



Efeito da crioterapia na prevenção de mucosite associada ao uso de 5-fluorouracil


Andrea Bezerra Rodrigues¹

 <https://orcid.org/0000-0002-2137-0663>


Maria Isis Freire De Aguiar¹

 <https://orcid.org/0000-0002-6068-1747>


Patrícia Peres De Oliveira²

 <https://orcid.org/0000-0002-3025-5034>


Naiana Pacifico Alves¹

 <https://orcid.org/0000-0003-3912-6180>


Renan Alves Silva³

 <https://orcid.org/0000-0002-6354-2785>

Willame De Oliveira Vitorino¹

 <https://orcid.org/0000-0003-2713-3789>

Thays Silva De Souza Lopes¹

 <https://orcid.org/0000-0001-9012-3917>

Objetivo: avaliar o efeito da crioterapia oral em comparação ao soro fisiológico no desenvolvimento de mucosite oral em pacientes oncológicos ambulatoriais em uso de antineoplásico 5-fluorouracil. **Método:** trata-se de um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, realizado com 60 pacientes em tratamento quimioterápico. O grupo experimental (n=30) fez uso de crioterapia oral durante a infusão do antineoplásico 5-FU, ao passo que o grupo controle (n=30) realizou bochechos com soro fisiológico em domicílio. A cavidade oral dos participantes foi avaliada em três momentos: antes da randomização, no 7º dia e no 14º dia após o uso do 5-FU. Para a análise dos dados, utilizaram-se análises descritivas e os testes ANOVA, t pareado e McNemar. **Resultados:** não houve diferença estatística significativa entre os grupos experimental e controle nas avaliações quanto ao grau de mucosite. No entanto, a crioterapia teve a chance de reduzir a presença de mucosite intragrupo, entre a primeira e segunda avaliação (p=0,000126). **Conclusão:** a crioterapia não obteve significância estatística em relação à higiene oral com soro, porém se mostrou efetiva intragrupo. Número de registro: RBR-4k7zh3








Descritores: Crioterapia; Mucosite Oral; Fluorouracil; Antineoplásicos; Enfermagem Baseada em Evidências; Enfermagem.

¹ Universidade Federal do Ceará, Departamento de Enfermagem, Fortaleza, CE, Brasil.

² Universidade Federal de São João Del Rey, Departamento de Enfermagem, Divinópolis, MG, Brasil.

³ Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, ES, Brasil.

Como citar este artigo

Rodrigues AB, Aguiar MIF, Oliveira PP, Alves NP, Silva RA, Vitorino WO, Lopes TSS. Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use of 5-fluorouracil. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2020;28:e3363. [Access   ]; Available in:  . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.3953.3363>.   

Introdução

A mucosite oral (MO) é um processo biológico complexo. A patogênese da MO compreende uma sequência de eventos biológicos possivelmente influenciados pelo microbioma oral e pelo ambiente, levando à regulação positiva de citocinas pró-inflamatórias, resultando no adelgaçamento do epitélio através de lesão tecidual e morte celular⁽¹⁾.

Pessoas recebendo tratamento quimioterápico para o câncer estão em risco de desenvolver mucosite como efeito colateral⁽²⁾, podendo esta ocorrer em 20 a 40% dos pacientes recebendo esquemas de quimioterapia convencional⁽³⁾.

Entre os antineoplásicos que ocasionam essas alterações na mucosa oral encontra-se o 5-fluorouracil (5-FU)⁽⁴⁾. O 5-FU é uma droga utilizada no tratamento de cânceres sólidos, como o do trato gastrointestinal e o de mama, que possui uma meia-vida curta⁽⁵⁾.

A MO é um efeito colateral que ocasiona diversas alterações para o paciente, como dor, dificuldade na alimentação, risco de infecção e de sangramento, *distress*, além de ocasionar aumento no custo do tratamento, tanto para o paciente, quanto para o sistema de saúde, uma vez que o mesmo necessita de medicações para controle da dor e das infecções e, muitas vezes, exige internação para suporte enteral⁽¹⁻⁶⁾.

A crioterapia oral se caracteriza pela aplicação de gelo na cavidade oral ou pela realização de bochechos com água gelada antes, durante e após a administração dos fármacos quimioterápicos⁽⁷⁾. O uso de crioterapia baseia-se no pressuposto de que a vasoconstrição induzida pelo gelo irá reduzir o fluxo sanguíneo na mucosa oral, resultando em concentrações locais mais baixas dos agentes quimioterápicos, reduzindo a chance de MO⁽¹⁾.

