e manter sua utilização até 30 minutos após o término da infusão do quimioterápico ameniza os danos causados pelos quimioterápicos (4, 13, 18, 20, 23).

A crioterapia se apresenta como um tratamento profilático da MO, de baixo custo, causando redução importante da dor e da incidência destas lesões, tendo melhor efeito quando utilizada para quimioterapia com fármacos de tempo de meia-vida curto (13, 14, 20, 24).

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é revisar na literatura a utilização da crioterapia como tratamento profilático na mucosite induzida por quimioterapia em altas doses no TCTH autólogo e alogênico.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Foram consultadas as seguintes bases de dados: Medline via *Pubmed*, Bireme e Cochrane. Como referências complementares foram consultados os seguintes sítio na WEB: *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), Instituto Nacional do Câncer (INCA) e Associação da Medula Óssea do Estado de São Paulo (AMEO) (centros de pesquisa e apoio ao paciente submetido ao TCTH).

Buscou-se por metanálises, revisões e ensaios clínicos randomizados, realizados em humanos, publicados nos idiomas inglês, espanhol e português, publicados no período de 2005 a 2010. Selecionou-se estudos dos últimos cinco anos, por se considerar uma fonte da literatura científica mais atual sobre o tema. As referências dos artigos encontrados foram utilizadas para localizar outros estudos relevantes ao trabalho.

A busca realizada na base de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) em um primeiro momento considerou os seguintes MeSH termos: ("Mucositis"[Mesh] AND "Cryotherapy"[Mesh]) AND ("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR "Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Hematopoietic Stem Cell Mobilization"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]) AND "2005/11/28"[PDat] : "2010/11/26"[PDat]).

Em um segundo momento foi realizada uma busca ampliada na base de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com os seguintes termos: (("stomatitis"[MeSH Terms] OR "stomatitis"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "mucositis"[All Fields]) OR "oral mucositis"[All Fields]) AND ("cryotherapy"[MeSH Terms] OR "cryotherapy"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR

Review[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]) AND "2005/11/28"[PDat] : "2010/11/26"[PDat]).

Na base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (Bireme – <http://regional.bvsalud.org/php/index.php>) e na base de dados The Cochrane Library (<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lang=pt&lib=COC>), foi empregada a mesma estratégia de busca considerando os critérios de pesquisa adotados anteriormente bem como as características específicas de cada banco de dados.

Os artigos selecionados consideraram uma escala para a avaliação da gravidade e do grau de mucosite apresentada pelos pacientes. Escalas de avaliação da mucosite são encontradas na tabela 1.

Tabela 1. Escalas para mensurar da severidade e o grau da mucosite

	Escala OMS	NCI – CTC Clínico	NCI – CTC Funcional
Grau 1	Eritema	Eritema	Sintomas mínimos; dieta normal; sintomas respiratórios sem interferência funcional.
Grau 2	Úlceras, mas apto a ingerir sólidos.	Ulceração superficial ou pseudomembranas.	Sintomático, porém pode deglutir dietas modificadas: sintomas respiratórios funcionais, mas sem intercorrências com as atividades da vida diária.
Grau 3	Úlceras e apto somente a ingerir líquido.	Ulceração confluyente ou pseudomembranas com traumas menores.	Sintomático e sem possibilidade de deglutir alimentos ou hidratação oral: sintomas respiratórios interferem nas atividades da vida diária.
Grau 4	Alimentação oral impossível.	Necrose tecidual; sangramento espontâneo com risco de morte.	Sintomas associados ao risco de morte.
Grau 5	Não se aplica	Morte	Morte

RESULTADOS

A busca realizada no PubMed com maior refino dos termos identificou somente um artigo que foi incluído no estudo, sendo necessário ampliar a busca. A pesquisa ampliada selecionou 15 artigos que se enquadravam nos limites acima descritos. Destes, 8 eram artigos de revisão. Dos artigos selecionados doze foram acessados em bases de dados, sendo que um não era o foco da revisão, sendo por esse motivo desconsiderado na avaliação.

No banco de dados Bireme utilizando-se os termos: *oral mucositis and cryotherapy* recuperou-se 30 artigos (28 artigos em inglês, 1 em português e 1 em espanhol) relacionados ao

tema. Destes, somente 3 artigos eram diferentes dos encontrados anteriormente. Estes foram agregados ao estudo.

Na base de dados da biblioteca Cochrane foram identificados 6 estudos. Os termos utilizados nesta busca foram *oral mucositis and cryotherapy and bone marrow transplantation*. Destes, quatro pertenciam à busca anterior e um não foi possível acessar o artigo original, sendo incorporado ao estudo mais um artigo.

Portanto, foram identificados 16 artigos que puderam ser acessados. Os disponíveis foram submetidos à leitura explanatória e análise.

Devido a pequena quantidade de artigos (revisões ou ensaios clínicos randomizados) publicados no período de 2005 a 2010 algumas referências de artigos encontrados, mesmo ao apresentarem um nível de evidência científica menor, foram utilizadas para suportar as evidências encontradas.

Na tabela 2 são descritas as estratégias de busca utilizadas na revisão. Os artigos selecionados foram divididos em 2 blocos: artigos que registram revisões (Tab. 3) e artigos provenientes de ensaios clínicos (Tab. 4).

Tabela 2. Descrição da estratégia de busca. Pesquisa realizada no período de 01 a 26/11/2010.

