



ELOISA MULLER DE CARVALHO

**“PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA PELO
TRATAMENTO DO CÂNCER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES –
REVISÃO SISTEMÁTICA”**

PIRACICABA

2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

ELOISA MULLER DE CARVALHO

**“PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA PELO
TRATAMENTO DO CÂNCER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES –
REVISÃO SISTEMÁTICA”**

Orientador: Antonio Carlos Pereira

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONALIZANTE
APRESENTADA À FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE
PIRACICABA DA UNICAMP PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO
DE MESTRA EM ODONTOLOGIA EM SAÚDE COLETIVA.

Este exemplar corresponde à versão final da dissertação
defendida pela aluna Eloisa Muller de Carvalho e
orientada pelo Prof. Antonio Carlos Pereira.

Assinatura do Orientador

**PIRACICABA
2013**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

3
C256p Carvalho, Eloisa Muller de, 1969-
Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pelo tratamento do câncer em crianças e adolescentes - revisão sistemática / Eloisa Muller de Carvalho. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Antonio Carlos Pereira.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Oncologia. 2. Transtornos de deglutição. I. Pereira, Antonio Carlos, 1967-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Prevention and treatment of oral mucositis induced by cancer treatment in children and adolescents - systematic review

Palavras-chave em inglês:

Medical oncology

Deglutition disorders

Área de concentração: Odontologia em Saúde Coletiva

Titulação: Mestra em Odontologia em Saúde Coletiva

Banca examinadora:

Antonio Carlos Pereira [Orientador]

Marcelo Fava de Moraes

Danilo Bonadia Catani

Data de defesa: 26-07-2013

Programa de Pós-Graduação: Odontologia em Saúde Coletiva

Unidade BCCL
T/UNICAMP 10253p
Cutter _____
V. _____ Ed. _____
Tombo BC 102116
Proc. 16-94-13
C _____ D X
Preço R\$ 11,00
Data 19/11/13
Cód. tit. 914152



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de Mestrado Profissionalizante, em sessão pública realizada em 26 de Julho de 2013, considerou a candidata ELOISA MULLER DE CARVALHO aprovada.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Antonio C. Pereira", written over a horizontal line.

Prof. Dr. ANTONIO CARLOS PEREIRA

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Marcelo Fava de Moraes", written over a horizontal line.

Prof. Dr. MARCELO FAVA DE MORAES

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Danilo Bonadia Catani", written over a horizontal line.

Prof. Dr. DANILO BONADIA CATANI

Dedico este estudo a todos os pacientes oncológicos, em especial às crianças.

“Que este estudo possa contribuir para a prevenção e manejo da mucosite oral, efeito adverso da terapia do câncer, fortalecendo os pacientes para o enfrentamento à quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea, melhorando a qualidade de vida dos mesmos.”

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Fábio Muller de Carvalho, meu filho (*in memoriam*), a quem sua experiência de vida fez com que eu produzisse este trabalho.

Ao meu filho Rafael, que merece toda minha atenção, porém, durante esta caminhada profissional, a dividiu para que eu pudesse produzir este estudo.

Aos meus pais Oscar e Bárbara, por me criar e educar com amor e paciência ensinando-me a enfrentar as dificuldades da vida.

Ao meu marido Eduardo, sempre me motivando nos estudos e no trabalho, reconhecendo o valor, as dificuldades e os benefícios dos mesmos.

Aos meus irmãos Simone e Cleber que fazem parte da minha família, de maneira ativa na minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba – Universidade Estadual de Campinas, na pessoa do Sr. Prof. Diretor Dr. Jacks Jorge Júnior, onde realizei essa importante qualificação profissional.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Antonio Carlos Pereira, pelos ensinamentos durante a realização desse trabalho científico. Sua seriedade no trabalho, habilidade de escrever, clareza na comunicação e percepção das coisas da vida são aspectos relevantes dos meus agradecimentos.

À Dra. Valéria Silva Cândido Brizon que esteve ao meu lado nos momentos difíceis desta caminhada, me incentivando e acreditando no bom resultado desse trabalho.

Ao Dr. Pedro Augusto Thiene Leme, colega de mestrado, por participar na busca dos artigos da presente revisão sistemática.

À Dra. Fabiana de Lima Vazquez por incentivar-me à este curso de mestrado e dar apoio à este estudo.

À Dra. Carmen Regina Nogueira de Carvalho por colaborar com este estudo.

À Dra. Lidia Fatima Hildebrand e Silva, pela amizade, companhia e motivação.

À todas as pessoas que participaram, contribuindo para realização deste trabalho, direta ou indiretamente, agradeço.

“Terei menor tendências a negar meu sofrimento quando aprender que Deus o usa para moldar-me e atrair-me para mais perto de si. Deixarei de ver minhas dores como interrupções dos meus planos e serei mais capaz de vê-las como meios de Deus fazer-me pronto a recebê-lo”.

Henri Nouwen

RESUMO

Este estudo é composto por um artigo, cujo objetivo principal foi investigar a eficácia dos métodos de prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela terapia do câncer em crianças e adolescentes. Trata-se de uma revisão sistemática de literatura (RSL) realizada por meio da análise retrospectiva de estudos primários que focalizaram a prevenção e o tratamento da mucosite oral. Os procedimentos metodológicos foram baseados nas recomendações da *Cochrane Collaboration* (Clarke, 2001), caracterizada pela análise criteriosa dos estudos selecionados, conforme o nível de evidência e relevância na área, síntese e interpretação dos dados. **Capítulo 1:** Um total de 1.394 registros potencialmente relevantes foram encontrados em seis bases de dados. Do total de registros, 254 estavam duplicados. Assim, os resumos de 1.140 estudos foram lidos, dos quais 1.038 referências foram excluídas com base nos resumos, e 102 foram selecionados para análise de texto completo, dos quais 4 foram elegidos para a inclusão da revisão sistemática. Embora a busca tenha sido realizada com a finalidade de encontrar estudos tanto de prevenção quanto de tratamento de mucosite oral, nenhum estudo de prevenção mostrou-se eficaz. As evidências de eficácia desta revisão sistemática foram atribuídas somente a vitamina “E” e laserterapia, ambas modalidades de tratamento para mucosite oral.

Palavras-chave: Mucosite oral, câncer, crianças, adolescentes, quimioterapia.

ABSTRACT

This study consists of an article whose main objective was to identify the effectiveness of the methods of prevention and treatment of oral mucositis induced by cancer therapy in children and adolescents. It is a systematic literature review (SLR) performed by retrospective analysis of primary studies that focused on the prevention and treatment of oral mucositis. The methodological procedures based on the recommendations of the Cochrane Collaboration (Clark, 2001), characterized by careful analysis of the selected studies, as the level of evidence and relevance in the area; synthesis and interpretation of data. Chapter 1): A total of 1,394 entries were found in the potentially relevant six data bases, of which 254 were duplicated. Thus, abstracts of 1,140 studies were read, of which 1,038 references were excluded on the basis of the abstracts, and 102 were selected for full-text analysis, from which 4 were selected for inclusion in the systematic review. Although the search has been performed with the aim of finding studies both as preventive treatment of oral mucositis, none prevention study was effective. The evidence of efficacy of this systematic review were assigned only to vitamin "E" and laser therapy, both treatment modalities for oral mucositis.

Keywords: oral mucositis, cancer, children, adolescents, chemotherapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ICE	Ifosfamida, Carboplatina e Etoposide
GE-TPN	Nutrição Enteral Total Enriquecida com Glutamina
LHM	Linfocitose maligna
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMC	Leucemia mielóide crônica
LMAS	Leucemia mielóide aguda secundária
LMJ	Leucemia mielomonocítica juvenil
LNH	Linfoma não-Hogkin
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
OMS	Organização Mundial de Saúde
Quimio	Quimioterapia
SMD	Síndrome mielo-displásica
S-TPN	Nutrição Parenteral Total Padrão
TCTH	Transplante de células tronco hematopoiética
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
WHO	World Health Organization

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1	Escalas de toxicidade e graus para a classificação da Mucosite Oral.	02
CAPITULO 1	FIGURA 1 Fluxograma da seleção do estudo.	28
	TABELA 1 Características do estudo e os resultados ; randomizados.	29
	TABELA 2 Cuidados orais para prevenção da mucosite.	31

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 1: “Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pelo tratamento do câncer em crianças e adolescentes – Revisão Sistemática	5
CONSIDERAÇÕES GERAIS	33
CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35
ANEXO	
ANEXO 1 – Artigo submetido	37
ANEXO 2 – Aceitação da revista ao artigo submetido	64
ANEXO 3 – Declaração	65

INTRODUÇÃO

A mucosite oral é uma sequela do tratamento citoreduutivo induzido por radioterapia e/ ou quimioterapia, sendo a causa mais comum de dor bucal durante o tratamento antineoplásico e a complicação mais comum em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (Sonis & Kunz, 1988; Epstein & Schubert, 1999). Recentemente, alguns autores têm proposto o termo “mucosite do trato alimentar”, em substituição ao termo mucosite oral. Isto porque as alterações bucais constituem apenas parte de um grupo de alterações que ocorrem em todo o trato gastrointestinal. Desta forma, a terminologia proposta retrataria melhor as características dessa alteração (Peterson *et al.*, 2003). Porém, neste estudo, utilizou-se a terminologia mucosite oral devido ao fato da mucosite de todo o trato gastrointestinal não ser o objeto deste estudo – e sim a mucosite oral – foco do nosso trabalho.

Os sinais e os sintomas iniciais da mucosite oral 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 (Meraw & Reeve, 1998). Essas úlceras podem ser múltiplas e extensas, levando à má nutrição e à desidratação. Além da importante sintomatologia, as ulcerações aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico (Köstler *et al.*, 2001).

Existem várias escalas usadas para graduar a gravidade da mucosite oral, conforme Figura 1.

FIGURA 1. Escalas de toxidade e graus para a classificação da mucosite oral

Escala	Toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
WHO ¹	Mucosite oral	Sem alteração	Eritema	Eritema e úlcera A dieta sólida é tolerada	Eritema e úlcera Somente a dieta líquida é tolerada	Eritema e úlcera O paciente não consegue se alimentar	----- -----
NCI-CTC ²	Mucosite orofaríngea induzida por quimioterapia	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor	Eritema com dor, edema ou úlcera O paciente consegue se alimentar	Eritema com dor, edema ou úlcera Requer hidratação	Ulceração severa Requer nutrição parenteral ou enteral ou intubação profilática	Morte relacionada à mucosite oral
NCI-CTC ²	Mucosite orofaríngea induzida associada ao transplante de medula óssea	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor	Eritema com dor, edema ou úlcera O paciente consegue se alimentar	Eritema com dor, edema ou úlcera Requer hidratação ou nutrição enteral	Ulceração severa Requer intubação profilática ou resulta em pneumonia por aspiração	Morte relacionada à mucosite oral
NCI-CTC ²	Mucosite orofaríngea induzida associada a radioterapia	Sem alteração	Eritema, úlcera indolor	Eritema com dor, edema ou úlcera O paciente consegue se alimentar	Reação com Pseudomembrana	Necrose e/ ou ulceração profunda ou sangramento não induzido por trauma Necessita de nutrição enteral ou parenteral	Morte relacionada à mucosite oral

¹WHO: World Health Organization; ²NCI-CTC: National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria
 Figura adaptada de Sonis et al.(2004).

O mecanismo do estabelecimento da mucosite por radiação é semelhante ao da mucosite por quimioterapia, embora dependa de múltiplos fatores como tipo de radiação, volume de tecido irradiado, doses diárias e totais, esquema de fracionamento; e ainda fatores relacionados ao paciente como idade,

hábitos e condição clínica (Köstler *et al.*, 2001). A dor causada pelas úlceras costuma ser grave, e o quadro geral causa um aumento significativo da morbidade e mortalidade dos pacientes, com necessidade de intensa terapia com analgésicos e, por vezes, nutrição por via enteral ou parenteral. Independente da causa, a mucosite pode levar a modificações no tratamento sistêmico e até à suspensão da terapia do câncer, com impacto direto na sobrevida do paciente (Sonis *et al.*, 2004; Stiff, 2001; Bensadoun *et al.*, 1999), além de prolongar o tempo de internação hospitalar, elevando os custos do tratamento (Epstein & Schubert 1999; Pico *et al.*, 1998; Andrews & Griffiths, 2001).

A mucosite oral também ocorre no transplante de medula óssea, uma vez que o regime mieloablativo, adotado para se receber o transplante, pode ser o quimioterápico e/ou o radioterápico. O mecanismo do estabelecimento da mucosite, nesse caso, é o mesmo para a quimioterapia e radioterapia (Santos *et al.*, 2009). Células em divisão são mais sensíveis aos efeitos da terapia anticâncer. A falta de especificidade desses agentes quimioterápicos em termos de diferenciação de células neoplásicas das células normais metabolicamente ativas, além da pequena margem de segurança entre as doses terapêuticas e estomatotóxicas dessas drogas são os principais fatores responsáveis para as complicações orais da quimioterapia (Woo *et al.*, 1993; Alpaslan *et al.*, 1999). Células da mucosa oral, do trato do epitélio gastrointestinal, e medula óssea dividem-se rapidamente e são mais sensíveis a quimioterapia que células de qualquer outra parte do corpo que se dividem lentamente (Epstein, 1999).