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi verificar o efeito da crioterapia em comparação ao protocolo de higiene oral com soro fisiológico na redução da incidência e severidade da mucosite oral em pacientes em uso de 5-fluorouracil em *bolus*.

Método

Ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, desenvolvido entre o período de dezembro de 2016 a dezembro de 2018, em dois ambulatoriais de quimioterapia oncológica brasileiros pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A população do estudo foi composta por pacientes oncológicos admitidos nos ambulatoriais de quimioterapia supracitados. Para estabelecer o tamanho da amostra foi estimado com base em estudo anterior⁽⁸⁾, onde o cálculo

de poder para determinar o número de participantes em cada grupo foi realizado em relação à expectativa de mudança no grau de mucosite, conforme a avaliação pela Escala da Organização Mundial da Saúde⁽⁹⁾. Dessa forma, considerando como significativo o nível de $p < 0,05$ e 80% de poder, eram necessários, no mínimo 24 participantes em cada grupo. No entanto, foram incluídos 30 participantes por grupo, correspondendo a um total de 60 participantes.

Uma amostra consecutiva de pacientes que compareciam às unidades de quimioterapia ambulatoriais foi avaliada para elegibilidade. Utilizou-se como critérios de inclusão: pacientes com idade superior a 18 anos, portadores de câncer sólido, em terapia com quimioterápico 5-fluorouracil (5-FU) em *bolus* como parte do protocolo quimioterápico, independente do protocolo utilizado. Foram excluídos do estudo os pacientes em tratamento com 5-FU que preenchessem qualquer um dos seguintes critérios: tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, hábitos de tabagismo e alcoolismo, histórico de sensibilidade dentária, uso de quimioterápico oxaliplatina concomitante com o uso de 5-FU, uma vez que a crioterapia tende a agravar a neurotoxicidade causada por este quimioterápico.

Design do estudo

Antes do início da coleta, os pesquisadores se apresentaram à equipe de enfermagem do campo de estudo e realizaram a explanação sobre o estudo, destacando os critérios de inclusão e exclusão de pacientes na pesquisa.

Dois pesquisadores assistentes foram treinados e orientados a não fornecerem informações a nenhum participante acerca da utilização de crioterapia e soro fisiológico para prevenção de mucosite, assim como orientações sobre higiene oral, alimentação adequada ou outras que pudessem interferir nos resultados da pesquisa.

Nos dias da coleta, os enfermeiros sinalizavam aos dois pesquisadores assistentes os pacientes considerados elegíveis. No primeiro momento, o primeiro pesquisador assistente fornecia ao paciente todas as informações referentes ao estudo. Os pacientes eram informados acerca da necessidade de novas avaliações após a intervenção e que um dos pesquisadores entraria em contato por telefone para agendar local e horário para as avaliações subsequentes, podendo estas ocorrerem no ambulatório ou em domicílio, de acordo com sua preferência. Após as orientações, os pacientes eram convidados a participar da pesquisa e, caso concordassem, prosseguia-se à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e à avaliação do grau de mucosite antes da intervenção.

No segundo momento, o segundo pesquisador assistente retirava um envelope preparado previamente revelando em qual grupo o paciente seria inserido, e aplicava a intervenção. Os envelopes lacrados e opacos, sequenciados com a designação em seu interior "grupo experimental" (GE) ou "grupo controle" (GC), foram confeccionados por um profissional sem envolvimento com a coleta de dados. Salienta-se que os pesquisadores responsáveis pela aplicação do instrumento de coleta de dados não foram envolvidos na aplicação da intervenção.

Os pacientes foram randomizados por um estatístico em dois grupos: grupo experimental (GE) e grupo controle (GC), com taxa de alocação 1:1, utilizando-se tabela de números aleatórios gerada no *software* Epi Info versão 7.1.4.

O responsável pela análise estatística também foi cegado, pois antes dos dados serem disponibilizados, os GC e GE foram codificados em G1 e G2 para impedir que o mesmo distinguísse o grupo que recebeu a intervenção.

Dados clínicos e sociodemográficos, como idade, escolaridade, estado civil, doença oncológica e protocolo de tratamento quimioterápico foram coletados a partir do prontuário do paciente; já informações sobre procedência, ocupação atual, renda, religião, hábitos de tabagismo e alcoolismo, uso de prótese dentária, frequência de consultas odontológicas e uso de enxaguantes orais foram coletadas a partir de entrevista com o participante, aplicando-se um instrumento elaborado pelos pesquisadores.