Base	Termos	Resultados da busca	Estudos selecionados
Medline (via PubMed)	("Mucositis"[Mesh] AND "Cryotherapy"[Mesh]) AND ("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Bone Marrow Transplantation"[Mesh] OR "Stem Cell Transplantation"[Mesh] OR "Hematopoietic Stem Cell Mobilization"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]) AND "2005/11/28"[PDat] : "2010/11/26"[PDat])	1	1
	(("stomatitis"[MeSH Terms] OR "stomatitis"[All Fields] OR ("oral"[All Fields] AND "mucositis"[All Fields]) OR "oral mucositis"[All Fields]) AND ("cryotherapy"[MeSH Terms] OR "cryotherapy"[All Fields])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang] OR Portuguese[lang]) AND "2005/11/28"[PDat] : "2010/11/26"[PDat])	15	11
Bireme	<i>oral mucositis and cryotherapy</i> , publicados de 2005 a 2010, em humanos, em inglês, espanhol e português, publicados até dia 22/11/2010.	30	3
Cochrane	<i>oral mucositis and bone marrow transplantation and cryotherapy</i> , revisões dos últimos 5 anos, publicados até dia 22/11/2010.	6	1

Tabela 3: Revisões que avaliaram a mucosite oral.

Referência	Tipo de revisão	Objeto de Estudo	Método ou Protocolo	Medidas adotadas	Conclusão	Comentários
Harris <i>et al.</i> , 2008 (5)	Sistemática	Evidências empíricas relacionadas com a intervenções para a MO como: higiene e lavagem bucal, intervenções farmacológicas, e outras técnicas foram avaliadas também.	Medline, U.S. National Library para base de dados bibliográficos Médicos, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) e CCRCT (para ECR).	Devem ser adotadas medidas de cuidado clínico e instruir os pacientes para manterem algumas medidas preventivas.	Práticas recomendadas: higiene oral, crioterapia e palifermina. Efeitos não estabelecidos: antibióticos e fatores de crescimento. Outras intervenções: alopurinol, amifostina, glutamina, laser de baixa intensidade, outras lavagens (Zn). Eficácia improvável: Iseganan. Práticas não recomendáveis: clorexidina, sucralsulfato, GM-CSF.	Lacunas na literatura e as oportunidades de pesquisa, educação e alterações práticas foram discutidas.
Keefe <i>et al.</i> , 2007 (6)	Sistemática	Revisar a literatura científica dos últimos três anos para os achados relacionados a mucosite e sua prevenção, profilaxia, e melhor caracterização terminológica.	Publicações do Medline de Janeiro de 2002 a Maio de 2005. 3974 artigos recuperados. 622 utilizados. Termos: stomatitis. Termos para pathobiology, patophysiology and radiation effects and injury. Neoplasms. Somente artigos em inglês.	Sugere o uso de Palifermina. Sugere o uso de Crioterapia.	Propõe alterações nas orientações incluídas de recomendações para o uso de palifermina para a MO associada com o TCTH. Amifostina para proctite induzida por radiação. Para a mucosite associada a altas doses de melfalano indica a crioterapia. Faz outras recomendações e alerta para a não utilização de alguns métodos relacionados a prevenção da mucosite.	Conflitos de interesse não relatados.
Worthington <i>et al.</i> , 2007 (15)	Sistemática	Intervenções para a prevenção da MO em pacientes recebendo tratamento de câncer.	Vários termos de busca relacionados a MO em varias bases de dados.		Aponta para a eficácia dos mais variados métodos utilizados para a redução da MO (amifostina, benzidamina, fosfato de cálcio, enzimas hidrolíticas). Aponta a crioterapia como uma medida preventiva promissora. Entretanto aponta a pequena quantidade de artigos com estudos bem detalhados e delineados.	Conflitos de interesse não relatados.
Migliorati <i>et al.</i> , 2006 (20)	Não Sistemática	Revisão na literatura das diretrizes atuais e alternativas naturais, crioterapia, terapia com laser no tratamento da mucosite alimentar.			Sugere a crioterapia para pacientes submetidos ao TCTH e condicionamento com melfalano.	Conflitos de interesse não relatados.
Scully <i>et al.</i> , 2006 (13)	Sistemática	Rever características clínicas, prevalência, diagnóstico, patogênese, profilaxia e manejo da mucosite.			Sugere que a crioterapia, benzidamina, amifostina tópica podem fornecer algum benefício em situações específicas. Palifermina recentemente aprovado como intervenção em pacientes recebendo regimes de condicionado para o TCTH.	Conflitos de interesse não relatados.

Stokman <i>et al.</i> , 2006 (9)	Metanálise	Avalia a eficácia das intervenções na prevenção da mucosite em pacientes tratados com radio de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia.	Medline, EMBASE e CINAHL. Artigos publicados de 1966 a 2004. Mesh termos utilizados: (mucositis or stomatitis) and neoplasms and (limit to clinical Trial or randomized-controlled Trial).	Várias escalas de avaliação foram utilizadas. Intervenções: clorexidina, iseganan, PTA, crioterapia, sucralfato, glutamina, administração sistêmica de amifostina e GM-CSF/G-CSF.	Quatro intervenções mostraram efeito preventivo sobre a severidade da mucosite: PTA, GM-CSF, crioterapia e amifostina. Sugere que combinar as terapias de profilaxia é mais efetivo. Uma sozinha não resolve.	Conflitos de interesse não relatados.
----------------------------------	------------	---	--	---	---	---------------------------------------

Abreviações: TCTH – transplante de células tronco hematopoiéticas; MO – mucosite oral; DECH – doença do enxerto contra-hospedeiro; CCRCT – Cochrane Central Register; ECR – ensaios clínicos randomizados; Zn –Zinco; GM-CSF – Fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos; MASCC/ISOO - Associação Multinacional de Cuidado de Suporte no Cancro/International Society of Oral Oncology; TBI – irradiação corporal total; PTA - polimixina E, tobramicina e anfotericina B; G-CSF – Fator estimulante de colônia de granulócito.

Tabela 4: Estudos randomizados controlados que avaliaram os efeitos da crioterapia em diversos parâmetros.