A condição dental, o desequilíbrio da microbiota oral, causada por acúmulo de biofilme ou problemas periodontais, o consumo de bebidas alcoólicas e o fumo, são fatores que interferem na progressão da mucosite (Sonis *et al.*, 2004). Uma vez instalada, o tratamento da mucosite é sintomático e dependerá do seu grau de gravidade. A conduta recomendada pela Organização Mundial da Saúde - OMS tem sido seguida pela maioria das instituições brasileiras, americanas e europeias. Sugere-se desde o uso de analgésicos tópicos até o uso

de opióides, de acordo com a dor e gravidade da mucosite (Köstler *et al.*, 2001; Donnelly *et al.*, 2003).

Os anestésicos tópicos podem minimizar a dor temporariamente, em casos de mucosite de pouca gravidade (graus 1 e 2) (Epstein & Schubert, 1999; Donnelly *et al.*, 2003). Os agentes mais utilizados são a lidocaína e a benzocaína (Barasch *et al.*, 2006).

Alguns autores têm indicado bochechos de gluconato de clorexidina a 0,12%, em solução aquosa, devido à evidência de que isso propiciaria a recuperação da mucosa, por diminuir a infecção secundária. A solução de clorexidina diminuiu a mucosite e a ulceração nos pacientes que passaram por quimioterapia, porém, apresentou pouco efeito naqueles que receberam radiação em altas doses (Donnelly *et al.*, 2003; Caielli *et al.*, 1995). Entretanto, existe conflito na literatura quanto ao uso da clorexidina. Enquanto alguns trabalhos mostram resultados satisfatórios, a International Society of Oral Oncology (ISOO) é contra a utilização deste produto na prevenção e no tratamento da mucosite (Barash *et al.*, 2006).

Além disso, os bochechos com bicarbonato de sódio continuam sendo muito recomendados para o alívio da sintomatologia da mucosite, embora não existam trabalhos científicos desvendando seu mecanismo de ação (Epstein & Schubert, 1999; Meraw & Reeve, 1998; Donnelly *et al.*, 2003; Caielli *et al.*, 1995).

Outro método que pode ser utilizado na prevenção e no tratamento da mucosite é o laser de baixa intensidade, como de Hélio-Neônio (He/ Ne) e de diodo (Ga-Ar-Al), através de técnica simples e atraumática (Bensadoun, *et al.*, 1999, Van Hamme *et al.*, 2003).

Este estudo foi delineado em um artigo de revisão sistemática no qual se buscou evidências da eficácia dos métodos de prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela terapia do câncer em crianças e adolescentes.

CAPÍTULO 1

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA PELO TRATAMENTO DO CÂNCER EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES – REVISÃO SISTEMÁTICA. (*PREVENTION AND TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS INDUCED BY CANCER TREATMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS - SYSTEMATIC REVIEW*).

RESUMO

Objetivo - A proposta deste estudo é investigar a eficácia dos métodos de prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela terapia do câncer em crianças e adolescentes.

Metodologia - Trata-se de uma revisão sistemática de literatura (RSL) realizada com estudos primários que focalizaram a prevenção e tratamento da mucosite oral. Os procedimentos metodológicos foram baseados nas recomendações da *Cochrane Collaboration* (Clarke, 2001). Os critérios de inclusão para a seleção dos títulos foram: a) estudos com humanos; b) idade entre 0 a 18 anos; c) publicados em português, inglês e espanhol; d) período de agosto de 2007 a agosto de 2012; e) estudos em pacientes com câncer.

Resultados: Um total de 1.394 registos potencialmente relevantes foram encontrados em seis bases de dados, 254 dos quais foram duplicados. Assim, os resumos de 1.140 estudos foram lidos. Um total de 1.038 referências foram excluídas com base nos resumos, e 102 foram selecionados para análise de texto completo, dos quais 4 foram elegidos para a inclusão da revisão sistemática.

Conclusão: Os resultados deste estudo forneceram evidências dos métodos laserterapia e vitamina “E”, para tratamento de mucosite oral em crianças e adolescentes. Os autores recomendam que os procedimentos sejam mais padronizados, principalmente nos estudos com laser, melhorando a qualidade dos estudos e propiciando condições para comparação entre os diferentes estudos.

Palavras-chave: mucosite oral, câncer, crianças, adolescentes, quimioterapia.

ABSTRACT

Purpose - The purpose of this study is to investigate the effectiveness of the methods of prevention and treatment of oral mucositis induced by cancer therapy in children and adolescents.

Methodology- This is a systematic literature review (SLR) was performed with primary studies that focused on the prevention and treatment of oral mucositis. The methodological procedures were based on the recommendations of the Cochrane Collaboration (Clarke, 2001). Inclusion criteria for the selection of the titles were: a) human studies, b) ages 0-18 years c) published in Portuguese, English and Spanish, d) from August 2007 to August 2012, e) studies in cancer patients.

Results: A total of 1,394 potentially relevant records found in the six databases, of which 254 were duplicated. Thus, studies of 1,140 abstracts were read. A total of 1.038 references were excluded on the basis of abstracts, and 102 were selected for full-text analysis, of which 4 were choose for inclusion in the systematic review.

Conclusion: The result of this study provided evidence of the laser therapy, and vitamin “E” methods for treatment of oral mucositis in children and adolescents. The authors recommend that the procedures are more standardized, especially in studies with laser, improving the quality of education and providing conditions for comparison between different studies.

Keywords: oral mucositis, cancer, children, adolescents, chemotherapy.

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que para 2020 o número de casos novos anuais de câncer seja na ordem de 15 milhões, sendo que cerca de 60% desses novos casos ocorrerão em países em desenvolvimento.¹ A mucosite oral é uma frequente complicação do tratamento do câncer. Está associada, em muitos casos, à considerável dor e pode prejudicar significativamente a qualidade de vida² dos pacientes em tratamento quimioterápico e/ ou radioterápico, além de aumentar os custos com a saúde.^{3,4}

A mucosite é consequência da toxicidade do tratamento quimioterápico⁵ e radioterápico, basicamente provocada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias no epitélio bucal, que levam à formação de ulcerações bucais e em todo trato-gastrointestinal, aumentando a morbidade do paciente e o risco de infecções locais e sistêmicas.^{3,4}

Consiste clinicamente na inflamação da mucosa com presença de eritema e edema, progredindo para o desenvolvimento de úlceras e formação de pseudomembrana. As áreas mais afetadas são o assoalho da boca, borda lateral da língua, ventre lingual, mucosa jugal e palato mole.⁶ A mucosite oral pode gerar importantes complicações como odinofagia intensa (dificuldade de engolir), dor intensa ao mastigar^{6,7}, reduzir a superfície de absorção intestinal e aumentar o risco de subnutrição.⁷

Em pacientes imunocomprometidos pode facilitar a entrada de microorganismos na submucosa causando infecções sistêmicas.⁷ Nesses casos, a mucosite representa um significativo fator de risco para septicemia.² As complicações da mucosite oral pode, muitas vezes, resultar na necessidade de interrupção do tratamento e de nutrição enteral ou parenteral.⁶

Nas últimas décadas, a prevalência da mucosite oral tem aumentado frente aos novos tratamentos propostos como quimioterapia e radioterapia.⁸ Grande variação de medicamentos em fases pré-clínica e clínica estão em uso no

mercado, como classes de agentes anticâncer como os inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (regula síntese de proteínas necessárias para progressão do ciclo celular, proliferação e angiogênese, muitas vezes desreguladas em muitos tipos de câncer) e fatores anti-angiogênicos - anticorpos monoclonais, como bevacizumab (Avastin), e com eles o risco adicional de desenvolver mucosite e novos tipos de injúria aos tecidos da mucosa oral.⁹

A partir de 1998, surgem muitos protocolos que tentam tratar, prevenir e diminuir a toxicidade da mucosite oral e que relata o processo fisiopatológico da mucosite ¹⁰, mas não há um consenso sobre eles. O tratamento para a mucosite oral era essencialmente paliativo pois atuava na prevenção através da melhoria dos cuidados bucais, além de bochechos, agentes citoprotetores, vitamina “E”, anti-inflamatórios e antibióticos, agentes lubrificantes e antimicrobianos.¹¹

A maioria das pesquisas sobre mucosite oral é realizada em pacientes adultos. Isto está em contraste com o fato de que a mucosite é mais frequentemente observada nos tratamentos dos pacientes com câncer da infância ¹²⁻¹⁵, que pode ser devido a divisão celular mais acelerada nesta população de pacientes.¹⁶

Mais de 60% dos pacientes pediátricos experimentam mucosite oral ¹²⁻¹⁵, embora a sua incidência seja diferente de acordo com o tipo de câncer e o regime de tratamento.¹⁶ Crianças com malignidades hematológicas experimentam mucosite com mais frequência do que aquelas com tumores sólidos. Além disso, este grupo de pacientes é também mais propenso a ter severas mucosites em comparação com os pacientes que sofrem de outras doenças malignas.¹⁶

Em virtude da alta incidência sobre a mucosite oral, esta complicação do tratamento oncológico pode ser considerada um problema de saúde pública, e, devido aos seus diversos tratamentos existentes, este estudo propõe identificar, através de uma revisão sistemática, a eficácia dos métodos de prevenção e

tratamento da mucosite oral induzida pela terapia do câncer em crianças e adolescentes.

2. METODOLOGIA

A metodologia empregada foi baseada nos critérios da Cochrane.¹⁷⁻¹⁸ Todos os estudos epidemiológicos (estudos transversais, caso-controle, coorte, e clínico), envolvendo a população de crianças e adolescentes com idades entre 0 e 18 anos, os quais relatassem aspectos de prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pelo tratamento do câncer foram considerados elegíveis para a presente revisão. A seleção do estudo foi realizada em duas fases: (1) resumos e títulos foram selecionados e (2) os textos completos dos resumos selecionados foram obtidos e lidos para determinar o conjunto de amostra final.

A questão investigada no presente estudo foi a seguinte: Os métodos de prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela quimioterapia e/ ou radioterapia para a terapia do câncer em crianças e/ ou adolescentes são eficazes?

2.1. Estratégia de Pesquisa

As bases de dados empregadas para o rastreamento dos artigos foram PubMed Central, ISI Web of Knowledge, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências de Saúde (IBECS), Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), Scientific Electronic Library Online (SciELO), The Cochrane Library e Banco Internacional da Literatura Médica (MEDLINE).

Os critérios de inclusão para a seleção dos títulos foram: a) estudos com humanos; b) idade entre 0 a 18 anos; c) publicados em português, inglês e espanhol; d) período de 01 de agosto de 2007 a 01 de agosto de 2012; e) estudos em pacientes com câncer.

Para identificar os estudos incluídos para esta revisão, uma estratégia de pesquisa foi desenvolvida para as bases de dados eletrônicas, utilizando-se palavras-chaves da lista de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH) e suas combinações. As seguintes palavras-chaves foram utilizadas: mucosite oral; estomatite; radioterapia, drogas terapêuticas; quimioterapia; neoplasia; tratamento; tratamentos; prevenção e controle; terapêutica; terapêuticas; profilaxia; oral mucositis; stomatitis; radiotherapy; drug therapy; chemotherapy; neoplasms; treatment; treatments; prevention and control; therapeutic; therapeutics; prophylaxis.

2.2. Seleção de Estudos e extração de dados

As pesquisas iniciais foram realizadas por três pesquisadores (EMC, PATL e VSCB) independentes, que fizeram a localização e seleção dos artigos. A seleção dos trabalhos com base no título e resumo foi realizada de forma independente e em duplicata. Os pesquisadores deveriam ler o título do artigo e selecioná-lo ou não para a revisão sistemática. Caso o artigo não atendesse aos critérios de inclusão, a exclusão era realizada pelo título (cuja leitura do título já fornecia dados para a eliminação do texto). Se o título do artigo não fornecesse informações suficientes para selecioná-lo ou excluí-lo, os pesquisadores deveriam ler o resumo e optar entre selecionar ou excluir pelo resumo. Caso houvesse a repetição de um mesmo trabalho, sua cópia seria excluída. Sendo assim, os pesquisadores também deveriam atentar para casos em que um mesmo artigo aparecesse mais de uma vez em uma mesma base de dados, sendo classificado como repetido. Este procedimento foi feito em todas as bases de dados.

Após a busca sistemática e seleção dos artigos, fez-se uma primeira reunião de consenso para sanar dúvidas e discordâncias entre os dados coletados.