Para os participantes do grupo experimental, o pesquisador aplicava gelo na cavidade oral, iniciando 5 minutos antes da infusão do 5-FU e perdurando por 30 minutos de administração continuada, conforme recomendado⁽¹⁰⁾. Ressalta-se que não há na literatura determinação acerca da quantidade de gramas de gelo a ser aplicada, apenas que o gelo deve ser facilmente movido na cavidade oral, sendo para isso recomendado gelo em pedaços. Sendo assim, era fornecido ao participante o gelo em pedaços acondicionado em um copo plástico de uso individual e um guardanapo. O gelo ia sendo repostado à medida que acabava. Para os pacientes que possuíam prótese dentária, solicitava-se sua remoção e seu acondicionamento em um copo plástico antes da intervenção.

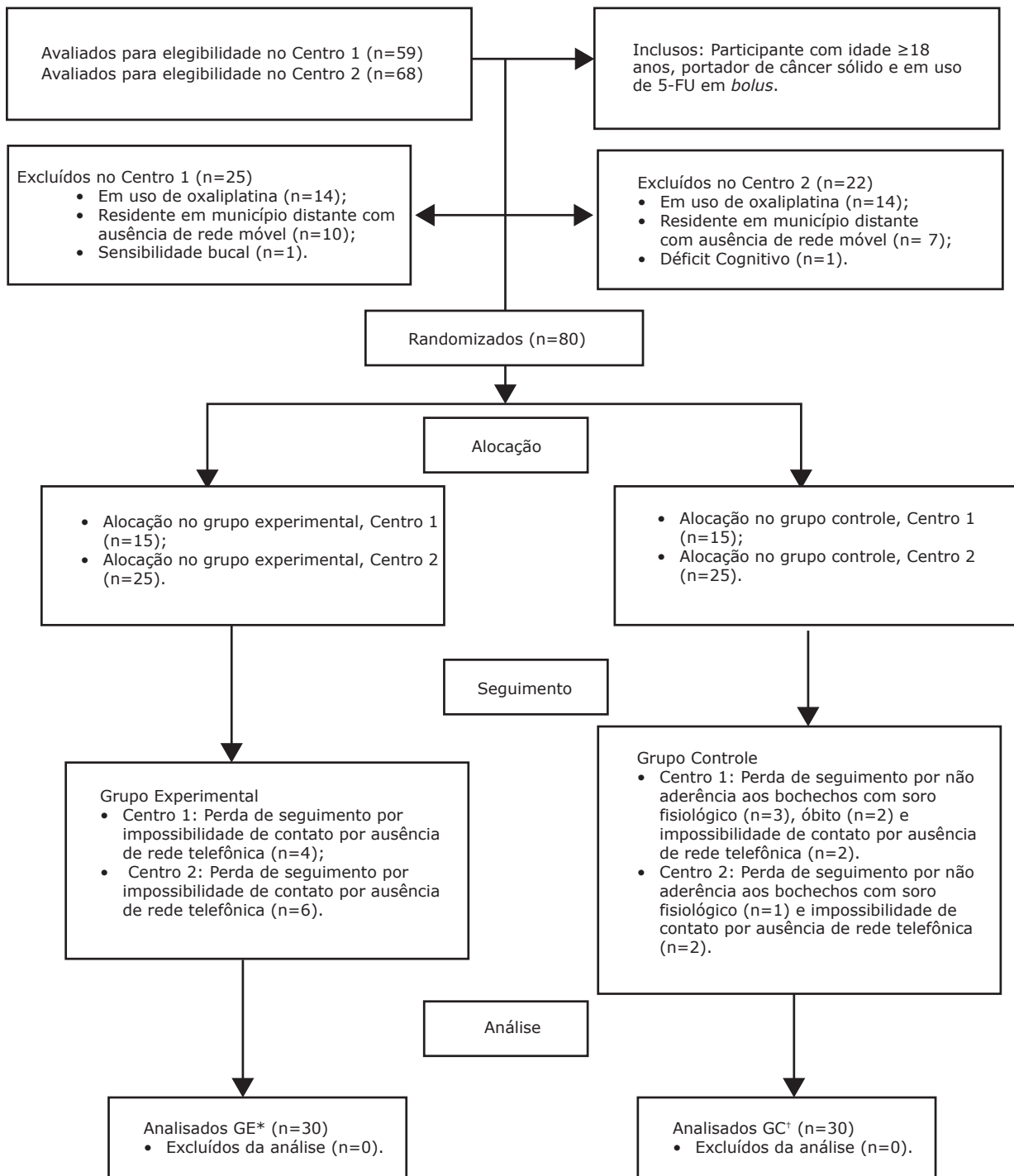
Os participantes do grupo controle foram orientados quanto à realização de bochechos com 10 ml de soro fisiológico, à temperatura ambiente, três vezes ao dia, durante um minuto, e por um período de 14 dias após a aplicação do quimioterápico. Todas as instruções de uso do soro fisiológico foram inseridas em uma etiqueta e esta foi fixada em cada frasco de soro fornecido pelos pesquisadores ao paciente.