Referencia	Tipo de estudo	Local de realização do estudo	População Alvo	Descrição do estudo	Como foi medido	Efeitos	Comentários
Svanberg <i>et al.</i> , 2010 (21)	ECR	Hospital Acadêmico da Universidade de Uppsala, Suécia.	78 pacientes submetidos ao TCTH [39 CRIO (sendo 31 TCTH autólogo e 8 TCTH alogênico) e 39 CONT (sendo 31 TCTH autólogo e 8 TCTH alogênico)]. Idade: >18 anos.	Todos os pacientes receberam quimioterapia padrão para a leucemia apresentada e TBI.	Mucosite mensurada pela escala da OMS.	Houve diminuição do grau da mucosite no CRIO autólogo. <u>MO grau 3-4:</u> AUT CRIO - 23%* e AUT CONT - 52%; ALO CRIO - 88% e ALO CONT - 100%. <u>DI:</u> AUT CRIO - $\kappa=7$ dias e AUT CONT $\kappa=4,4$ dias/ALO CRIO $\kappa=7,3$ dias* e ALO CONT $\kappa=25,8$ dias. <u>Dias de NPT:</u> AUT CRIO - $\kappa=4,4$ dias [SD: 4,5] e AUT CONT - $\kappa=6,5$ dias [SD: 4,6] ALO CRIO - $\kappa=7,5$ dias [SD: 4,4] e ALO CONT - $\kappa=10$ dias [SD: 6,2] Preservou o nível de S-albumina. Não notou mudanças na taxa de infecção. * $p<0,05$ comparado com o CONT.	
Ohbayashi <i>et al.</i> , 2008 (25)	Coorte retrospectiva	Kagawa Medical University Hospital.	96 pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico (41 subgrupo CST e 55 subgrupo RIST) Média de idade: CST - 33,9 anos ($\pm 10,8$) RIST - 49,2 anos ($\pm 12,6$)	Intervenções propostas: crioterapia e higiene bucal aplicadas durante a infusão de MEL.	Mucosite foi avaliada segundo a escala do NCI-CTC. Os fatores clínicos foram analisados por análise univariável e multivariável.	Incidência da MO foi de 30,9% no subgrupo RIST e 90,2% no subgrupo CST. Após o início das intervenções orais a taxa de mucosite reduziu de 71,1% para 25,6%. (IC= 95%; P <0,5)	
Gori <i>et al.</i> , 2007 (17)	ECR	Instituto de Hematologia e Oncologia Médica da Universidade de Bologna.	130 pacientes submetidos ao TCTH alogênico (60 CONT e 62 CRIO). Média de idade: CRIO - 35,5 anos (9-59) e CONT - 40 anos (8-66). TBI incluído ou não. MTX para a profilaxia de DECH.	50 pacientes receberam ácido fólico como resgates, 6-24h após o MTX. Crioterapia iniciou na infusão de MTX e e foi mantida por 1 hora (baseado no tempo de meia-vida do MTX).	A avaliação da cavidade oral foi realizada uma vez ao dia, a severidade da MO foi avaliada com base na escala da OMS. A avaliação foi feita por pelo menos 20 dias após o transplante.	A crioterapia (1h) não tem efeito no tratamento da MO causada por MTX utilizado na prevenção da DECH. Incidência da mucosite grau 3-4: 29% para o CRIO e 32% para o CONT. Não se observou diferença no grupo que recebeu e no que não recebeu resgate com ácido fólico nem no que foi submetido a TBI.	

Crítérios de exclusão: pacientes com MO previa a inclusão no estudo e pacientes que não receberam pelo menos 3 doses de MTX foram excluídos.

Papadeas <i>et al.</i> , 2007 (22)	ECR	Hospital Universitário de Patras, Grécia.	76 pacientes (36 CRIO e 40 CONT). Média de idade: CRIO – 62,6 anos (50-82) e CONT – 61 anos (42-78).	Pacientes foram instruídos a manter gelo na boca 5 min antes e por mais 30 min até término da infusão de 5-FU (regime de Mayo)	MO avaliada por um otorrinolaringologista cego para o estudo. IC: 95%	Redução significativa da toxicidade oral no CRIO em três ciclos de quimioterapia. Os resultados deste estudo incentivam o uso da crioterapia em pacientes que recebem 5-FU para o alívio da estomatite.	Crioterapia fácil de executar, barato, não interfere com a eficácia de agentes antineoplásicos.
Svanberg <i>et al.</i> , 2007 (14)	ECR	Hospital Acadêmico da Universidade de Uppsala, Suécia.	78 pacientes submetidos ao TCTH [39 CRIO (sendo 31 TCTH autólogo e 8 TCTH alogênico) e 39 CONT (sendo 31 TCTH autólogo e 8 TCTH alogênico)]. Idade: >18 anos.	Todos os pacientes receberam quimioterapia padrão para a leucemia apresentada e TBI.	MO foi mensurada pela escala da OMS.	Utilização de opióides IV: CRIO 0,77 dias ($\pm 2,3$) e CONT 2,44 dias ($\pm 4,6$; $t = -$ 2,053; $df=76$; $p=0,045$) A crioterapia é eficaz para reduzir a mucosite e é bem tolerada, consequentemente, reduz o número de dias com opióides IV nos pacientes submetidos a terapia mieloblástica/TCTH.	
Lillebly <i>et al.</i> , 2006 (26)	ECR	Universidade de Washington	40 pacientes (21 CRIO e 19 CONT) com MM e submetidos ao TCTH autólogo. Média de idade: CRIO – 59anos (51-71) e CONT – 57anos (33-72).	Crioterapia foi administrada a pacientes recebendo altas doses de MEL (infusão de 200mg/m ² por 1 hora). Crioterapia durante e após o término da infusão por mais 6 horas. Os dados foram coletados diariamente para cada paciente.	Escala de dor: 0-10 (0 sem dor e 10 pior dor). O grau de dificuldade para cada atividade: 0-4 (0 sem dificuldade e 4 incapazes de realizar). A avaliação oral foi feita por um enfermeiro. A MO foi avaliada segundo NCI- CTC.	A crioterapia foi bem tolerada pelos pacientes. A MO grau 3-4 apresentou considerável redução (presença de mucosite: 74% no CONT e 14% no CRIO). P=0,0005.	