A etapa seguinte foi a busca e leitura completa dos artigos selecionados por títulos e posterior avaliação para serem incluídos na amostra. Cada pesquisador deveria preencher um formulário padronizado no programa

Microsoft Excel (2008), com os seguintes dados do artigo: autor e ano de publicação, tipo do estudo, característica da população, idade, número de indivíduos, tipo do tumor, tipo de tratamento antineoplásico, protocolos de tratamentos ou drogas quimioterápicos utilizados, critério de diagnóstico para mucosite/ grau para mucosite, tratamento (profilático ou terapêutico), análise estatística e escala de avaliação segundo metodologia JADAD¹⁹ (Tabela 1). As listas de referências dos artigos selecionados também foram checadas de forma independente pelas duas pesquisadoras que prosseguiram com a busca (EMC e VSCB), para identificar estudos com potencial relevância não encontrados na busca eletrônica.

Fez-se uma segunda reunião de consenso entre os pesquisadores para sanar dúvidas e discordâncias entre os títulos lidos e preenchimento do formulário. Os estudos que atenderam aos critérios estabelecidos foram considerados na análise final. Possíveis discordâncias durante todo o processo foram solucionadas por meio de consenso.

2.3. Síntese de dados

Um elevado grau de heterogeneidade foi encontrado entre os tipos de tratamentos e prevenção utilizados para mucosite oral. Por isso, não foi possível agrupar dados para se realizar uma meta-análise. Em vez disso, a síntese narrativa foi realizada nesta revisão.

3. RESULTADOS

Além das bases de dados eletrônicas pesquisadas, as listas de referência de revisões de literatura foram revisadas, mas não houve inclusão adicional de estudos. Os estudos de guias e protocolos de tratamento, revisões de literatura não sistematizada, estudos que não atendiam ao critério humano, estudos realizados em adultos e idosos foram excluídos. Esforços foram empregados para tentar encontrar estudos que relatassem mucosites em pacientes com neoplasias.

Num total de 1.394 registros potencialmente relevantes encontrados nas seis bases de dados, 254 eram duplicados. Assim, os resumos de 1.140 estudos foram lidos. Um total de 1.038 referências foi excluída com base nos resumos, e 102 foram selecionadas para análise de texto completo, dos quais 4 foram selecionados para a inclusão da revisão sistemática (Figura 1).

Os estudos revelaram as seguintes intervenções de prevenção ou tratamento para mucosite oral:

- ✓ Vitamina “E” - estudo [20] – tratamento;
- ✓ Laser de baixa potência – estudos [21-22] – tratamento;
- ✓ Glutamina – estudo [23] – prevenção.

Os pacientes dos estudos receberam quimioterapia e TCTH como tratamento antineoplásico. Em nenhum dos artigos incluídos na revisão sistemática os pacientes estavam recebendo radioterapia em cabeça e pescoço.

Estes estudos envolveram 334 pacientes que satisfizeram os critérios de inclusão. Todos eles foram estudos clínicos controlados randomizados, sendo 3 estudos placebos controlados e 1 estudo cuja terapia do grupo controle foi semelhante ao grupo de tratamento. Os artigos selecionados apresentavam uma modalidade de tratamento curativa ou preventiva para mucosite oral.

3.1. Avaliação da Qualidade

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada pelas revisoras de forma independente utilizando a escala de Jadad, 1996¹⁹. A escala avalia os artigos através de notas que variam de 0 a 5, sendo que os estudos que obtiveram notas menores que 3 são considerados “pobres”.

Desta maneira, as seguintes perguntas foram aplicadas aos estudos: 1.a) O estudo foi descrito como aleatório (uso das palavras “randomizado”, “aleatório”, “randomização”)? Todos os estudos randomizados receberam um ponto [20, 21,22 e 23]; 1.b) O método foi adequado (o método de geração da

sequência aleatória foi descrito)? Receberam um ponto [21 e 23] e se não descreveram o método foi deduzido um ponto [20 e 22]; 2.a) O estudo foi descrito como duplo-cego? Os artigos [21 e 23] são duplo-cego; 2.b) O método foi adequado (se o método de duplo-cego foi descrito e foi adequado)? Receberam um ponto [nenhum] e se não descreveram de maneira adequada foi deduzido um ponto [21 e 23]; 3) Houve descrição das perdas e exclusões? Os estudos [20 e 23] relataram e justificaram as perdas. As perguntas quando não preenchidas receberam pontuação zero.

Desacordos foram resolvidos por consenso. Os resultados dos pontos dos estudos são apresentados na Tabela 1.

3.2. Localização do estudo e idioma

Embora todos os estudos tenham sido publicados em inglês, foi observada uma diversidade na nacionalidade dos estudos. Foram desenvolvidos 2 estudos no Brasil com laser, 1 estudo no Egito com vitamina “E”, e 1 estudo na Itália com glutamina (Tabela 1).

3.2. Características da População

Os estudos envolveram populações em grupos de idade entre 0-18 anos. O número de participantes submetidos a exames orais nos 4 estudos variou entre 13 a 120.

3.3. Tipo do tumor (neoplasia) e o tratamento anti-neoplásico

Os tumores apresentados nos estudos foram:

- ✓ Leucemia [21 e 23]
- ✓ Tumores sólidos [21]
- ✓ Linfoma [21 e 23]
- ✓ Síndrome Mielodisplásica [23]

✓ Não específica [20 e 22]

✓ Linfocitose maligna [23]

Os tratamentos anti-neoplásicos foram quimioterapia [20 e 22] e quimioterapia e/ ou transplante de medula óssea [21 e 23]. Os protocolos de tratamento ou drogas quimioterápicas utilizadas foram diferentes para cada estudo. Alguns estudos [20, 21 e 23], não mencionaram esse protocolo.

3.4. Critério para mucosite

Três estudos relataram usar os critérios da Organização Mundial de Saúde - OMS para o diagnóstico da mucosite [20, 22 e 23] e outro utilizou o Critério da Toxicidade Comum do Instituto Nacional do Câncer [21]. Em nenhum dos artigos foi mencionado que houve a calibração dos pesquisadores para o exame clínico.

3.5. Análise estatística das associações entre a mucosite e o tratamento proposto

Três dos estudos empregaram análises estatísticas multivariadas [20, 21 e 23], enquanto apenas um utilizou análise descritiva [22].

Nos estudos [20, 21 e 22] o resultado da análise estatística foi significativo para o tratamento de mucosite, porém no estudo [23] não houve diferença significativa.

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

4.1. Heterogeneidade dos estudos e qualidade metodológica

Heterogeneidade dos estudos:

A diversidade das modalidades de tratamento para mucosite oral não permitiu agrupar os resultados dos dados para realizar uma metanálise nesta revisão.

Qualidade metodológica:

A qualidade dos estudos variou entre 1 a 3 pontos na escala Jadad (Jadad, 1996), o que demonstra variabilidade metodológica. Todas as investigações foram realizadas em estudos clínicos randomizados. Existem várias escalas para avaliar os estudos. No entanto, o uso de escalas de avaliação tem limitações que devem ser consideradas. As escalas utilizam uma pontuação sumária que envolve pesos para os itens diferentes e é difícil justificar os pesos atribuídos. Alguns autores os consideram de validade não confiável e menos transparente para os comentários. Além disso, a utilização dos critérios de escala e de peso pode ser muito subjetivo entre diferentes revisores. Apesar dessas considerações, a escala Jadad ¹⁹ é uma das escalas indicadas para avaliação da qualidade das revisões sistemáticas da Cochrane¹⁷. O resultado da aplicação desta escala (avaliação interna) foi o seguinte: 1 estudo obteve a classificação “boa” e 3 estudos obtiveram classificação “pobre”. Mesmo com esta diversidade da qualidade metodológica, estes estudos foram incluídos, pois responderam ao objetivo do estudo, o qual era investigar a eficácia dos métodos de prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pela terapia do câncer em crianças e adolescentes.

4.2. Cuidados bucais e modalidades de tratamento para mucosite oral

Várias terapias e fatores específicos do paciente, incluindo a quimioterapia, o tipo de neoplasia maligna, idade, contagem de neutrófilos, e o nível de cuidados orais, são importantes na etiologia da mucosite oral. Em grande parte, a severidade da condição está relacionada com os agentes quimioterapêuticos específicos utilizados: metotrexato, fluorouracil (5-FU), doxorubicina (adriamicina) e etoposide (VP-16) que são particularmente estomatotóxicos. ^{24,25}

4.2.1 Cuidados Bucais

A maioria dos pesquisadores de mucosite oral ressaltam a importância da higiene oral nos pacientes em tratamento oncológico. O bochecho, junto à higiene oral, tem como objetivo o controle da placa bacteriana e da flora bucal, ou seja, visa diminuir os agentes bacterianos que podem aumentar ou influenciar no desenvolvimento e gravidade da mucosite.²⁶

Os estudos da presente revisão usaram clorexidina [21], solução de bicarbonato de sódio ou solução salina [20], hidróxido de alumínio [22], e goma de mascar [20] nos cuidados bucais de seus pacientes. O estudo [23] não descreve sobre cuidados orais (Tabela 2).

Segundo Cheng, 2004²⁶ o melhor antisséptico bucal é a solução aquosa de clorexidine (0,12%), utilizada em bochechos diários de 10 ml de solução. No entanto, os efeitos colaterais que a clorexidine podem causar, como manchas nos dentes e perda da percepção gustativa podem ser controlados com a parada do uso da medicação.

Worthington et al. (2011)²⁷ realizou uma revisão sistemática na qual não encontrou nenhuma evidência dos benefícios nos estudos com clorexidina comparados com placebo ou nenhum tratamento, para a prevenção da mucosite. Não há citação nesta revisão de solução de bicarbonato de sódio, solução salina e hidróxido de alumínio.

Não há nenhuma recomendação ou evidência sobre goma de mascar como intervenção para mucosite oral pela Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) em parceria com a International Society of Oral Oncology (ISOO)²⁸ ou pela Cochrane.²⁷

Não há nenhuma evidência sobre goma de mascar para tratamento e prevenção de mucosite oral induzida pelo tratamento do câncer.²⁹ Mesmo não havendo evidência, é comprovado que a goma de mascar induz a salivação

diminuindo o sintoma da mucosite que é agravada pela xerostomia causada pela quimioterapia.³⁰

4.2.2 Modalidades de tratamento para mucosite oral

Os resultados dos estudos para prevenção e tratamento da mucosite oral são de difíceis comparações entre eles devido as diferentes características dos pacientes, diferentes doenças e diferentes regimes de tratamentos para o câncer (radioterapia, quimioterapia, radioquimioterapia ou transplante de células tronco hematopoiético - TCTH). Importante variável a ser considerada na gravidade e severidade da mucosite oral é a contagem de neutrófilos, muito embora nem sempre relatada na coleta de dados dos estudos.

Nesta revisão foram encontradas 3 modalidades de tratamento para mucosite oral, sendo elas: 1 sobre vitamina “E”, 2 estudos sobre laser, e 1 sobre glutamina.

Vitamina “E”

Estudos com vitamina “E” tem sido desenvolvido principalmente em pacientes adultos. A Vitamina “E” tem se mostrado de baixo custo, facilmente disponível, bem tolerada, e um nutriente saudável para pacientes pediátricos que estão em alto risco de desenvolver mucosite oral²⁰.

No estudo [20] com vitamina “E” (tabela 1), as crianças do grupo A receberam o conteúdo de uma cápsula de 100 mg (100 UI) de vitamina “E” duas vezes ao dia dispersadas na boca, topicamente. As crianças do grupo B receberam uma cápsula gelatinosa de vitamina “E” de 100 UI duas vezes por dia, sistemicamente. Ambos os grupos receberam a vitamina “E”, sem exceder a dose máxima diária recomendada (25 UI/ Kg), e foram acompanhados durante 5 dias, a fim de detectar quaisquer alterações no nível de pontuação de mucosite oral. Além desta intervenção, ambos os grupos receberam vários cuidados orais paliativos (Tabela 2). Uma melhora significativa no grupo A foi observada, enquanto no

grupo B, não se observou melhora. Conclui-se no estudo [20] que, a aplicação tópica de 100 mg de vitamina "E", duas vezes ao dia é uma medida eficaz para o tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia. Analisando-se a qualidade metodológica do estudo [20] pela escala de Jadad, os pacientes foram randomizados, mas o método não era adequado, o estudo não era duplo-cego e não houve descrição das perdas e exclusões, motivos pelos quais foi considerado estudo "pobre" em qualidade. O resultado deste estudo, de acordo com o autor, foi estatisticamente significativo para a vitamina "E" tópica, associada a cuidados orais prescritos e monitorados. Portanto, a aplicação tópica de 100 mg de vitamina "E", duas vezes por dia foi considerada pelo autor uma medida eficaz para o tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia.