Mensuração de mucosite: procedeu-se à avaliação de mucosite para ambos os grupos experimental e controle, conforme escala de avaliação de mucosite da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽⁹⁾, uma escala considerada ideal pois incorpora tanto fatores clínicos quanto funcionais, e tem sua validade estabelecida em diversos estudos sobre o tema^(8,11-13). Nessa escala, a mucosite é classificada em quatro graus, a saber: Grau 0: sem alterações; Grau 1: Eritema; com ou sem dor; Grau 2: Eritema, úlceras, paciente consegue ingerir dieta sólida; Grau 3: Úlceras, eritema extenso; paciente não consegue ingerir dieta sólida; Grau 4: Mucosite extensa que não permite alimentação oral. Para avaliação da mucosite, foram utilizados equipamentos de proteção individual, além de lanterna de bolso.

A mensuração do desfecho ocorreu em três momentos. A primeira avaliação era realizada antes da administração do 5-FU (T1), a segunda avaliação 7 dias após a intervenção (T2), e a terceira, 14 dias após (T3). Estabeleceram-se esses pontos de avaliação considerando-se que os sintomas de mucosite se desenvolvem a partir do 5º dia após a administração do quimioterápico em questão, podendo perdurar até o 14º dia⁽³⁾.

Um total de 127 participantes foram avaliados para elegibilidade (Figura 1) nos dois centros onde se desenvolveu a pesquisa. Desses, 25 não atendiam aos critérios de inclusão no Centro 1 e 22 não atendiam aos critérios de inclusão no Centro 2. Dessa forma, 80 participantes foram randomizados na clínica entre dezembro de 2016 e dezembro de 2018. Houve dez perdas no seguimento do grupo experimental devido à impossibilidade de contato por telefone, sendo 4 no Centro 1 e 6 no Centro 2, e dez perdas de seguimento no grupo controle devido à não aderência do participante aos bochechos com soro fisiológico no decorrer dos 14 dias (4 pacientes), óbito (2 pacientes) ou impossibilidade de contato por telefone (4 pacientes), totalizando 7 no Centro 1, e 3 no Centro 2. Não houve perdas de análise. Sendo assim, a amostra final foi composta por 30 pacientes em cada grupo.

Os dados obtidos a partir dos instrumentos da pesquisa foram duplamente digitados e organizados em planilha eletrônica utilizando o programa Microsoft Office Excel 2007. Em seguida, essa planilha foi exportada para o programa estatístico IBM - SPSS versão 22, no qual foram realizadas todas as análises estatísticas deste estudo. As variáveis para caracterização sociodemográfica da amostra foram analisadas a partir de estatística descritiva, com análises de distribuições e frequências. A fim de verificar a homogeneidade entre o grupo controle e experimental foi aplicado o teste de homogeneidade de Levene.



*GE = Grupo experimental; 'GC = Grupo controle

Figura 1 - Dia grama do fluxo do estudo. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

O teste de McNemar foi realizado para avaliar a significância de mudanças intragrupo, nas diferentes avaliações do grau de mucosite. Nesse teste, cada participante é utilizado como seu próprio controle, e a medida é efetuada em escala nominal ou ordinal. Para que a intervenção apresente significância de mudança, os resultados obtidos devem ser superiores a 1 e seus respectivos intervalos de confiança não devem passar pelo valor de nulidade que é 1. O nível

de significância do teste estatístico foi estabelecido em 5% ($\alpha=0,05$).

Para analisar a comparação intergrupo foi utilizado o teste ANOVA, sendo estabelecido nível de significância em 5% ($\alpha =0,05$).

A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética de Pesquisa da Universidade Federal do Ceará e do Hospital Universitário Walter Cantídio (CAAE 57369316.9.00005054), registrada na plataforma Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-4k7zh3).