Abreviações: ECR – Ensaio clínico randomizado; CRIO – grupo crioterapia; CONT – grupo controle; MM- Mieloma Múltiplo; TCTH – Transplante de células tronco hematopoiéticas; MEL – melfalano; NCI-CTC – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; TBI – Irradiação corporal total; MTX – metotrexato; DECH – Doença do enxerto contra-hospedeiro; MO – mucosite oral; OMS – Organização Mundial da Saúde; 5-FU – 5-flururacil; CST – Transplante de células tronco convencional; RIST – Transplante de células tronco de intensidade reduzida; AUT CRIO – grupo crioterapia com transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; AUT CONT – grupo controle com transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas; ALO CRIO – grupo crioterapia com transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas; ALO CONT – grupo controle com transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas; DI – dias de internação; \bar{x} – média; SD – desvio padrão.

AVALIAÇÃO DE RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na literatura encontramos vários estudos comprovando os prejuízos causados pela mucosite (grau 3-4) nos pacientes submetidos ao TCTH (9, 13, 20, 21, 22, 24, 25, 26). Estes pacientes são os que mais sofrem com este dano. Com a ampliação do uso de esquemas terapêuticos mais agressivos, a importância da mucosite, como toxicidade limitante, vem aumentando e tornando seu controle uma prioridade na oncologia clínica (8, 9). Por isso, ao longo dos anos especialistas vem tentando desenvolver e aprimorar técnicas de controle da MO, que é uma das complicações que mais acomete os pacientes submetidos ao tratamento destas neoplasias.

A revisão da literatura baseada nos ensaios clínicos reandomizados demonstrou a importância do uso da crioterapia na profilaxia da MO induzida pelo tratamento quimioterápico, radioterápico e/ou combinação de ambos. Percebe-se a crescente preocupação e necessidade em controlar a mucosite nos processos antineoplásicos e principalmente nos condicionamentos para o TCTH. A grande maioria dos artigos selecionados indica a utilização da crioterapia para prevenir o surgimento dos danos citotóxicos causados às mucosas pelos tratamentos antineoplásicos.

A maior parte dos relatos encontrados indica a utilização da crioterapia no tratamento profilático da MO causada por fármacos com tempo de meia-vida curta. Como por exemplo, melfalano, metotrexato (MTX) e 5-FLU. A crioterapia tem se mostrado eficiente quando administrada com início anterior, durante e depois à administração do quimioterápico. Estes fármacos são comumente utilizados no tratamento antineoplásico em altas doses no condicionamento para o TCTH (5, 6, 9, 17, 22, 26); ou então para pacientes com regime para a profilaxia da doença do enxerto contra-hospedeiro (DECH; ex. MTX) (5, 17).

Gori *et al.* (2007) não confirmam a eficácia da crioterapia na prevenção da MO causada pela administração de MTX em baixas doses, para prevenção da DECH pós TCTH; 75 pacientes (de um total de 130 pacientes) receberam lascas de gelo no início da quimioterapia por até 60 minutos (pico plasmático MTX = 30 minutos após início da infusão). Neste estudo a maior parte dos pacientes tinha maior propensão a desenvolver mucosite por terem recebido transplante alogênico (17).

Outros fármacos que apresentam estudos, mas ainda faltam indícios suficientes para formular uma recomendação da crioterapia, incluem etoposido, cisplatina, mitomicina e vimblastina (5, 15). Na terapia quimioterápica a utilização de outros fármacos antineoplásicos, e principalmente a inovação na área de medicamentos, para estes tratamentos é cada vez maior. Um dos motivos para o aumento de protocolos no controle das neoplasias sanguíneas é o avanço na produção e

descoberta de novos medicamentos capazes de combater mais eficientemente as leucemias e os linfomas. Frente a isso se observa a necessidade de ampliar os estudos da utilização da crioterapia na profilaxia da MO de pacientes submetidos a regimes antineoplásicos com outros quimioterápicos (23, 26).

Tem sido sugerida a utilização da crioterapia com início anterior, durante e após a infusão em bolus de alguns quimioterápicos. MASCC (2005) *Mucositis Guidelines* recomenda para a prevenção da MO em paciente submetidos a quimioterapia com 5-FLU em bolus a crioterapia por 30 minutos durante a infusão do fármaco. É sugerido que o início seja 5 minutos antes do da infusão permanecendo por 30 minutos (até o final da infusão do fármaco). O protocolo ainda sugere o uso da crioterapia entre 20-30 minutos para tentar diminuir a MO causada pela infusão de edatrexate. Recomenda também a utilização para altas doses de melfalano (5, 8, 12, 15, 18). Este dado é abordado e suportado, pelas análises feitas por Stokman *et al.* (2006) em uma meta-análise publicada na *J Dent Res* referente o assunto (9).

Stokman *et al.* (2006) relatam um total de 27 diferentes tipos de intervenções para a prevenção da MO. Os autores apontam para um total de quatro intervenções (antimicrobiano para a flora oral, polimixina + tobramicina + anfotericina B, crioterapia e administração sistêmica de fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos/fator estimulante de colônia de granulócito (GM-CSF/G-CSF) que apresentaram resultados positivos na prevenção dos efeitos causados pela MO. Os estudos analisados por Stokman *et al.*, que mostram os efeitos benéficos da crioterapia, são para a sua utilização no tratamento da MO induzida pelo 5-FLU (9).