No ensaio clínico randomizado de Sung, 2007 ³¹, a vitamina "E" também foi utilizada em um estudo controlado, de "boa" qualidade metodológica, segundo a aplicação da escala Jadad, 1996. Neste estudo, a vitamina "E" foi administrada 24 horas após a realização da quimioterapia com doxorrubicina, numa dose de 2 mL uma vez ao dia por 2 semanas. A solução de vitamina "E" continha 800 mg de acetato de DL – alfa – tocoferol por dose. Um placebo semelhante a apresentação da vitamina "E" foi oferecido ao grupo controle. A orientação era ficar com a medicação cerca de 30 segundos na boca antes de cuspir. Quando as crianças tinham alta, após a conclusão da quimioterapia, a medicação era administrada em casa. Não houve diferença no objetivo das pontuações da mucosite, com uma pontuação média de 0,2 com vitamina "E" e 0,3 com placebo. A conclusão do autor para este estudo foi que a vitamina "E" tópica não reduz mucosite oral induzida por doxorrubicina em crianças. Uma ressalva a este estudo se pauta no fato que nenhum cuidado de higiene oral foi instruído aos pacientes. Este estudo não foi selecionado para a presente revisão sistemática, por não atender ao critério data.

Laser

O laser tem sido bastante estudado na área de ciências biológicas, principalmente medicina e odontologia, tendo aumentado o número de ensaios clínicos com laserterapia na prevenção e tratamento da mucosite oral. Além dos estudos da presente revisão sistemática [21] e [22] (Tabela 1), o estudo de Antunes, 2007, mostrou que o uso do laser de baixa potência minimiza a duração e severidade do grau de mucosite oral, sendo utilizados para seu tratamento e prevenção.³²

Os métodos de aplicação de laser variam muito, o que dificulta a realização de comparações e conclusões entre os estudos. Considerando que, essas comparações entre estudos teriam de ser realizadas separadamente à cada tipo de laser, buscou-se os estudos com as especificações mais semelhantes para se realizar a discussão.

Os dois estudos de laser [21] e [22] foram realizados com foco no tratamento da mucosite oral, com laser de baixa potência, porém com especificações diferentes (Tabela1). O estudo [21] foi desenvolvido com laserterapia intraoral e placebo, o estudo [22] foi desenvolvido com 2 grupos de laser de baixa potência extraoral com diferentes comprimentos de onda.

O estudo [21] apresentou um resultado positivo com o uso do laser infravermelho de baixa potência (830nm, 100mW, 4 J/cm²) e mostrou evidências de que a terapia com este tipo de laser, quando utilizada em pacientes com boa higiene bucal pode diminuir a duração da mucosite oral induzida pela quimioterapia. Foram realizadas buscas para se comparar este estudo. No entanto, segundo estudo de revisão sistemática de Bjordal (2011)³³, nenhum estudo incluído tinha as mesmas especificações que permitisse comparação. O mesmo ocorreu com os estudos incluídos na revisão sistemática de laser ou outras terapias de luz de Migliorati, (2013)³⁴ que devido ao baixo nível de evidência dos artigos e à variação das especificações do laser, nenhuma diretriz foi possível para a categoria de mucosite oral induzida por quimioterapia para prevenção ou tratamento da mucosite usando laser de baixa potência.

O estudo [22] envolveu 2 grupos, ambos recebendo aplicação extra-oral de laser, onde um grupo recebeu laser de luz vermelha e outro recebeu laser infravermelho. Neste estudo foi possível concluir que o laser infravermelho (830 nm de comprimento de onda) foi mais efetivo no tratamento das lesões de mucosite oral comparados ao laser vermelho (660 nm de comprimento de onda). A maior eficácia do laser infravermelho pode ser explicada pelo grande poder de penetração dos raios infravermelhos, atuando em tecidos mais profundos. Para efeito de comparação, segundo estudos da revisão sistemática de Migliorati (2013)³⁴, o estudo mais semelhante identificado foi o [21], também incluído nesta presente revisão sistemática. Os estudos [21] e [22] têm as mesmas especificações em relação ao comprimento de onda (830nm) e potência (100mW), mas são diferentes em relação à densidade de energia (4J/cm² e 70J/cm² ou 2J dose em cada ponto). Ambos revelaram que o laser infravermelho apresentou resultados estatisticamente significativo, relevantes em relação a mucosite e a dor.

De acordo com a revisão sistemática de Worthigton (2011) atualizada em 2013²⁷, a aplicação do laser de baixa potência tem uma fraca evidência na prevenção da mucosite severa.

O laser tem recomendações das diretrizes da Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) em parceria com a International Society of Oral Oncology (ISOO) que são as seguintes: “O painel recomenda que, para centros capazes de suportar a necessária tecnologia e treinamento, sejam usados o laser de baixa potência para prevenir mucosite oral, em pacientes de TCTH recebendo alta dose de quimioterapia com ou sem irradiação de corpo total”.²⁸ Esta recomendação foi elaborada a partir de vários estudos, sendo que a melhor evidência suporta o seguinte protocolo: 650 nm, com intensidade de 40 mW, em cada centímetro quadrado tratado com o requerido tempo para dose de energia do tecido de 2J/cm² (2 s/ ponto) para a mucosa oral. Este ensaio avaliou a eficácia de dois diferentes lasers gallium aluminium arsenide diodo, 650 e 780 nm de comprimento de onda na prevenção da mucosite oral em pacientes condicionados

com quimioterapia ou quimiorradioterapia, iniciou-se no primeiro dia de condicionamento e continuou até dia + 2 pós TCTH.³⁵ Embora este estudo não seja específico para crianças e adolescentes, é eficaz para tratamento de mucosite oral.

A partir dos estudos com laser desta revisão [21] e [22], os revisores concluíram que, o laser foi relevante como tratamento de lesões de mucosite oral.

Glutamina

O resultado do estudo [23] (Tabela 1), nos revela que, a solução de nutrição parenteral total enriquecida com glutamina (GE-TPN) não altera os resultados da mucosite em crianças que se submeteram a transplante de células tronco hematopoiética (TCTH) quando estas estão bem nutridas.

Em um estudo duplo cego randomizado, a glutamina parece ser segura e benéfica na redução da gravidade da mucosite. Deve-se considerar a inclusão da suplementação de glutamina oral como parte da rotina de cuidados de suporte de pacientes de transplante de células tronco.³⁶ Antigamente, a literatura sugeria que este agente causava toxicidade grave. No entanto, a nova literatura, embora em pequenos estudos, demonstraram que a glutamina pode ser eficaz sem toxicidades graves. Os autores dizem ser importante continuar a assistir a novas publicações deste agente para ver se as mudanças nas recomendações são possíveis no futuro ²⁵.

A revisão sistemática da Cochrane Worthington (2013)²⁷ mostrou fraca evidência de que a glutamina intravenosa seja benéfica para a prevenção da severa mucosite, o que está em concordância com o resultado do estudo [23], que nos revela nenhuma evidência de que a solução GE-TPN altera os resultados da mucosite em crianças que se submeteram a TCTH quando estas estão bem nutridas.

4.3. Conclusão

Os resultados da presente revisão sistemática fornecem evidências de eficácia dos métodos laserterapia e vitamina “E” para tratamento da mucosite oral induzida pela terapia do câncer em crianças e adolescentes. Os autores recomendam que os procedimentos sejam mais padronizados, principalmente nos estudos com laser, melhorando a qualidade dos estudos e propiciando condições para comparação entre os diferentes estudos.

4.4. Sugestões para novas pesquisas

O resultado da presente revisão sistemática, onde apenas 4 estudos atenderam aos critérios selecionados, mostra a necessidade de se realizar mais estudos clínicos randomizados em crianças e adolescentes, uma vez que esta parcela da população possui alta incidência de mucosite oral relacionada com o câncer em relação aos pacientes adultos. Novos estudos com laser deveriam ser realizados padronizando-se suas especificações, à fim de permitir a comparação entre os mesmos.

REFERÊNCIAS*

1. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2009.
2. Elting L, Cooksley C, Chambers M, Cantor S, Manzullo E, Rubstein E. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 98: 1531-1539, 2003.
3. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 1;100(9): 2026-46, 2004.

4. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert MM, Jensen MH *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100: 1995-2025, 2004.
5. Balis FM, Holcenberg JS, Balaney SM. General principles of chemotherapy. *In*: Pizzo, PA, Poplack, DG. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins 237-97, 2002
6. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: Unanswered questions. *Oral Oncol* 3: 91–100, 2003.
7. Duncam M, Grant G. Review article: Oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 18: 853-874, 2003.
8. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Seminars in Radiation Oncol* 19: 29-34, 2009.
9. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology* 45: 1015-1020, 2009.
10. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 34(1): 39-43, 1998.
11. Epstein JB *et al.* Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis. *Cancer* 92: 875-885, 2001.
12. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, et al. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 37: 2056-2063, 2001.
13. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, et al. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75: 41-47, 1993.

14. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J AM Dent Assoc* 97: 468-472, 1978.
15. Sonis S, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology (Huntingt)* 5: 11-18, 1991.
16. Kennedy L, Diamond J. Assessment and management of chemotherapy-induced mucositis in children. *J Pediatr Oncol Nurs* 14(3): 164–174, 1997.
17. Curso de revisão sistemática e metanálise – Laboratório de ensino a distância (endereço na Internet). São Paulo: Centro Cochrane do Brasil/ UNIFESP. Disponível em: www.centrocochranedobrasil.org.
18. Bernardo WM. A Revisão sistemática na prática clínica baseada em evidência. *FEMINA* 6(36): 335-44, 2008.
19. Jadad, AR, Moore RA, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 17: 1-12, 1996.
20. El-Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA, Allam AA. The Effectiveness of Vitamin “E” in the Treatment of Oral Mucositis in Children Receiving Chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent* 31(3): 167-172, 2007.
21. Kuhn A, Fernanda AP, Miraglia P, and Brunetto AL. Low-level Infrared Laser Therapy in Chemotherapy-induced Oral Mucositis. A Randomized Placebo-controlled Trial in Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 31 (1): 33-37, 2009.
22. Moraes JJC, Queiroga AS, De Biase RCCG, Leite EP, Júnior CRC and Júnior FAL. The Effect of Low Level Laser Therapy in Different Wavelengths in the Treatment of Oral Mucositis - Proposal for Extra-Oral Implementation. *Laser Physics* 19: 1912-1919, 2009.

23. Uderzo C, Rebora P, Marroco E, Varotto S, Cichello F, Bonetti M. Glutamine-Enriched Nutrition Does Not Reduce Mucosal Morbidity or Complications After Stem-Cell Transplantation for Childhood Malignancies: A Prospective Randomized Study. *Transplantation* 91 (12), 2011.
24. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Saris MA et al. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer* 8: 366–371, 2000.
25. Weitman S, Kamen BA. Cancer chemotherapy and pharmacology in children. R.L Schilsky, G.A Milano, M.J Ratain (Eds.), *Principles of Antineoplastic Drug Development and Pharmacology*, Marcel Dekker, New York 375–392, 1996.
26. Cheng KKF, Chang AM, Yeun MP. Prevention of oral mucositis in pediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. *European Journal of Cancer* 40: 1208-1216, 2004.
27. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Oral Health Group. *Cochrane Database of Syst Rev* (4), 2011. Published Online: 2013.
28. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy–Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. *Cancer*. May 1;100(9 Suppl): 2026-46, 2004.
29. Gandemer V, Deley MC, Dollfus C, Auvrugnon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M. Multicenter Randomized Trial of Chewing Gum For Preventing Oral Mucositis

- in Children Receiving Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 29: 86-94, 2007.
30. Pinho AP, Misorelli JC, Montelli R, Longato SE. Mucosite no paciente em tratamento de cancer. *Science in Health.* 1(3): 145-60, 2010.
31. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S, Feldman BM. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. *European Journal of Cancer.* 43:1269-1275, 2007.
32. Antunes HS, de Azevedo AM, Bouzas LFS, Adão CAE, Pinheiro CT, Ferreira CG, et al. Low power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood.* 109(5): 2250-5, 2007.
33. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Martins ABL. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 19: 1069-1077, 2011.
34. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes, HS, Estilo CL, Hodgson B. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care in Cancer.* 21: 333-341, 2013.
35. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 15:1145-1154, 2007.

36. Aquino M, Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant.* 36(7): 611-6, 2005

* De acordo com a norma da UNICAMP/FOP, baseadas na norma do International Committee of Medical Journal Editors - Grupo de Vancouver. Abreviatura dos periódicos em conformidade com o Medline.