Resultados

A amostra foi composta igualmente por homens (n=30) e mulheres (n=30) nos grupos, com idade média de 56,15 ($\pm 14,95$), sendo a maioria portadora de câncer do trato gastrointestinal, tanto no GE (83,3%) quanto no GC (93,3%). As variáveis da amostra que apresentaram homogeneidade foram: idade ($p=0,152$), gênero ($p=0,849$), ocupação ($p=0,597$), escolaridade ($p=0,791$), renda familiar ($p=0,220$) e religião ($p=0,157$), tabagismo

($p=0,053$), alcoolismo ($p=0,874$), uso de prótese dentária ($p=0,453$), realização diária de higiene oral ($p=0,453$), uso de enxaguante oral ($p=0,254$), visita periódica ao odontologista ($p=0,675$). Não se verificou homogeneidade com relação à doença oncológica ($p=0,005$).

Tanto os pacientes do GC quanto do GE não possuíam hábito regular de uso de enxaguante bucal, tendo o mesmo ocorrido, na grande maioria da amostra de pacientes do GC (76,6%) e GE (70,0%), com relação à visita regular ao dentista (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização demográfica e clínica dos participantes dos grupos controle e experimental. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

	Variáveis	Grupo		P
		Controle	Experimental	
Gênero	Masculino	15 (50%)	15 (50%)	1,00 [†]
	Feminino	15 (50%)	15 (50%)	
Procedência	Capital	25 (83,3%)	15 (50%)	0,013 [†]
	Interior	5 (16,7%)	15 (50%)	
Ocupação	Doméstica	1 (3,3%)	2(6,65%)	0,989 [†]
	Do lar	1 (3,3%)	2 (6,65%)	
	Profissional Autônomo	4 (13,4%)	4(13,4%)	
	Servidor Público	1 (3,3%)	1 (3,3%)	
	Aposentado	9 (30%)	9(30%)	
	Outro	14 (46,7%)	12 (40%)	
Escolaridade	Analfabeto	4 (13,4%)	7(23,3%)	0,854 [†]
	Ensino Fundamental incompleto	13 (43,3%)	10 (33,34%)	
	Ensino Fundamental completo	4(13,4%)	3(10%)	
	Ensino Médio incompleto	0 (0%)	1(3,3%)	
	Ensino Médio completo	6 (20%)	6 (20%)	
	Ensino Superior	3 (10%)	3 (10%)	
Estado civil	Solteiro	11 (36,7%)	5(16,7%)	0,214 [†]
	Casado	14 (46,7%)	15 (50%)	
	União Estável	2 (6,65%)	4 (13,3%)	
	Viúva	1(3,3%)	5(16,7%)	
	Divorciado	2(6,65%)	1 (3,3%)	
Renda familiar	Menos de 1 salário mínimo	9 (30%)	7 (23,3%)	0,758 [†]
	1 a 3 salários mínimos	19 (63,35%)	22 (73,4%)	
	>3 a <=7 salários mínimos	2(6,65%)	1(3,3%)	
Religião	Católico	22 (73,3%)	24 (80%)	0,552 [†]
	Evangélico	8 (26,7%)	6 (20%)	
	Outros	1(3,3%)	0 (0%)	
Tabagismo	Sim	11(36,7%)	8 (26,7%)	0,580 [†]
	Não	19 (63,3%)	22 (73,3%)	
Prótese dentária	Sim	19 (63,3%)	14 (46,7%)	0,299 [†]
	Não	11(36,7%)	16 (53,3%)	
Enxaguante bucal	Sim	5(16,7%)	8 (26,7%)	0,532 [*]
	Não	25 (83,3%)	22 (73,3%)	
Visita ao dentista	Sim	7 (23,3%)	9(30%)	0,771 [*]
	Não	23 (76,7%)	21(70%)	
Alcoolismo	Sim	7 (23,3%)	7 (23,3%)	1,00 [†]
	Não	23 (76,7%)	23 (76,7%)	
Doença Oncológica	Trato geniturinário	0 (0%)	3 (10%)	0,025 [†]
	Trato gastrointestinal	25 (83,35%)	27 (90%)	
	Mama	2 (6,65%)	0 (0%)	
	Outros cânceres	3 (10%)	0 (0%)	
Comorbidades	Sim	10(33,3%)	15 (50%)	0,295 [*]
	Não	20 (66,7%)	15 (50%)	
Diabetes Mellitus	Sim	5 (16,7%)	9 (30%)	1,00 [†]
	Não	25(83,3%)	21(70%)	
Hipertensão Arterial Sistêmica	Sim	5 (16,7%)	7 (33,3%)	1,000 [†]
	Não	25 (83,3%)	23 (76,7%)	
Total		30 (100%)	30 (100%)	

[†]Teste qui-quadrado; ^{*}Teste Exato de Fisher

Em relação aos protocolos clínicos de tratamento quimioterápico, constatou-se que 48,33% usaram o Flox (5-FU+oxaliplatina) e 5-FU + leucovorin (Mayo Clinic) (20%). Ressalta-se que a crioterapia foi aplicada aos participantes que recebiam o protocolo Flox apenas nos dias em que não recebia a oxaliplatina. Separando-se por grupo, tem-se que no GE, 40% usavam o Flox, enquanto que 23,3% recebia o 5-FU + leucovorin. No GC, 36,67% usaram o Flox, seguido de 16,67% de 5-FU + leucovorin. Observou-se homogeneidade entre os grupos em relação ao protocolo clínico ($p=0,889$).