Svanberg *et al.* (2007) mostram que o início da crioterapia menos que 5 minutos antes da infusão da quimioterapia diminui o desenvolvimento da MO e reduz a dor, encurtando assim o número de dias de utilização de analgésicos opióides intravenosos em pacientes submetidos ao condicionamento para TCTH autólogo (14, 24, 26) . Os pacientes submetidos ao TCTH autólogo apresentaram período de nadir maior, e um escore menor para a mucosite em 9-11 dias e os alogênicos apresentaram escore menor para a mucosite em 16-18 dias. Por causa dos diferentes tempos de neutropenia, não se pode fazer a comparação entre os diferentes tipos de TCTH (14).

Pacientes com mielodisplasia que foram submetidos a regime quimioterápico com TBI (quando necessário) para submissão ao TCTH alogênico apresentaram redução na severidade da mucosite grau 3-4 (21, 26). Apresentaram ainda diminuição no número de dias de hospitalização, tiveram uma maior preservação dos níveis de S-albumina, o que resultou em um melhor estado

nutricional culminando em diminuição de dias com nutrição parenteral total. Entretanto a taxa de infecção não foi alterada (21).

Migliorati *et al.* (2006) em uma revisão na literatura que relaciona 167 artigos apontam para a necessidade de mais estudos, com melhor delineamento, com controles adequados e avaliadores-cegos para a utilização ou não das técnicas estudadas. São necessários mais estudos com maiores amostras e uma maior variedade de protocolos quimioterápicos deve ser estudada para permitir a recomendação científica da crioterapia de forma mais abrangem (20).

Lillebly *et al.* (2006), em um estudo com 40 pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico com melfalano em altas doses (200mg/m^2), sugere um período de crioterapia de aproximadamente 7 horas (este período compreende o início da crioterapia até 6 horas após a infusão de 30 minutos do fármaco). Os pacientes do estudo não apresentaram adesão total ao tratamento. Dos 21 pacientes no grupo experimental 14 relataram utilização da crioterapia por pelo menos 5 horas após a infusão do melfalano, 2 por mais de 2 horas e 5 pacientes não relataram o tempo específico do uso do gelo. Alguns pacientes reclamaram da frieza do gelo e interromperam sua utilização. A média de utilização de gelo foi de uma xícara por hora. Os pacientes reportaram menor dificuldade para engolir, comer, beber, conversar, dormir, sendo menos prejudicados que os pacientes do grupo controle (26).

Mori *et al.* (2006) contestam o estudo de Lillebly *et al.* (2006) por terem considerado que o tempo de infusão e a dose de melfalano e o tempo de crioterapia foram muito elevados. Ressalta para a dificuldade em fazer os pacientes manterem a boca resfriada durante todo o tempo de infusão e contestam a aceitação e adesão dos pacientes a este regime proposto (23).

Um estudo com pacientes adultos com câncer gástrico ou coloretal (tumores sólidos) submetidos ao regime quimioterápico proposto por Mayo (com utilização de 5-FLU/leucovorina) e com crioterapia por 45 minutos durante a infusão dos fármacos mostra que a crioterapia melhora da gravidade dos danos a mucosa. Estes dados não podem ser extrapolados para outras populações, mas apontam para a eficácia da crioterapia na redução da MO (27).

A duração e a intensidade necessária da crioterapia ainda requerem investigação adicional (23, 26). Os dados científicos até agora tem se mostrado promissores, mas requerem maiores estudos com populações diferentes. Ainda, indivíduos que não toleram o frio na cavidade oral não toleram bem a crioterapia. A diminuição da duração da crioterapia leva a redução da incidência de sintomas desagradáveis. O que pode contribuir para a sua maior tolerabilidade e pode conduzir ao aperfeiçoamento da técnica (23, 24).

Embora a utilização da crioterapia não esteja associada a qualquer evento adverso sério, os pacientes informam certos sintomas desagradáveis, incluindo calafrios e náuseas devido à exposição contínua ao gelo (23). Estes apontamentos corroboram com os de Papadeas *et al.* (2007) que apontam para alguns efeitos desagradáveis relacionados, como: dor de cabeça, dormência na boca, dor nas gengivas e dor de garganta, o que diminuir a adesão do paciente ao tratamento (22). Svanberg *et al.*, (2007) relata que 18% de sua amostra relataram que a crioterapia oral era desagradável e, entre essas, 10% a achavam muito desagradável, principalmente por que causava uma dor aguda nos dentes. Entretanto, a crioterapia é bem suportada por todos os pacientes (14).

A crioterapia não é indicada com agentes antineoplásicos como oxaliplatina ou capecitabina, que são conhecidos por causar um aumento do problema com a exposição ao frio. Oxaliplatina é associada com sintomas neurológicos agudos, incluindo a tensão da mandíbula e disestesia laringofaríngea, que geralmente ocorrem após a exposição ao frio (5).

Ohbayashi *et al.* (2008) analisaram a incidência da MO em 96 pacientes submetidos ao TCTH alogênico com ou sem intervenção oral (crioterapia, cuidados relacionados à higiene oral, grupo controle). Dois protocolos foram estudados: convencional (CST – com altas doses de ciclofosfamida/TBI ou bussulfano/ciclofosdamida) e o protocolo de baixa intensidade (RIST – com fludarabina + doses variadas de melfalano, fludarabina + melfalano ou fludarabina + melfalano + ciclofosfamida). A ocorrência de MO diminuiu após as instruções de cuidados bucais. (25).