Figura 1: Fluxograma da seleção do estudo

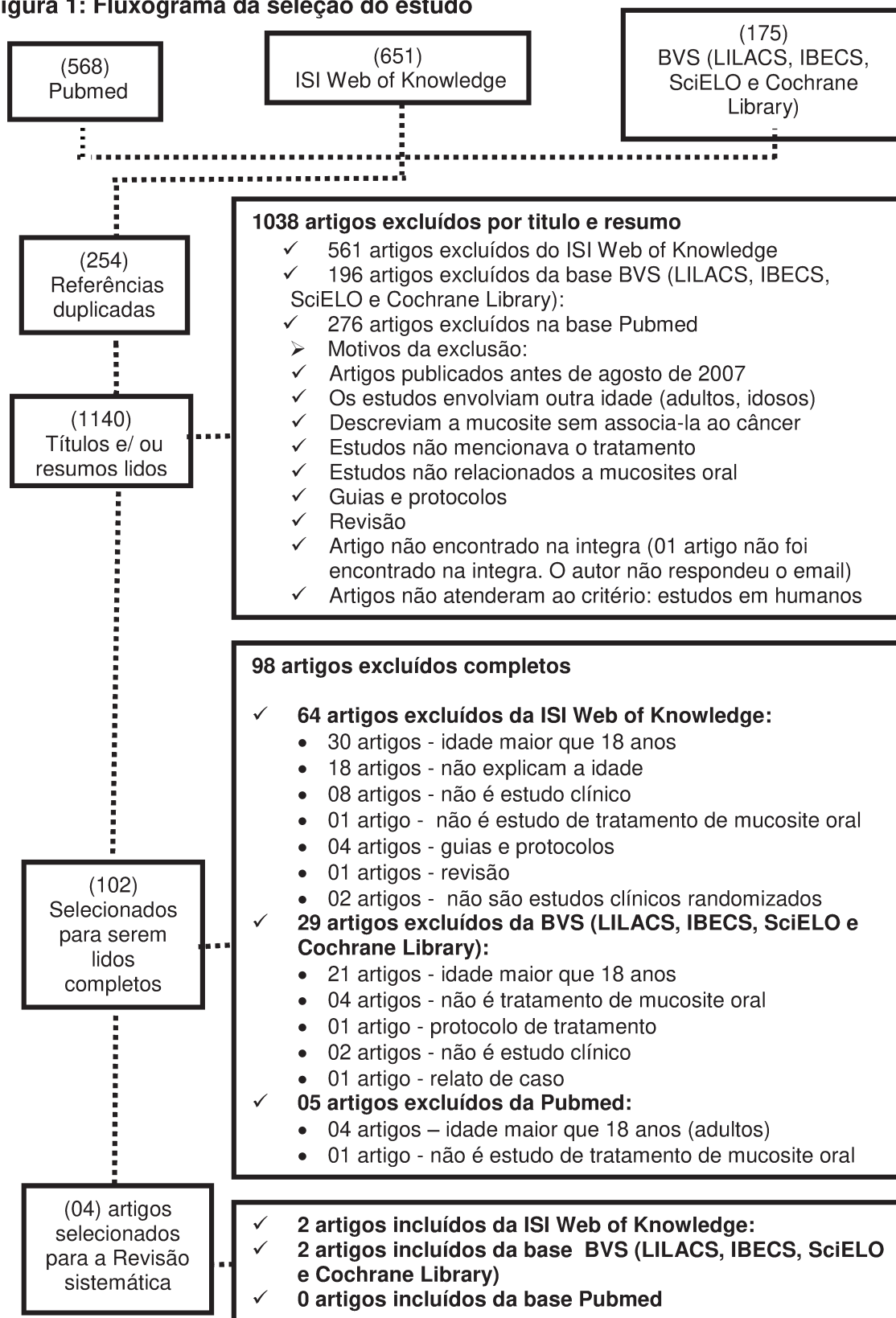


TABELA 1. Características e Resultados dos Ensaios Clínicos Randomizados

No	Autor ano	Tipo do estudo (Número pacientes)	Característica da população (idade)	Tipo do tumor	Tipo de tratamento câncer	Protocolo de tratamento ou drogas quimioterápicas utilizadas	Escala diagnóstica mucosite/ grau de mucosite	Modalidade de tratamento mucosite	Descrição do tratamento (duração)	Análise estatística (p)	Escala Jada (199)
[20]	El-Housseiny AA et al. 2007	Estudo clínico randomizado (80)	Crianças Egito (12 anos)	Não específica	Químio	Não descreve	WHO (Não descreve)	Vitamina "E" (Tratamento)	GRUPO A - Aplicação tópica de vitamina "E". O conteúdo de uma cápsula (100 mg/ 100 UI) de vitamina "E" duas vezes ao dia na boca da criança. GRUPO B: Vitamina "E" sistêmica. 1 cápsula de vitamina "E" de 100 UI duas vezes por dia, via oral. (5 dias, ambos os grupos)	p<0,001 grupo A: (p<0.001), grupo B: (p=0.317)	1
[21]	Kuhn A. et al. 2009	Ensaio clínico randomizado (21)	Crianças e adolescentes Brasil (acima de 3 anos)	Leucemia ou linfoma (86%); tumores sólidos (14%)	Químio ou TCTH	Não descreve	National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria scale (2 ou maior)	Laser baixa potência – INTRAORAL (Tratamento)	GRUPO A: Laser diodo GaAlAs, comprimento de onda: 830 nm (infravermelho), potência: 100 mW, dose: 4 J/cm². GRUPO B (placebo): submetido ao tratamento simulado. (5 dias, ambos os grupos)	P=0.004	2

Químio: Quimioterapia; TCTH: Transplante de células tronco hematopoiético

Continuação da Tabela 1. Características e resultados dos ensaios clínicos randomizados.

No	Autor ano	Tipo do estudo (Número pacientes)	Característica da população	Tipo do tumor	Tipo de tratamento câncer	Protocolo de tratamento ou drogas quimioterápicas utilizadas	Escala diagnóstico/ mucosite (grau de mucosite)	Modalidade de tratamento mucosite	Descrição do tratamento (duração)	Análise estatística (p)	Esc jad (19)
[22]	Moraes JJC. et al. 2009	Ensaio clínico Randomi- zado (13)	Crianças Brasil (0 a 18 anos)	Não descreve	Químio	Metotrexate (Não especifica a dose)	WHO (Não descreve)	Laser baixa potência- EXTRAORAL (Tratamento)	2 grupos: Luz vermelha (660nm) X laser infravermelho (830nm). 100mW, fibra com 0.6 de diâmetro, 70J/cm ² (2J) dose em cada ponto para ambos os grupos. (5 dias, ambos os grupos).	* Análise descritiva	0
[23]	Uderzo C. et al. 2011	Estudo prospectivo e randomi- zado (120)	Crianças Itália Média: 8,1 anos	LLA, LMA, LMC, LNH, SMD, LHM, LMJ, LMAS	Químio e Transplante de medula ossea	Não descreve	WHO (1, 2 e 3)	Glutamina (Prevenção)	2 grupos.GRUPO S-TPN e GRUPO GE-TPN. A primeira dose de L-alanina-glutamina dipeptídeo foi iniciada no dia do transplante, após a randomização até o final da TPN.	P=0.68	3

LLA: Leucemia linfoblástica aguda, LMA: Leucemia mielóide aguda; LMC: Leucemia mielóide crônica, LNH: Linfoma não-Hodgkin; SMD: Síndrome mielodisplásica; LHM: linfohistiocitose maligna; LMJ: Leucemia mielomonocítica juvenil; LMAS: Leucemia mielóide aguda secundária; S-TPN: Nutrição enteral total padrão; GE-TPN: Nutrição parenteral total enriquecida com glutamina; TPN: Nutrição parenteral total.

TABELA 2. Cuidados Oraís Utilizados nos Estudos

No.	Autor	Cuidados Oraís
20	El-Housseiny, <i>et al</i>	1) Técnicas de higiene oral, que foram individualizadas para cada paciente de acordo com a sua capacidade de tolerar a manipulação dos tecidos moles. Os pacientes foram orientados a realizar a remoção da placa frequente e mecânica eficaz, usando uma escova macia. Em casos de irritação da mucosa pré-existente ou hemorragia trombocitopênica, cotonetes ou esponjas foram usados no lugar. 2) soluções salinas normais ou leve de bicarbonato de sódio (1 colher de chá por copo de água) foram recomendados como boca lavagens várias vezes ao dia. 3) Lubrificação dos lábios: (glicerina manteiga de cacau, vaselina) também foi recomendado. 4) Gomas de mascar (livres de açúcar) para aumentar a umidade oral. 5) Alguns tipos de alimentos foram eliminados da dieta da criança, como os alimentos duros, nozes, alimentos picantes, ácidos, sucos e alimentos e líquidos à temperatura extrema.
21	Kuhn, <i>et al.</i>	Antes de iniciar a quimioterapia todos os pacientes receberam uma avaliação odontológica de rotina e um protocolo de higiene bucal que incluem recomendações orais para escovar os dentes usando uma escova macia e creme dental neutro depois de cada refeição. Além disso, os pacientes foram orientados a usar um enxaguatório de clorexidina 0,12% (sem álcool), duas vezes por dia (depois do almoço e antes de ir para a cama à noite). Antes de cada ciclo de quimioterapia, os pacientes receberam avisos e instruções adicionais para reforçar o cumprimento das recomendações iniciais sobre a escovação dos dentes e lavar a boca.
22	Moraes, <i>et al.</i>	Foi pré-descrito, em conformidade com o protocolo de prevenção de mucosite oral estabelecida pela equipe multidisciplinar onde foi realizada a pesquisa, o bochecho com o hidróxido de alumínio (5mL, 6/6 h) a ser utilizado até à alta hospitalar ou o começar de uma nova semana sem a inclusão de methotrexate ou outra droga com citotoxicidade similar, e uma avaliação diária do paciente começou mesmo quando o nível sérico de metotrexate não oferecesse mais risco para a ocorrência da mucosite oral.
23	Uderzo, <i>et al.</i>	Não descreve sobre cuidados orais.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

É importante salientar que, independentemente da causa, as manifestações clínicas da mucosite são semelhantes e, dessa forma, a conduta em relação ao tratamento baseia-se na gravidade das lesões, e não no tipo de tratamento antineoplásico causador da mucosite. Mas, conhecer as diferentes capacidades de induzir à mucosite é fundamental para preveni-la de modo mais eficaz.

A gravidade das lesões da mucosite interfere no tratamento oncológico do indivíduo, uma vez que o grau de morbidade é alto e pode levar à suspensão da terapia antineoplásica. Dentro deste contexto, o paciente com mucosite oral deve ser avaliado criteriosamente para que possam ser definidos o grau de toxicidade e a intervenção adequada.

Os resultados desta revisão sistemática reforçam a importância de estabelecer uma metodologia mais eficaz para novos estudos sobre prevenção e tratamento da mucosite oral em crianças e adolescentes que receberam tratamentos antineoplásicos.

Ao realizarmos o tratamento e prevenção da mucosite oral dos pacientes oncológicos, se considerarmos todo o sofrimento desse paciente (queda de cabelos, perda de peso, náuseas, dor, medo), especialmente o pediátrico, além de prevenir complicações sistêmicas e diminuir gastos com a saúde, estaremos promovendo a qualidade de vida deste indivíduo.

CONCLUSÃO

Os resultados da presente revisão sistemática fornecem evidências de eficácia dos métodos laserterapia e vitamina “E” para tratamento da mucosite oral induzida pela terapia do câncer em crianças e adolescentes. Os autores recomendam que os procedimentos sejam mais padronizados, principalmente nos estudos com laser, melhorando a qualidade dos estudos e propiciando condições para comparação entre os diferentes estudos.

REFERÊNCIAS

1. Alpaslan G, AlpaslanC, Gögen H, O_luz A, Çetiner S, Karadeniz C. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87: 317-21, 1999.
2. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. *Aust Dent J.* 2001;46(3):174-82.
3. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer.* 2006;14(6):528-32.
4. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 1999;7(4):244-52.
5. Bensaudoun RJ, Magné N, Marcy PY, Dermard F. Chemotherapy-and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients; new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258(9):481-7.
6. Caielli C, Martha PM, Dib L. Seqüelas orais da radioterapia: atuação da odontologia na prevenção e tratamento. *Rev Bras Cancerol.* 1995;41(4):231-41.
7. Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate

- on systematic reviews. *Lancet* June 2, 2001;357:1728.
8. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(7):405-12.
 9. Epstein JB, Schubert, MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod.* 1999;88(3):273-6.
 10. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulation chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(1):39-44.
 11. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001;51(5):290-315.
 12. Meraw SJ, Reeve CM. Dental considerations and treatment of oncology patient receiving radiation therapy. *J Am Dent Assoc.* 1998;129(2):201-5.
 13. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert MM. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer.* 2006;14(6):533-40.
 14. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2009.
 15. Peterson DE, Keefe DM, Hutchins RD, Schubert MM. Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer.* 2006;14(6):499-504.
 16. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence,

- consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist*. 1998;3(6):446-51.
17. Santos PSS, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG. *RGO*. 2009; 57(3): 339-344.
 18. Sonis S, Kunz A. Impact of improved dental services in the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;65(1):19-22.
 19. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100(19):1995-2025.
 20. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(2):S3 –S11.
 21. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 72: 1612-7, 1993.

ANEXO

ANEXO 1 – Artigo submetido

Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis in Children and Adolescents – Systematic Review*

Abstract

Purpose - The purpose of this study is to investigate the effectiveness of the methods of prevention and treatment therapy-induced oral mucositis in children and adolescents. Methodology - This systematic literature review (SLR) was performed with primary studies that focused on the prevention and treatment of oral mucositis. Results: A total of 1,394 potentially relevant records were found in six databases, of which 254 were duplicated. Thus, studies of 1,140 abstracts were read. A total of 1033 references were excluded on the basis of abstracts, and 107 were selected for full-text analysis, of which 4 were selected for inclusion in the systematic review. Conclusion: The results of this study provided evidence of the laser therapy and vitamin "E" methods for the treatment of oral mucositis in children and adolescents.