No tocante ao intervalo entre os ciclos, identificou-se que ambos os protocolos estabelecidos apresentaram intervalo semanal. Constatou-se que houve também homogeneidade entre os intervalos dos ciclos ($p=0,076$).

Houve uma variação expressiva na prevalência do desfecho grau de mucosite em ambos os grupos nos momentos T1 e T2. Em T3, registrou-se ligeira redução em relação à T2, em ambos os grupos. Mesmo com esse delineamento semelhante da ocorrência de mucosite nos dois grupos, observa-se que o GC apresentou pico da prevalência em T2 (26,6%).

Com relação à presença de mucosite, em ambos os grupos, verifica-se que, em T1, 10% de todos os pacientes apresentaram mucosite, a qual se elevou para 21,7% em T2, reduzindo em T3 para 8,3%.

Considerando-se separadamente por grupo, observa-se que os pacientes do GE tiveram maior prevalência de mucosite em T1, quando comparados ao GC (13,3% x 6,7%). Em T2, verifica-se a prevalência de 26,6% de mucosite no GC, ao passo que no GE a prevalência do desfecho foi de 13,3%. Observa-se que, nesse momento, ocorreu a manutenção da prevalência de mucosite nos pacientes selecionados no GE em relação ao resultado da avaliação anterior. Em relação ao GC, constata-se que a prevalência de mucosite duplica em relação à avaliação anterior. No tocante a T3, verificou-se que a prevalência de mucosite no GC foi de 13,3% enquanto no GE foi de 3,3%. Ainda, vislumbra-se que prevaleceu a ausência de mucosite grau 2 no GE (Tabela 2).

Ao analisar a comparação intergrupo constatou-se que a crioterapia apresentou eficácia limitada, visto que não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos experimental e controle nas diferentes avaliações quanto ao grau de mucosite (Tabela 3).

Tabela 2 – Distribuição dos graus do desfecho mucosite dos participantes nos diferentes momentos de avaliação, nos grupos controle e experimental. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

Avaliações	Graus*	Controle	Experimental	Total
T1	Grau 0	28	26	54
		93,3%	86,7%	90,0%
	Grau 1	2	3	5
		6,7%	10,0%	8,3%
	Grau 2	0	1	1
		0,0%	3,3%	1,7%
T2	Grau 0	23	26	47
		76,7%	86,7%	78,3%
	Grau 1	7	4	12
		23,3%	13,3%	20,0%
	Grau 2	1	0	1
		3,3%	0,0%	1,7%
T3	Grau 0	26	29	55
		86,7%	96,7%	91,7%
	Grau 1	4	1	5
		13,3%	3,3%	8,3%
	Grau 2	0	0	0
		0%	0%	0%
Total		30	30	60
		100,0%	100,0%	100,0%

*Conforme escala da Organização Mundial da Saúde

No tocante à redução de mucosite no GE (análise intraclasse), constatou-se que a crioterapia teve a chance de aproximadamente seis vezes (OR: 6,5; $X^2=14,7$; gl:1; IC: 2,68 -201,99) em reduzir a presença de mucosite independente do grau nos indivíduos selecionados entre a primeira e segunda avaliação,

apresentando estatística significativa ($p=0,000126$). Entre a segunda e terceira avaliação, e primeira e terceira, a utilização dessa intervenção foi capaz de reduzir em aproximadamente sete vezes a chance de apresentar mucosite, cada (OR: 7,25; $X^2=17,4$; gl:1; IC: 3,03-189,91).