Como pode se verificar não existe um consenso de qual a melhor forma de administrar a crioterapia nos pacientes submetidos aos regimes quimioterápicos. Entretanto, os dados apontam, de forma positiva, para a sua utilização nos tratamentos antineoplásicos das células sanguíneas (12, 16, 20). O efeito benéfico da crioterapia depende de vários aspectos, tempo de infusão do fármaco, tempo de meia-vida do fármaco, adesão do paciente a técnica, tipo de transplante ao qual o paciente é submetido. Para podermos indicar a crioterapia de forma mais ampla são necessários mais estudos e que englobem os mais diversos protocolos de quimioterapia existentes. Saber o tempo de meia-vida do fármaco se ele é ou não excretado na saliva também são pontos importantes que devem ser considerados (21).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da literatura mostrou que a implantação da utilização de crioterapia nos condicionamentos para transplantes autólogos e alogênicos se apresenta como uma medida profilática eficaz da MO apresentada por estes pacientes. Os resultados demonstraram que a crioterapia causa melhora significativa da MO reduzindo sua gravidade, os dias de internação do paciente, a utilização de analgésicos opióides, os dias com NPT, fatores que contribuem para a melhora da qualidade de vida do paciente e conseqüentemente a redução dos custos do tratamento quimioterápico. Ainda, a crioterapia é uma técnica de baixo custo e não apresenta efeitos colaterais severos o que justifica o desenvolvimento de mais ensaios clínicos envolvendo outros protocolos quimioterápicos.

Até o momento faltam estudos relacionando a utilização da crioterapia com outros fármacos utilizados no TCTH, como ciclofosfamida, citarabina, carmustina, etoposido. A ciclofosfamida e a citarabina são os fármacos mais comumente associados a MO e são os medicamentos mais utilizados nestes protocolos antineoplásicos.

Na literatura encontramos a indicação da utilização conjunta de duas ou mais técnicas de controle e profilaxia da mucosite para o tratamento da MO. A crioterapia e a laserterapia são técnicas que não demandam alta tecnologia. Além disso, a terapia com laser de baixa intensidade é indicada por apresentar um efeito analgésico e antiinflamatório (9, 18, 28, 29, 30). A utilização destas duas técnicas pode ser bastante promissora no tratamento da MO induzida por quimioterapia em altas doses ou nos pacientes submetidos ao condicionamento ao TCTH. Entretanto mais estudos validando estas técnicas e sua aplicabilidade, nestes tratamentos, são necessários.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional do Câncer (INCA). O que é o câncer? [Acesso em 22/11/2010]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Instituto Nacional do Câncer. Leucemia. [Acesso em 22/11/2010]. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia>>.
3. Associação da Medula Óssea. Transplante de Medula Óssea. [Acesso em 22/11/2010]. Disponível em: <<http://www.ameo.org.br/principal/interna2.php?id=5>>.
4. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck*. 2004 Jan;26(1):77-84.
5. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2008 Feb;12(1):141-52.
6. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, *et al*. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007 Mar 1;109(5):820-31.
7. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004 Jan-Feb;2(1):21-32; discussion 35-6.
8. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal radio e quimioinduzida. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 2007; 73(4): 562-68.
9. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res*. 2006 Aug;85(8):690-700.
10. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:277-84.
11. Luiz AC, EduardoFP, Bezinelli LM, Correa L. Alterações bucais e cuidados orais no paciente transplantado de medula óssea. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2008;30(6):480-487.
12. MASCC/ISOO, T.M.s.g.o. Summary of evidence-based clinical practice guidelines for care of patients with oral and gastrointestinal mucositis (2005 update). [Acesso em 22/11/2010]. Disponível em: <<http://www.mascc.org/>>.
13. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006 May;12(3):229-41.
14. Svanberg A, Birgegard G, Ohm K. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy--a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2007 Oct;15(10):1155-61.

15. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD000978.
16. Keefe DM. Mucositis guidelines: what have they achieved, and where to from here? *Support Care Cancer.* 2006 Jun;14(6):489-91.
17. Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, Errico A, Mega A, Alberani F, *et al.* Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group. *Bone Marrow Transplant.* 2007 Mar;39(6):347-52.
18. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, *et al.* Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004 May 1;100(9 Suppl):2026-46.
19. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD001973.
20. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer.* 2006 Jun;14(6):533-40.
21. Svanberg A, Ohrn K, Birgegard G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition - a randomised controlled trial. *J Clin Nurs.* 2010 Aug;19(15-16):2146-51.
22. Papadeas E, Naxakis S, Riga M, Kalofonos C. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: a randomized controlled study. *Eur J Oncol Nurs.* 2007 Feb;11(1):60-5.
23. Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, Mihara A, Ikeda Y, Okamoto S. Cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplant.* 2006 Nov;38(9):637-8.
24. Mori T, Yamazaki R, Aisa Y, Nakazato T, Kudo M, Yashima T, *et al.* Brief oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer.* 2006 Apr;14(4):392-5.
25. Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, Iwasaki A, Ogawa T, Inagaki N, *et al.* Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2008 Oct;87(10):837-45.
26. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, *et al.* A prospective, randomized study of cryotherapy 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 Jun;37(11):1031-5.
27. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer.* 2008 Apr 1;112(7):1600-6.
28. Rampini MP, Ferreira EMS, Ferreira CG, Antunes HS. Utilização da terapia com laser de baixa potência para prevenção de mucosite oral: revisão de literatura. *Rev. bras. cancerol.* 2009 Jan-Mar;55(1):59-68.
29. Bonan PRF, Lopes MA, Alves FA, Almeida OP. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Rev. bras. cancerol.* 2005;51(3):235-242.
30. Trucci VM, Veeck EB, Morosolli AR. Current strategies for the management of oral mucositis induced by radiotherapy or chemotherapy. *Rev. odonto ciênc* 2009 July-Sept 24(3).