Keywords: oral mucositis, cancer, children, adolescents, chemotherapy.

**Article accepted in the Special Care in Dentistry (Standardized according to the standard of the journal).*

1. INTRODUCTION

The World Health Organization (WHO) has estimated that by 2020 the annual number of new cases of cancer is to the order of 15 million, of which about 60% of new cases will occur in developing countries.¹ Oral mucositis is a frequent complication of cancer treatment. In many cases, it is associated with considerable pain and can significantly impair the quality of life² of patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy, in addition to increasing health care costs.^{3,4}

Mucositis results from the toxicity of the chemotherapy⁵ and radiotherapy treatment, basically caused by the release of proinflammatory cytokines in the oral epithelium, leading to the formation of ulcers in the mouth and throughout the gastrointestinal tract, increasing patient morbidity and the risk of local and systemic infections.^{3,4}

Clinically, it consists of inflammation of the mucosa with the presence of erythema and edema, progressing to the development of ulcers and pseudomembrane formation. The most affected areas are the floor of the mouth, lateral border of the tongue, ventral tongue, jugal mucosa and soft palate.⁶ Oral mucositis can cause important complications such as severe odynophagia (difficulty of swallowing), intense pain when chewing^{6, 7}, reduce surface of intestinal absorption and increase the risk of malnutrition.⁷

In immunocompromised patients, it may facilitate the entry of microorganisms into the submucosa causing systemic infections.⁷ In these cases, mucositis represents a significant risk factor for sepsis.² The complications of oral mucositis may frequently result in the need for interrupting treatment and enteral or parenteral nutrition.⁶

In recent decades, the prevalence of oral mucositis has increased in comparison with the proposed new treatments, such as chemotherapy and radiotherapy.⁸ There is a wide range of drugs in pre-clinical and clinical use, and on the market, such as the classes of anticancer agents as inhibitors of the protein, mammalian target of rapamycin (mTOR) (which regulates the synthesis of proteins required for cell cycle progression, proliferation, and angiogenesis, often deregulated in many types of cancer) and anti-angiogenic factors - monoclonal antibodies, such as bevacizumab (Avastin), and with these, the additional risk of developing mucositis and new types of injury to the tissues of the oral mucosa.⁹

As from 1998, many protocols appeared, which attempted to treat, prevent and reduce the toxicity of oral mucositis, and reported the pathophysiological process of mucositis¹⁰, but there is no consensus about them. The treatment for oral mucositis was essentially palliative, as it acted in prevention through improved oral care, in addition to mouth washing, cytoprotective agents, vitamin "E", anti-inflammatory and antibiotic medications, and lubricant and antimicrobial agents.¹¹

The majority of researches on oral mucositis have been conducted in adult patients. This is in contrast to the fact that mucositis is most frequently observed in the treatment of patients with childhood cancer¹²⁻¹⁵, which can be due to faster cell division in this population of patients.¹⁶

Over 60% of pediatric patients experience oral mucositis¹²⁻¹⁵, although its incidence differs according to the type of cancer and treatment regime.¹⁶ Children with hematological malignancies experienced mucositis more frequently than those with solid tumors. In addition, this group of patients have a propensity to develop severe mucositis in comparison with patients suffering from other malignant diseases.¹⁶

Because of the high incidence of oral mucositis, this complication of cancer treatment may be considered a public health problem, and due to the diverse treatments existent, this purpose of this study was to identify by means of a systematic review, the effectiveness of the methods of prevention and treatment of cancer therapy-induced oral mucositis in children and adolescents.

2.METHODOLOGY

The methodology used was based on the criteria for Cochrane reviews.¹⁷⁻¹⁸ All epidemiological studies (cross-sectional studies, case-control, cohort, and clinical), involving the population of children and adolescents ages 0 to 18 years, which reported aspects of prevention and treatment of cancer treatment-induced oral mucositis(oral mucositis prevention and treatment induced by cancer treatment - prevenção e tratamento da mucosite oral induzida pelo tratamento do cancer) were considered eligible for this review. The selection of the study was conducted in two phases: (1) titles and abstracts were selected and (2) the complete text of selected abstracts were obtained and read to determine the set of the final sample.

The point investigated in the present study was the following: Are the methods for prevention and treatment of chemotherapy and/ or radiotherapy treatment-induced oral mucositis in children and/ or adolescents effective?

2.1.Search Strategy

The databases used for tracking items were PubMed, ISI Web of Knowledge, Center for Latin American and Caribbean Center on Health Sciences (LILACS), Spanish Bibliographic Index of Health Sciences (IBECS), Brazilian Bibliography Dentistry (BBO),

Scientific Electronic Library Online (SciELO), The Cochrane Library, and International Bank of Medical Literature (MEDLINE).

Inclusion criteria for the selection of the titles were: a) human studies, b) ages 0-18 years, c) published in Portuguese, English and Spanish; d) period 1 August 2007 to 01 August 2012 e) studies in patients with cancer.

To identify studies included in this review, a search strategy was developed for the electronic databases, using keywords from the list of Descriptors in Health Sciences (DeCs) and the Medical Subject Headings (MeSH) and their combinations . The following keywords were used: mucosite oral; estomatite; radioterapia, drogas terapêuticas; quimioterapia; neoplasia; tratamento; tratamentos; prevenção e controle; terapêutica; terapêuticas; profilaxia; oral mucositis, stomatitis, radiotherapy, drug therapy, chemotherapy; neoplasms; treatment, treatments, prevention and control; therapeutic, therapeutics, prophylaxis.

2.2.Selection of studies and data extraction

The initial searches were conducted by three independent researchers (EMC, and PATL VSCB), who located and selected articles. The selection of papers based on the title and abstract was performed independently and in duplicate. Researchers would read the article title and either select it or not for the systematic review. If the article did not meet the inclusion criteria, it was excluded by the title (which, after being read, would already provide data for eliminating the text). If the title of the article did not provide enough information to select it or delete it, the researchers would read the abstract and choose to select or exclude it by the abstract. If there was a repetition of the same work, its copy would be deleted. Therefore, researchers would also pay attention to cases in which the same

article appeared more than once in the same database, and classify it as repeated. This procedure was performed in all databases.

After the systematic search and selection of articles, a first consensus meeting was held to clarify doubts and disagreements among the data collected.

The next step was to search and complete reading of the selected articles selected by their titles, and their subsequent evaluation for inclusion in the sample. Each investigator would fill out a standardized form in Microsoft Excel (2008), with the following data from the article: author, year of publication, type of study, a characteristic of the population, age, number of individuals, tumor type, type of antineoplastic treatment protocols, treatments or chemotherapy drugs used, diagnostic criteria for mucositis / degree of mucositis, treatment (prophylactic or therapeutic), statistical analysis and evaluation scale according to the JADAD methodology¹⁹ (Table 1). The reference lists of selected articles were also checked independently by two researchers (EMC and VSCB), who continued with the search to identify potentially relevant studies not found in the electronic search.

The researchers held a second consensus meeting to clarify doubts and disagreements among the titles read and to complete the form. Studies that met the inclusion criteria were considered in the final analysis. Possible discrepancies throughout the process were resolved by consensus.

2.3.Synthesis of data

A high degree of heterogeneity was found between the types of treatments and prevention used for oral mucositis. Therefore, it was not possible to group data to perform a meta-analysis. Instead, a narrative synthesis was carried out in this review.

3. RESULTS

In addition to the electronic databases searched, the reference lists of the literature reviews were reviewed, but no additional studies were included. The studies of guides and treatment protocols, non-systematic literature reviews, studies that did not meet the human criterion, studies in adults and the elderly were excluded. Efforts were made in an endeavor to find studies that reported mucositis in patients with neoplasias.

In a total of 1,394 potentially relevant records found in the six databases, 254 were duplicated. Thus, the abstracts of 1,140 studies were read. A total of 1,033 references were excluded on the basis of abstracts, and 107 were selected for full-text analysis, of which 4 were selected for inclusion in the systematic review (Figure 2).

The studies revealed the following interventions to prevent or treat oral mucositis:

- ✓ Vitamin "E" - study [20] - treatment
- ✓ Low level laser therapy - studies [21-22] - treatment
- ✓ Glutamine - study [23] - prevention

Patients in the study received chemotherapy and HSCT as atineoplastic treatment. In none of the articles included in the systematic review were patients receiving radiotherapy for the head and neck.

These studies involved 334 patients who met the inclusion criteria. All were randomized controlled trials, 3 placebo-controlled studies and one study in which the control group therapy was similar to that of the treatment group. The selected articles presented a curative or preventive treatment modality for oral mucositis.

3.1. Quality Assessment

The quality of studies was assessed independently by the reviewers using the Jadad scale, 1996¹⁹. This scale evaluates the items by means of scores ranging from 0 to 5, and the studies that received scores lower than 3 were considered "poor".

Thus, the following questions were applied to the study: 1.a) Was the study described as random (using the words "randomized", "random", "randomized")? All the randomized trials received one point [20, 21, 22 and 23]; 1.b) Was the method adequate (was the method of random sequence generation described)? It received one point [20, 21 and 23] and if they did not describe the method, one point was deducted [none]; 2.a) Was the study described as double blind? Articles [21:23] are double-blind, 2b) was the method suitable (if double-blind method was described and appropriate)? It received one point [none] and if it was not described adequately, one point was deducted [21:23], 3) Was there a description of withdrawals and exclusions? The study [23] reported and justified the losses. When questions were not filled out, they received a zero score.

Disagreements were resolved by consensus. The results of the scores of studies are shown in Table 1.

3.2. Location of the study and language

Although all studies were published in English, diversity in the nationality of studies was observed. There were 2 studies with laser developed in Brazil, one study with Vitamin "E" in Egypt , and 1 study with glutamine in Italy (Table 1).

3.3. Population Characteristics

The studies involved populations in age groups between 0-18 years. The number of participants who underwent oral examinations in the 4 studies ranged from 13-120.

3.4. Type of tumor (neoplasm) and Anti-neoplastic Treatment

The tumors shown in studies were:

- ✓ Leukemia [21:23]
- ✓ Solid tumors [21]
- ✓ Lymphoma [21:23]
- ✓ Myelodysplastic Syndrome [23]
- ✓ Not specified [20:22]
- ✓ Malignant Lymphohistiocytosis [23]

The antineoplastic treatments were chemotherapy [20 e 22], and chemotherapy and /or bone marrow transplantation [21e 23]. Treatment protocols or chemotherapeutic drugs used were different for each study. Some studies [20, 21 and 23], did not mention this protocol.

3.5.Criteria for mucositis

Three studies reported using the criteria of the World Health Organization - WHO for the diagnosis of mucositis [20, 22 and 23] and another used the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute [21]. In none of the articles was it mentioned that the researchers were calibrated for the clinical examination.

3.6.Statistical analysis of the association between mucositis and the proposed treatment

Three of the studies used multivariate statistical analysis [20, 21 and 23], while only one used descriptive analysis [22].

In studies [20, 21 and 22] the results of the statistical analysis were significant for the treatment of mucositis, however, in study [23] there was no significant difference.

4.DISCUSSION AND CONCLUSIONS

4.1.Heterogeneity of the studies and methodological quality

Methodological quality:

The quality of the studies ranged from 1 to 3 points on the Jadad scale (Jadad 1996), which shows methodological variability. All investigations were conducted in randomized clinical trials. There are several scales to assess studies. However, use of assessment scales has limitations that must be considered. The scales use a summary score that involves weights for different items and is difficult to justify the weights assigned. Some authors consider the validity unreliable and less transparent for the comments. Furthermore, using the criteria of scale and weight can be very subjective between different reviewers. Despite these considerations, the Jadad scale¹⁹ is one of the scales indicated for assessing the quality of Cochrane systematic reviews¹⁷. The result of applying this scale (internal assessment) was as follows: one study was rated "good" and 3 studies were classified as "poor." In spite of this diversity of methodological quality, these studies were included because they responded to the purpose of the study, which was to assess the efficacy of treatments for mucositis in patients receiving chemotherapy and/ or radiotherapy.

Heterogeneity of the studies:

The diversity of treatment modalities for oral mucositis did not allow the results of the data to be grouped in order to perform a meta-analysis in this review.

4.2.Oral care and treatment modalities for oral mucositis

Various therapies and patient-specific factors, including chemotherapy, the type of malignant neoplasia, age, neutrophil count, and the level of oral care are important in the etiology of oral mucositis. In large part, the severity of the condition is related to the specific chemotherapeutic agents used: methotrexate, fluorouracil (5-FU), doxorubicin (Adriamycin), and etoposide (VP-16) are particularly stomatotoxic.^{24,25}

4.2.1.Oral Care

The majority of researchers of oral mucositis emphasize the importance of oral hygiene in patients undergoing cancer treatment. The aim of mouthwash together with oral hygiene is to control bacterial plaque and oral flora; in other words, the aim is to reduce the bacterial agents that may increase or influence the development and severity of mucositis.²⁶

The studies of this review used chlorhexidine [21], sodium bicarbonate or saline solution [20], aluminum hydroxide [22] and chewing gum [20] in the oral care of their patients. The study [23] did not describe the oral care (Table 2).