Tabela 3 – Análise interclasse do desfecho mucosite nos diferentes momentos de avaliação. Fortaleza, CE, Brasil, 2018

Avaliações	Média		P*	F†	ANOVA
	GE‡	GC§			
T1	0,1667	0,0667	0,3859 0,3447	1,083	0,302
T2 [¶]	0,1667	0,3000	0,8201 1,000	0,0000	1,000
T3 ^{**}	0,0330	0,1334	0,1694 0,2330	1,962	0,167

*Valor do teste; †Fonte de variância; ‡Grupo experimental; §Grupo controle; ||Primeira avaliação da mucosite; ¶Segunda avaliação da mucosite; **Terceira avaliação da mucosite

Discussão

No presente estudo não houve diferença estatística significativa entre os grupos que utilizaram a crioterapia ou solução salina. Entretanto, a crioterapia teve a chance de reduzir a presença de mucosite intragrupo, entre a primeira e segunda avaliação ($p=0,000126$), o que pode oferecer suporte para o uso de crioterapia oral para prevenir e controlar a MO.

Similar a este estudo, ensaio clínico randomizado realizado com 80 pacientes portadores de câncer colorretal em tratamento com a mesma droga 5-FU constatou que os pacientes que receberam crioterapia oral juntamente com enxaguatório bucal apresentaram menor probabilidade de relatar a ocorrência de mucosite, em comparação com os pacientes de atendimento habitual que usavam apenas enxaguatório bucal⁽¹⁴⁾.

A crioterapia é eficaz na prevenção da mucosite oral em pacientes agendados para quimioterapia com antineoplásicos com meia-vida plasmática curta, como doses em *bolus* de 5-fluorouracil⁽¹⁴⁾. Um ensaio clínico que investigou os efeitos da crioterapia oral na mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes submetidos a transplante autólogo constatou que a crioterapia é mais eficaz do que o enxaguatório bucal salino na redução da gravidade da mucosite⁽⁶⁾ e, neste sentido, uma revisão sistemática da Cochrane relatou evidências mostrando que a crioterapia oral pode levar a grandes reduções no número de adultos que relatam mucosite oral de todas as gravidades após receber tratamento à base de fluorouracil para neoplasias malignas sólidas⁽²⁾.

Outro estudo, ensaio clínico que utilizou crioterapia oral para 58 pacientes com câncer esofágico sob uso do protocolo quimioterápico DCF (docetaxel, cisplatina e fluorouracil), verificou a redução da incidência de mucosite oral de todos os graus em comparação com o grupo não-crioterapia (24,1% x 71,4%, $p<0,001$)⁽¹⁵⁾. Uma metanálise que incluiu 14 estudos com 1.280 participantes, concluiu ainda que a crioterapia oral reduziu o risco de desenvolver mucosite em pacientes tratados com quimioterapia à base de fluorouracil⁽¹⁶⁾.

Esses achados, incluindo o deste estudo, conferem credibilidade ao uso da crioterapia oral como uma medida profilática de baixo custo contra a mucosite oral em pacientes com neoplasia maligna submetidos à quimioterapia à base de 5-fluorouracil e, a crioterapia oral reduz o risco de desenvolver mucosite em pacientes tratados com quimioterapia à base de 5-FU.

No que se refere às soluções enxaguatórias bucais, identificou-se a utilização de clorexidina, de bicarbonato de sódio, de benzidamida e de solução salina⁽⁵⁾. Ensaio clínico que objetivou educação em saúde sobre higiene bucal, incluindo bochechos com água salgada com glutamina⁽¹⁷⁾, não havendo diferença entre os resultados referentes à MO com as diferentes soluções.

Destarte, as evidências científicas apontam para a efetividade de intervenções como protocolos de higiene oral, o que se pretendeu testar em comparação à crioterapia neste estudo. Mais do que a solução enxaguatória em si, o componente singular de qualquer protocolo de higiene bucal para redução da MO é a consistência do uso, tendo a mesma um efeito positivo, tanto na prevenção quanto na sua redução⁽¹⁷⁾.

Quando se avaliou a eficácia da crioterapia intragrupo, essa intervenção teve a chance de reduzir a presença de mucosite entre a primeira e a segunda avaliação em aproximadamente seis vezes, independente do grau, apresentando estatística significativa. Entre a segunda e a terceira avaliação, e entre a primeira e a terceira, a utilização dessa intervenção foi capaz de reduzir, em aproximadamente sete vezes, a chance de apresentar mucosite.

Outro dado relevante foi que o grupo experimental não apresentou graus mais elevados de mucosite, em nenhuma das avaliações, diferentemente do grupo controle. Esse fato também foi verificado em outros estudos^(8,11), mostrando que a crioterapia pode, além de reduzir o surgimento de mucosite, prevenir a ocorrência de graus mais elevados desse desfecho.