ANEXO

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Escopo e política

A Revista HCPA tem a finalidade de publicar trabalhos de todas as áreas relevantes da Ciência da Saúde. Além dos números regulares, a Revista HCPA publica o suplemento da Semana Científica do HCPA. Na seleção dos artigos para publicação, avaliam-se a originalidade, a relevância do tema e a qualidade da metodologia científica utilizada, além da adequação às normas editoriais adotadas pela revista. Todos os artigos publicados são revisados por pares anônimos. A decisão sobre a aceitação do artigo para publicação ocorrerá, sempre que possível, no prazo de três meses a partir da data de submissão. Os direitos autorais dos artigos automaticamente são transferidos para a Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). O conteúdo do material enviado para publicação na Revista não poderá ter sido publicado anteriormente, nem submetido para publicação em outras revistas. Para serem publicados em outras revistas, ainda que parcialmente, necessitarão de aprovação por escrito dos Editores. Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores. Os artigos originais, de revisão, atualização ou cartas podem ser redigidos em português, inglês ou espanhol. O artigo deve se enquadrar em uma das diferentes categorias de artigos da revista.

Forma e preparação de artigos

SÃO ACEITOS PARA PUBLICAÇÃO

Editorial

Comentário crítico e aprofundado, preparado a convite dos Editores e/ou submetido por pessoa com notório saber sobre o assunto abordado. Os editoriais podem conter até 900 palavras e cinco referências. Esta seção pode incluir o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista

Artigos Originais

Apresentam resultados inéditos de pesquisa, constituindo trabalhos completos que contêm todas as informações relevantes para o leitor que deseja repetir o trabalho do autor ou avaliar seus resultados e conclusões. A sua estrutura formal deve apresentar os tópicos Introdução, Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser apontadas. Sugere-se, quando apropriado, o detalhamento do tópico "Método", informando o desenho do estudo, o local onde foi realizado, os participantes do estudo, os desfechos clínicos de interesse e a intervenção. Para esses artigos, deve-se apresentar um resumo contendo Introdução, Objetivo(s), Métodos, Resultado(s) e Conclusão(ões).

Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 3.000 palavras, com um total de 5 figuras ou tabelas e, no máximo, 40 referências.

Comunicações Breves

Artigos originais, porém mais curtos, abordando campos de interesse na área da saúde, com resultados preliminares ou de relevância imediata, devem ter até 1.500 palavras. Incluir um resumo, seguindo o modelo dos artigos originais e, no máximo, uma tabela ou figura, além de, no máximo, 15 referências.

Artigos de Revisão

Preferencialmente solicitados pelos Editores a especialistas da área. Objetivam englobar e avaliar criticamente os conhecimentos disponíveis sobre determinado tema, comentando trabalhos de outros autores, baseados em uma bibliografia abrangente ou eventualmente por demanda espontânea. Devem conter até 6.000 palavras com um total de 3 tabelas ou figuras. Esses artigos devem apresentar resumo, não necessariamente estruturado. Uma lista abrangente, porém não excessiva, de referências. Preferencialmente até 80 referências para artigos nesta modalidade.

Relatos de Casos

Apresentação de experiência profissional, baseada em estudo de casos peculiares e comentários sucintos de interesse para atuação de outros profissionais da área. Devem conter até 1.500 palavras, com um total de 3 tabelas ou figuras e, no máximo, 25 referências, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

A sua estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, explicando a relevância do caso; Apresentação estruturada do caso (por exemplo: identificação do paciente queixa e história patológica pregressa, antecedentes pessoais e familiares e exame clínico) e Discussão. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos.

Imagens Diagnósticas

Imagens elucidativas de situações médicas, com 2 a 3 imagens (mínimo de 300 dpi), acompanhadas de um texto de, no máximo, 20 linhas.

Cartas

Opiniões e comentários sobre o conteúdo da revista, sua linha editorial ou sobre temas de relevância científica: os textos devem ser breves com, no máximo, 500 palavras. Podem ser comentários sobre material publicado na revista ou trazer dados novos e observações clínicas. Apenas uma tabela e uma figura são permitidas e, no máximo, cinco referências.

CONFLITOS DE INTERESSE

Conflitos de interesse surgem quando o autor, revisor ou editor tem relações pessoais ou financeiras que influenciam seu julgamento. Estas relações podem criar tendências favoráveis ou desfavoráveis a um trabalho e prejudicar a objetividade da análise, autoria ou editoração. Autores e pareceristas do processo de revisão devem informar sobre possíveis conflitos de interesse. Isto se estende para editoriais e artigos de revisão e deve ser feito na ocasião do envio do manuscrito. Cabe ao editor decidir se esta informação deve ou não ser publicada e usar esta informação para

tomar decisões editoriais. Uma forma comum de conflito de interesse é o financiamento de trabalhos de pesquisa por terceiros, que podem ser empresas, órgãos públicos ou outros. Esta obrigação para com a entidade financiadora pode levar o pesquisador a obter resultados que a satisfaçam, tornando o estudo tendencioso. Autores devem descrever a interferência do financiador em qualquer etapa do estudo, bem como a forma de financiamento e o tipo de relacionamento estabelecido entre patrocinador e autor. Conflitos de interesse podem ocorrer quando o parecerista que revisa um artigo tem alguma forma de relacionamento com um ou mais dos autores. Os autores podem optar por informar nomes de pareceristas para os quais seu artigo não deva ser enviado, justificando-se. Pareceristas devem recusar artigos para os quais eles se julguem incapazes de revisão não-tendenciosa.

PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE

Pacientes

Informações e imagens de pacientes que permitam sua identificação só devem ser publicadas com autorização formal e por escrito do paciente e apenas quando necessárias ao objetivo do estudo. Para a autorização formal, a paciente deve conhecer o conteúdo do artigo e ter ciência de que este artigo poderá ser disponibilizado na Internet. Em caso de dúvida sobre a possibilidade de identificação de uma paciente, como fotos com tarjas sobre os olhos, deve ser obtida a autorização formal. No caso de distorção de dados para evitar identificação, autores e editores devem assegurar-se de que tais distorções não comprometem os resultados do estudo.