According Cheng, 2004²⁶ the best mouthwash is an aqueous solution of chlorhexidine (0.12%), used in daily mouthwashes in a 10 ml solution. However, the side effects that chlorhexidine may cause, such as stains on the teeth, and loss of taste perception can be controlled, by stopping use of the medication.

Worthington et al. (2011)²⁷ conducted a systematic review in which no evidence of benefit was found in studies with chlorhexidine, when compared with placebo or no treatment for the prevention of mucositis. In this review, there is no mention of sodium bicarbonate, saline solution and aluminum hydroxide.

There is no recommendation or evidence of chewing gum as an intervention for oral mucositis by the Multinational Association

of Supportive Care in Cancer (MASCC) in partnership with the International Society of Oral Oncology (ISOO) ²⁸ or by Cochrane. ²⁷

Moreover, there is no evidence of chewing gum for the treatment and prevention of cancer therapy-induced oral mucositis. ²⁹ Although there is no evidence, it has been proved that chewing gum induces salivation, thereby decreasing mucositis symptoms, which are aggravated by the xerostomia caused by chemotherapy. ³⁰

4.2.2.Treatment Modalities for Oral Mucositis

It is difficult to make comparisons between the results of the studies on the prevention and treatment of oral mucositis, because of the different patient characteristics, different diseases and different cancer treatment regimens (chemotherapy, radiation, chemoradiation or hematopoietic stem cell transplantation - HSCT).An important variable to be considered in the gravity and severity of oral mucositis is the neutrophil count, although it is not always reported in data collection of studies.

In this review, three treatment modalities for oral mucositis were found, as follows: 2 studies with laser 1 with vitamin "E" and 1 with glutamine.

Vitamin "E"

In the study [20], vitamin "E" (Table 1), the children in group A received the contents of a 100 mg capsule (100 IU) of vitamin "E" twice a day, topically dispersed in the mouth. The children in group B received a gelatin capsule of vitamin "E" 100 IU twice daily systemically. Both groups received vitamin "E", without exceeding the maximum recommended daily dose (25 IU/ kg), and were followed-up for 5 days in order to detect any changes in the level of oral mucositis score. In addition to this

intervention, both groups received various palliative oral care procedures (Table 2).

A significant improvement was observed in group A, while in group B, there was no improvement. In this study [20], it was concluded that the topical application of 100 mg of vitamin "E" twice daily is an effective treatment for chemotherapy-induced oral mucositis.

There is no study on vitamin "E" included in the Cochrane systematic review, Worthington, 2013.²⁷

From the results of this study, in which the use of vitamin "E" was statistically significant, it is possible to associate a favorable outcome of the use of vitamin "E", provided that oral care procedures have previously been prescribed and monitored.

Laser

The laser has been extensively studied in field of biological sciences, especially medicine and dentistry, with an increasing number of clinical trials being conducted with laser therapy in the prevention and treatment of oral mucositis. In addition to the systematic review of this study [21] and [22] (Table 1), the study of Antunes, 2007 has shown that the use of low-power laser minimizes the duration and degree of severity of oral mucositis and has been used for its treatment and prevention.³¹

The methods of laser application vary widely, so that it is difficult to make comparisons between studies and come to and conclusions. Considering that these comparisons between studies would have to be made separately for each type of laser, studies with the most similar specifications were sought, in order to enable discussion.

The two laser studies [21] and [22] were conducted with focus on the treatment of oral mucositis with low power laser. The study [21] was developed with intraoral laser therapy and a placebo; study [22] was developed with two groups, using extraoral low-power laser therapy at different wavelengths. The two studies are on the use of low power laser, however, with different specifications (according to Table 1).

The study [21] showed a positive result with the use of low-power infrared laser (830 nm, 100 mW, 4 J/cm²) and showed evidence that therapy with this type of laser, when used in patients with good oral hygiene, could decrease the duration of chemotherapy-induced oral mucositis. Searches were conducted in order to compare this study. However, according to a systematic review of Bjordal, (2011) ³², no study included had the same specifications that would allow comparison. The same occurred with the studies of laser or other light therapies included in the systematic review by Migliorati, 2013 ³³, indicating that due to the low level of evidence of articles, and variations in the laser specifications, it was not possible to provide any guidelines for the prevention or treatment of the category of chemotherapy-induced oral mucositis, using low power laser.

The study [22] involved two groups, both receiving extra-oral laser application, in which one group received red laser light and other received infrared laser. In this same study it was possible to conclude that the infrared laser (830 nm wavelength) was more effective in treatment of oral mucositis lesions when compared with the red laser (660 nm wavelength). The greater effectiveness of infrared laser could be explained by the great penetrating power of the infrared rays, working in the deeper tissues. For the effect of comparison, according to studies included in the systematic review of Migliorati (2013) ³³, the most similar study identified was [21], which is also included in the present study.

The studies [21] and [22] have the same specifications with respect to the wavelength (830nm) and power (100mW) but differ with regard to energy density (4J/cm² and 70J/cm² or 2J dose in each point). Both revealed that the infrared laser showed statistically significant results that are relevant as regards mucositis and pain.

According to a systematic review of Worthington (2011) updated in 2013,²⁷ there is weak evidence for the application of low power laser in the prevention of severe mucositis.

There are recommendations for laser in the guidelines of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) in partnership with the International Society of Oral Oncology (ISOO) which are as follows: "The panel recommends that for centers capable of supporting the necessary technology and training, low-power laser should be used to prevent oral mucositis in HSCT patients receiving high-dose chemotherapy with or without total body irradiation".²⁸ This recommendation was developed from several studies, and the best evidence supports the following protocol: 650 nm with an intensity of 40 mW in each square centimeter treated with the required time to a tissue energy dose of 2J/cm² (2 s/ point) for oral mucosa. This study evaluated the efficacy of two different aluminum gallium arsenide diode lasers, 650 nm and 780 nm wavelength for the prevention of oral mucositis in patients conditioned with chemotherapy or chemoradiotherapy, started on the first day of conditioning and continued until day +2 post TCTH.³⁴

From the studies with laser [21] and [22] included in this review, laser was relevant as treatment of oral mucositis lesions.

Glutamine

The result of the study [23] (Table 1) reveals that the solution of total parenteral nutrition enriched with glutamine (GE-TPN) did not alter the results of mucositis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) when they are well nourished.

In a double blind randomized study, glutamine appears to be safe and beneficial in reducing the severity of mucositis. The inclusion of oral glutamine supplementation should be considered part of the routine supportive care of stem cell transplantation patients.³⁵ In the past, the literature suggested that this agent caused severe toxicity. However, the new literature, although in small studies, has shown that glutamine may be effective without serious toxicities. The authors have said that it is important to continue to watch the new publications as regards this agent to see if changes in the recommendations are possible in the future²⁵.

A Cochrane Worthington (2013)²⁷ systematic review showed weak evidence that intravenous glutamine is beneficial for the prevention of severe mucositis, which is in agreement with the results of the study [23], which revealed no evidence that the solution GE-TPN altered the results of mucositis in children who underwent HSCT when they are well nourished.

4.3.Suggestions for further research

In conclusion, the results of this systematic review provide evidence of the effectiveness of laser therapy methods and vitamin "E" for the treatment of oral mucositis induced by cancer therapy in children and adolescents.

There is need to conduct further randomized clinical trials in children and adolescents, since this portion of the population has a high incidence of oral mucositis associated with cancer in

comparison with adult patients. Further studies should be conducted with a laser, standardizing their specifications in order to allow comparisons between them.

5. REFERENCES

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA, 2009.
2. Elting L, Cooksley C, Chambers M, Cantor S, Manzullo E, Rubstein E. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 98:1531-1539, 2003.
3. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 1;100(9): 2026-46, 2004.
4. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert MM, Jensen MH, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100: 1995-2025, 2004.
5. Balis, FM, Holcenberg, JS, Balaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo, PA, Poplack, DG. Principles and

- practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins 237-97, 2002
6. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: Unanswered questions. *Oral Oncol* 3:91- 100, 2003.
 7. Duncam M, Grant G. Review article: Oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 18:853-874, 2003.
 8. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Seminars in Radiation Oncol* 19: 29-34, 2009.
 9. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncology* 45: 1015-1020, 2009.
 10. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol. Review* Jan;34(1):39-43, 1998.
 11. Epstein JB et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis. *Cancer* 92: 875-885, 2001.
 12. Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, et al. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 37:2056-2063, 2001.

13. Childers NK, Stinnett EA, Wheeler P, et al. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:41-47, 1993.
14. Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A. Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. *J AM Dent Assoc* 97:468-472, 1978.
15. Sonis S, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology (Huntingt)* 5:11-18, 1991
16. Kennedy L, Diamond J. Assessment and management of chemotherapy-induced mucositis in children. *J Pediatr Oncol Nurs* 14(3):164-174, 1997.
17. Curso de revisão sistemática e metanálise - Laboratório de ensino a distância (endereço na Internet). São Paulo: Centro Cochrane do Brasil/ UNIFESP. Disponível em: www.centrocochranedobrasil.org.
18. Bernardo WM. A Revisão sistemática na prática clínica baseada em evidência. *FEMINA* 6(36):335-44, 2008.
19. Jadad, AR, Moore RA, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 17; 1-12, 1996.
20. Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA, Allam AA. The Effectiveness of Vitamin "E" in the Treatment of Oral

- Mucositis in Children Receiving Chemotherapy. J Clin Pediatr Dent 31(3):167-172, 2007.
21. Kuhn A, Fernanda AP, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level Infrared Laser Therapy in Chemotherapy-induced Oral Mucositis. A Randomized Placebo-controlled Trial in Children. J Pediatr Hematol Oncol 31, (1) 33-37, 2009
 22. Moraes JJC, Queiroga AS, De Biase RCCG, Leite EP, Júnior CRC and Júnior FAL. The Effect of Low Level Laser Therapy in Different Wavelengths in the Treatment of Oral Mucositis - Proposal for Extra-Oral Implementation. Laser Physics 19: 1912-1919, 2009.
 23. Uderzo C, Rebora P, Marroco E, Varotto S, Cichello F, Bonetti M. Glutamine-Enriched Nutrition Does Not Reduce Mucosal Morbidity or Complications After Stem-Cell Transplantation for Childhood Malignancies: A Prospective Randomized Study. Transplantation 91, numero12, june 27, 2011.
 24. Raber-Durlacher JE, Weijs NI, Saris MA et al. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors a retrospective analysis of 150 cases. Support Care Cancer, 8: 366-371, 2000.
 25. Weitman S, Kamen BA. Cancer chemotherapy and pharmacology in children. R.L Schilsky, G.A Milano, M.J Ratain (Eds.), Principles of Antineoplastic Drug Development and Pharmacology, Marcel Dekker, New York pp. 375-392, 1996.

26. Cheng KKF, Chang AM, Yeun MP. Prevention of oral mucositis in pediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. *European Journal of Cancer* 40: 1208-1216, 2004.
27. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Oral Health Group. *Cochrane Database of Syst Rev* (4), 2011. Published Online: Issue 7 of 12, July 2013.
28. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral and Gastrointestinal Mucositis. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. *Cancer*. May 1;100(9 Suppl):2026-46, 2004.
29. Gandemer V, Deley MC, Dollfus C, Auvrugnon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M. Multicenter Randomized Trial of Chewing Gum For Preventing Oral Mucositis in Children Receiving Chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 29:86-94, 2007.
30. Pinho AP, Misorelli JC, Montelli R, Longato SE. Mucosite no paciente em tratamento de cancer. *Science in Health*. 1(3): 145-60, 2010.
31. Antunes HS, de Azevedo AM, Bouzas LFS, Adão CAE, Pinheiro

- CT, Ferreira CG, et al. Low power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*. 109(5): 2250-5, 2007.
32. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Martins ABL. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 19: 1069-1077, 2011.
33. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes, HS, Estilo CL, Hodgson B. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care in Cancer*. 21: 333-341, 2013.
34. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA et al A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 15:1145-1154, 2007.
35. Aquino M, Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant*. Oct;36(7):611-6, 2005.

Figure 1: Flow Diagram of Study Selection

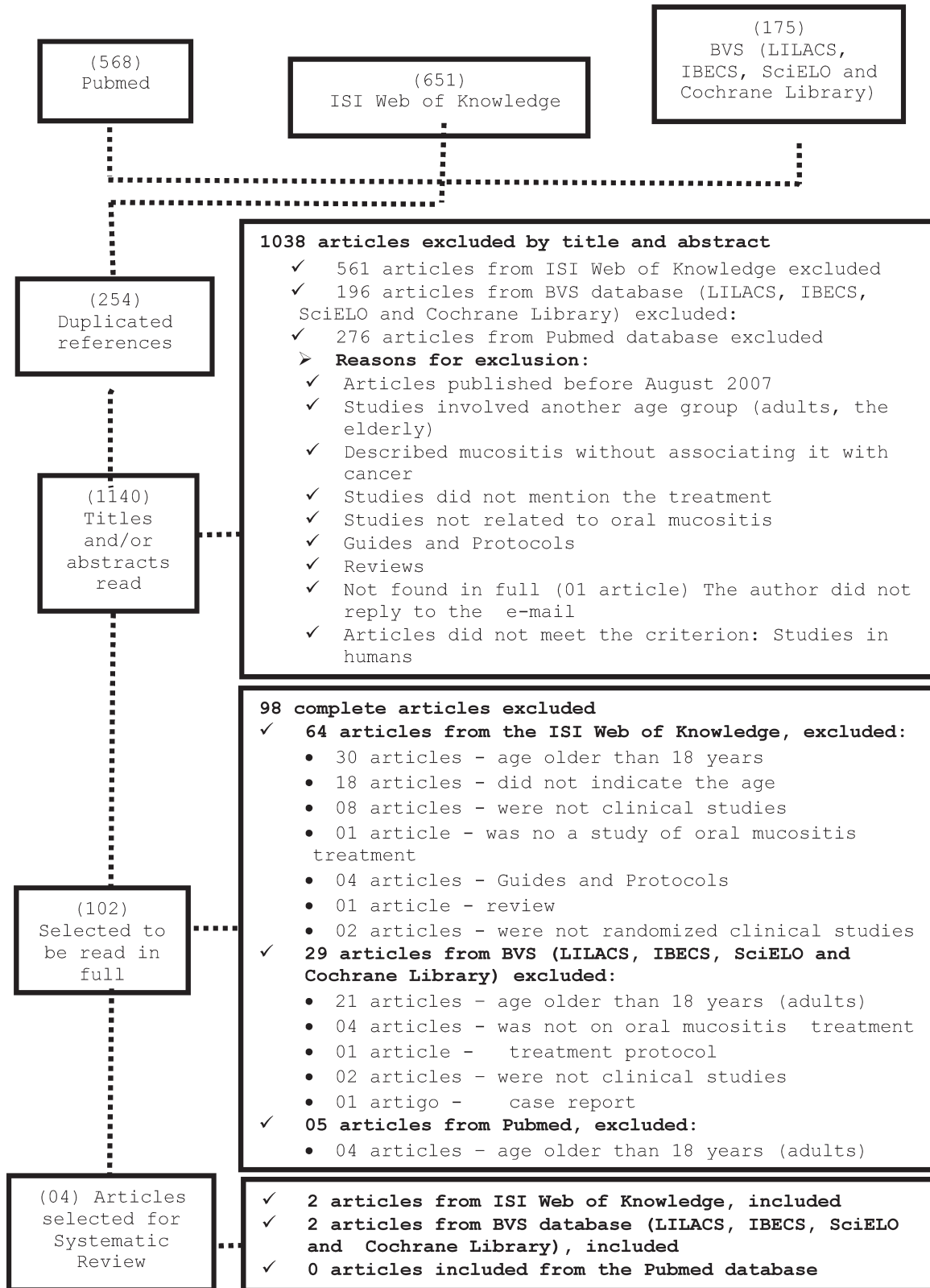


TABLE 1. Characteristics and Results of Randomized Clinical Trials

No	Author/Year	Type of study (Number of patients)	Characteristic of population (age)	Type of tumor	Type of cancer treatment	Treatment Protocol or chemotherapy drugs used	Mucositis diagnostic scale/ Grade of mucositis	Mucositis Treatment Modality	Description of treatment (duration)	Statistical analysis (p)	Jadad Scale (1996)
[20]	El-Housseiny AA et al. 2007	Randomized clinical study (80)	Children Egypt (12 years)	Does not specify	Chemo	Does not describe	WHO (Does not describe)	Vitamin "E"	Group A - topical application of vitamin "E" and Group B - Systemic vitamin "E". GROUP A - Contents of one capsule (100 mg/ 100 UI) of vitamin "E" twice a day in the child's mouth. GROUP B: Soft gelatin capsule of vitamin "E" of 100 UI twice a day. Both groups were followed-up for 5 days, in order to detect any changes in level of oral mucositis score.	p<0.001 group A: (p<0.001), group B: (p=0.317).	2
[21]	Kuhn A. et al. 2009	Randomized clinical trial (21)	Children and adolescents Brazil (over 3 years of age)	Leukemia or lymphoma (86%); solid tumors (14%)	Chemo or HSCT	Does not describe	National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria scale (2 or higher)	Low level laser – INTRAORAL (GaAlAs) diode laser infrared (830nm, 100mW, 4J/cm2)-5 days X placebo (treatment)	One group was treated with GaAlAs laser, wavelength of 830 nm (infrared), power: 100 mW, dose: 4 J/cm2 and placebo group was submitted to simulated treatment.	P=0.004	2

Chemo: chemotherapy; HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation.

Continuation of Table 1. Characteristics and results of randomized clinical trials

No	Author /Year	Type of study (Number of patients)	Characteristics of population	Type of tumor	Type of cancer Treatment	Treatment Protocol or chemotherapy drugs used	Mucositis diagnostic scale/ (Grade of mucositis)	Mucositis Treatment Modality	Description of treatment (duration)	Statistical analysis (p)	Jada Scal (1991)
[22]	Moraes JJC. et al. 2009	Randomized clinical trial (13)	Children Brazil (0 to 18 years)	Does not describe	Chemo	Metotrexate (Dose not specified)	WHO (Does not describe)	Low Level Laser - EXTRAORAL. Red light (660nm) X infrared laser (830nm) 100mW, fiber 0.6 in diameter, 70J/cm2 (2J) dose in each point for both types of laser. Treatment	2 groups (infrared laser and red light). Laser application in extraoral points for five consecutive days, starting at the beginning of observation of mucositis lesions.	Descriptive Analysis	1
[23]	Uderzo C. et al. 2011	Prospective and randomized study (120)	Children Italy Mean: 8.1 years	ALL, AML, CML, NHL, MDS, MLH, JML, SAML	Chemo and Bone Marrow Transplant	Does not describe	WHO (1,2 and 3).	Glutamine	2 groups: GROUP S-TPN and GROUP GE-TPN. The first dose of L-alanine-glutamine dipeptide was Started on day of transplant, after randomization up to the end of TPN.	P=0.68	3

ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia, AML: Acute Myeloid Leukemia, CML: Chronic Myeloid Leukemia, NHL: Non-Hodgkin Lymphoma; MDS: Myelodysplastic Syndrome; MLH: Malignant Lymphohistiocytosis; JML: Juvenile Myelomonocytic Leukemia; SAML: Secondary Acute Myeloid Leukemia; S-TPN: Standard Total Enteral Nutrition; GE-TPN: Glutamine-enriched Total Parenteral Nutrition; TPN: Total Parenteral Nutrition.

TABLE 2. Oral Care Used in the Studies

No.	Author	Oral Care
[20]	El-Housseiny, et al	1) Oral hygiene techniques, which were individualized for each patient according to their ability to tolerate soft tissue manipulation. Patients were instructed to perform frequent mechanical plaque removal effectively, using a soft brush. In cases of preexistent mucosal irritation or thrombotic bleeding, cotton swabs or sponges were used instead. 2) Normal saline or mild baking soda (1 teaspoon per cup of water) were recommended as mouth rinses several times a day. 3) Lubrication of lips, (glycerin cocoa butter, Vaseline petroleum jelly) was also recommended. 4) Chewing gum (sugar free) to increase oral moisture. 5) Some types of foods were eliminated from the child's diet, such as hard foods, nuts, spicy and acid foods, foods, juices and liquids at extreme temperatures.
[21]	Kuhn, et al.	Before starting chemotherapy, all patients received a routine dental evaluation and oral hygiene protocol including oral recommendations to brush their teeth using a soft brush and neutral toothpaste after every meal. In addition, patients were instructed to use a 0.12% chlorhexidine mouthwash (alcohol free), twice daily (after breakfast and before going to bed at night). Before each chemotherapy cycle, patients received additional warnings and instructions to reinforce the implementation of initial recommendations on brushing teeth and mouth rinsing.
[22]	Moraes, et al.	In accordance with the protocol for the prevention of oral mucositis established by the multidisciplinary team where the research was conducted, rinsing with aluminum hydroxide (5mL, 6/6 h) was pre-described for use until discharge; or at the beginning of a new week without the inclusion of methotrexate or other drugs with similar cytotoxicity; and a daily assessment of the patient began, even when the serum level of methotrexate no longer offered any further risk for the occurrence of oral mucositis.
[23]	Uderzo, et al.	Did not describe oral care.

ANEXO 2 - Aceitação da revista ao artigo submetido

Special Care in Dentistry - Decision on Manuscript ID 1920

De: marc.ackerman@childrens.harvard.edu

Para: emullercarvalho@yahoo.com, emullercarvalho@uol.com.br

Assunto: Special Care in Dentistry - Decision on Manuscript ID 1920

Data: 17/09/2013 09:26

17-Sep-2013

Dear Dr. Carvalho:

Manuscript ID 1920 entitled "Prevention and Treatment of Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis in Children and Adolescents – Systematic Review" which you submitted to Special Care in Dentistry, has been reviewed. I am pleased to inform you we have accepted your paper for publication in Special Care in Dentistry. This is a provisional acceptance based on satisfactorily addressing all reviewer concerns and submitting a revised version. The comments of the reviewer(s) are included at the bottom of this letter.

The reviewer(s) have recommended some revisions to your manuscript. Therefore, I invite you to respond to the reviewer(s)' comments and revise your manuscript.

There are two ways to submit your revised manuscript. You may use the link below to submit your revision online with no need to enter log in details:

http://mc.manuscriptcentral.com/scid?URL_MASK=872dc17f303246758baf6cfa9b2ff5fe

Alternatively log into <http://mc.manuscriptcentral.com/scid> and enter your Author Center. You can use the revision link or you will find your manuscript title listed under "Manuscripts with Decisions." Under "Actions," click on "Create a Revision." Your manuscript number has been appended to denote a revision. Please DO NOT upload your revised manuscripts as a new submission.

You will be unable to make your revisions on the originally submitted version of the manuscript. Instead, revise your manuscript using a word processing program and save it on your computer. Please also highlight the changes to your manuscript within the document by using the track changes mode in MS Word or by using bold or colored text.

Once the revised manuscript is prepared, you can upload it and submit it through your Author Center.

When submitting your revised manuscript, you will be able to respond to the comments made by the reviewer(s) in the space provided. You can use this space to document any changes you make to the original manuscript. In order to expedite the processing of the revised manuscript, please be as specific as possible in your response to the reviewer(s).

IMPORTANT: Your original files are available to you when you upload your revised manuscript. Please delete any redundant files before completing the submission.

Because we are trying to facilitate timely publication of manuscripts submitted to Special Care in Dentistry, I hope you will accommodate this request and upload a revised manuscript to us within 30 days. If it is not possible for you to submit your revision within this amount of time, we may have to consider your paper as a new submission. If you feel that you will be unable to submit your revision within the time allowed please contact me to discuss the possibility of extending the revision time.

Once again, thank you for submitting your manuscript to Special Care in Dentistry and I look forward to receiving your revision.

Sincerely,

Dr. Marc Ackerman

Editor in Chief, Special Care in Dentistry

marc.ackerman@childrens.harvard.edu, marc.ackerman@childrens.harvard.edu

Reviewer(s)' Comments to Author:

The authors are to be applauded for undertaking this study. It would be prudent to make any treatment recommendations given the paucity of studies meeting the inclusion criteria of your review.

ANEXO 3

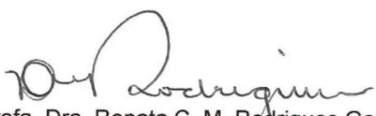


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Odontologia de Piracicaba



DECLARAÇÃO

O Coordenador da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba declara que **ELOISA MULLER DE CARVALHO**, aluna regularmente matriculada sob registro acadêmico nº 109073, defendeu sua Dissertação de **Mestrado Profissionalizante em ODONTOLOGIA EM SAÚDE COLETIVA**, no dia 26 de Julho de 2013, perante a Comissão Julgadora composta pelos Professores Doutores: ANTONIO CARLOS PEREIRA, MARCELO FAVA DE MORAES e DANILO BONADIA CATANI, tendo sido considerada **APROVADA**. Para que o respectivo título possa ser concedido, com as prerrogativas legais dele advindas, é necessário que ocorra a homologação do exemplar definitivo da respectiva **Dissertação** pelas instâncias competentes da UNICAMP. Piracicaba, 26 de Julho de 2013.



Prof. Dra. Renata C. M. Rodrigues Garcia
Coord. dos Cursos de Pós-Graduação
FOP/UNICAMP - Matr. 24558-5