EXPERIÊNCIAS COM SERES HUMANOS E ANIMAIS

Toda matéria relacionada com pesquisa em seres humanos e pesquisa em animais deve ter aprovação prévia de Comitê de Ética em Pesquisa ou Comissão de Ética no uso de animais, respectivamente. Os trabalhos deverão estar de acordo com as recomendações da Declaração de Helsinque (vigente ou atualizada), das Resoluções CNS 196/96 e complementares e da Lei 11.794/2008 para estudos em animais. É importante indicar o número do registro do projeto no respectivo Comitê ou Comissão de ética, bem como da CONEP, se aplicável. Ensaios clínicos realizados no Brasil devem ser registrados no SISNEP – Sistema Nacional de Ética em Pesquisa, através do website <http://portal.saude.gov.br/sisnep/>. Ensaios clínicos realizados em qualquer país podem ser registrados em diversas instituições, como o website <http://www.clinicaltrials.gov/>, iniciativa do U.S. *National Institutes of Health*, e outras.

PREPARO DO ARTIGO

Já possui um Login/Senha para a Rev HCPA? [ACESSO](#)
Não tem Login/Senha? [CADASTRO DE USUÁRIOS](#)
O cadastro no sistema e posterior acesso ou login são obrigatórios para submissão como também para verificar o estágio das submissões.

Identificação: devem constar: a) Título do artigo, que deve ser conciso e completo, descrevendo o assunto a que se refere (palavras supérfluas devem ser omitidas). Deve-se apresentar a versão do título abreviado para

constar no cabeçalho e título no idioma inglês; b) nome completo dos autores; c) instituição e o setor ou unidade da instituição a que cada autor está filiado (títulos pessoais e cargos ocupados não deverão ser indicados); d) nome do setor ou unidade da instituição onde o trabalho foi realizado; e) indicação do autor responsável pela correspondência, acompanhada do endereço eletrônico; f) se o trabalho tiver sido subvencionado, deve-se indicar o nome da agência de fomento que concedeu o subsídio; g) se tiver sido baseado em uma tese acadêmica, deve-se indicar o título, ano e a instituição em que foi apresentada; h) se tiver sido apresentado em reunião científica, deve-se indicar o nome do evento, o local e a data da realização.

Resumo e descritores: os artigos devem conter o resumo em português e em inglês. Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras). Os resumos estruturados, exigidos apenas para os artigos originais, devem apresentar, no início de cada parágrafo, o nome das subdivisões que compõem a estrutura formal do artigo (Introdução, Método, Resultados, Discussão e Conclusões). Os descritores (palavras-chave), expressões que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de 3 a 10, fornecidos pelo autor, baseando-se no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (*Medical Subject Headings*) da *National Library of Medicine* disponível no endereço eletrônico: <http://decs.bvs.br>. Devem ser apresentados em português e em inglês.

Texto: deverá obedecer à estrutura exigida para cada categoria de artigo. Citações no texto e as referências citadas nas legendas das tabelas e das figuras devem ser numeradas consecutivamente na ordem em que aparecem no texto, com algarismos arábicos (números-índices). As referências devem ser citadas no texto entre parênteses, conforme o exemplo: Referências (1).

Tabelas: devem ser numeradas consecutivamente, com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e encabeçadas por um título apropriado. Devem ser citadas no texto, sem duplicação de informação. As tabelas, com seus títulos e rodapés, devem ser autoexplicativas. Tabelas provenientes de outras fontes devem citar as referências originais no rodapé.

Figuras e gráficos: as ilustrações (fotografias, gráficos, desenhos etc.) devem estar em formato JPG (em alta resolução - 300 dpi). Devem ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e serem suficientemente claras para permitir sua reprodução e estarem no mesmo idioma do texto. Não serão aceitas fotocópias. Se houver figuras extraídas de outros trabalhos previamente publicados, os autores devem providenciar a permissão, por escrito, para a sua reprodução. Esta autorização deve acompanhar os manuscritos submetidos à publicação.

Análise estatística: os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de

significância estatística (ex, $P < 0,05$; $P < 0,01$; $P < 0,001$) devem ser mencionados.

Abreviações: as abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Em seguida, não se deve repetir o nome por extenso.

Nome de medicamentos: deve-se usar o nome genérico.

Havendo citação de aparelhos/equipamentos: todos os aparelhos/ equipamentos citados devem incluir modelo, nome do fabricante, estado e país de fabricação.

Agradecimentos: devem incluir a colaboração de pessoas, grupos ou instituições que mereçam reconhecimento, mas que não tenham justificadas suas inclusões como autoras; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, etc. Devem vir antes das referências bibliográficas.

Referências: devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com algarismos arábicos. A apresentação deverá estar baseada no formato denominado "Vancouver Style", conforme exemplos abaixo, e os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o estilo apresentado pela *List of Journal Indexed in Index Medicus*, da *National Library of Medicine* e disponibilizados no endereço: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências; apenas citados no texto ou em nota de rodapé.

A lista de referências deve seguir os exemplos abaixo:

Artigos de periódicos (de um até seis autores)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? *Rev Bras Psiquiatr.* 1998;20:113-6.

Artigos de periódicos (mais de seis autores)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315:157-61.

Artigos sem nome do autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J.* 1994;84:15.

Livros no todo

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Capítulos de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Livros em que editores (organizadores) são autores

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Teses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Trabalhos apresentados em congressos

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Outros tipos de referência deverão seguir o documento International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html), disponível na Internet, May 2009.

Requisitos técnicos

Arquivo word (.doc ou .rtf), digitado em espaço simples, fonte tamanho 10, margem de 2 cm de cada lado, página de título, resumo e descritores, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas e as imagens enviadas em formato jpg ou tiff.