Uma metanálise de 29 ensaios clínicos que avaliaram, entre outras intervenções, a crioterapia

para prevenção de mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes adultos com câncer, afirma que esta foi a intervenção mais efetiva na prevenção da MO, com um perfil de segurança semelhante ao controle⁽¹⁸⁾.

Identificou-se um número maior de estudos que utilizaram a crioterapia em população de pacientes com doença onco-hematológica do que em tumores sólidos, como no presente estudo. Pacientes onco-hematológicos podem ser submetidos à indução para transplante de células tronco hematopoéticas com outra droga, o melfalano, também potencial fator etiológico de mucosite^(7,19-21).

Deste modo, as medidas atualmente disponíveis para prevenção e controle da MO, excluindo a crioterapia e os protocolos de higiene oral, são de alto custo, como a laserterapia, que possui indicação comprovada apenas para pacientes em transplante de células tronco-hematopoéticas e pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento quimio ou radioterápico⁽³⁾.

Nesse sentido, visualiza-se a intervenção crioterapia como passível de ser aplicada pelo enfermeiro, como um método de baixo custo e facilidade na aplicação, sem efeitos adversos, considerando-se principalmente que os protocolos quimioterápicos com uso de 5-FU em *bolus* são realizados ambulatorialmente. Paralelamente, os participantes tiveram boa aceitação da intervenção, uma vez que não se verificou nenhuma perda de seguimento no grupo experimental em relação a dificuldades na sua utilização.

Os resultados deste estudo apoiam a continuação de uma recomendação para o uso de crioterapia para a prevenção de mucosite oral em pacientes que recebem quimioterapia com 5-fluorouracil, conforme declarado nas diretrizes de prática clínica baseadas em evidências do MASCC/ISOO⁽¹⁰⁾ para mucosite. O protocolo para crioterapia incluiu a administração de pedaços de gelo iniciando 5 minutos antes da infusão do 5-FU e perdurando por 30 minutos durante a quimioterapia. Não foram relatados efeitos colaterais importantes. Os enfermeiros têm um papel importante em informar os pacientes sobre os benefícios da crioterapia e apoiá-los durante a administração da quimioterapia e a aplicação da crioterapia.

Destacam-se neste estudo, como limitações, que a mensuração do desfecho por apenas um ciclo de quimioterapia e a dificuldade em controlar os hábitos de vida dos participantes, como alimentação e higiene bucal, podem interferir no desfecho mucosite. Portanto, os resultados não podem ser generalizados

para todos pacientes que recebem o antineoplásico 5-fluorouracil.

Sugere-se a condução de pesquisas que envolvam mais participantes, a fim de fornecer achados mais precisos e, que avaliem protocolos de higiene oral com uso de solução salina, ainda incipiente nas pesquisas.

Conclusão

Apesar da crioterapia não ter obtido significância estatística, quando comparada ao protocolo de higiene oral com solução salina, mostrou-se efetiva intragrupo. A inclusão da crioterapia a nível ambulatorial para pacientes em tratamento com quimioterápico 5-FU pode ser uma alternativa para redução da ocorrência e severidade de mucosite. Os resultados deste estudo ajudam a esclarecer evidências que apoiam o uso da crioterapia oral, que é econômica e tem poucos efeitos colaterais, como estratégia preventiva da mucosite oral.

Referências

1. Villa A, Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol.* 2015 May;27(3): 159-64. doi: 10.1097/CCO.000000000000180
2. Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* [Internet]. 2015 Dec [cited Aug 5, 2018];12:CD011552. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011552.pub2/epdf/full>
3. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Bensadoun RJ, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Cancer Care/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the treatment of oral mucositis in cancer care patients and clinical practice guidelines. *Apoio Cuidado Câncer.* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Mar 31];27(10): 3969-83. doi: 10.1007/s00520-019-04890-2
4. Phillips E, France A, Thatvihan G, Nnaemeka U, Zaidi S. Mucositis and Cardiotoxicity Due to 5-Fluorouracil. *Am J Ther.* [Internet]. 2018 Nov/Dec [cited Apr 1, 2020];25(6):e712-e714. doi: 10.1097 / mjt.0000000000000725
5. 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.*

- [Internet]. 2004 May [cited Aug 5, 2018];100(9):2026-46. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/cncr.20163>
6. Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The Effects of Oral Cryotherapy on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Transplantation of Blood Stem Cells: A Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J*. [Internet]. 2016 Feb [cited Aug 5, 2018];18(4):e24775. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888846/pdf/ircmj-18-04-24775.pdf>
7. Salvador P, Azusano C, Wang L, Howell D. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. *J Pain Symptom Manag*. [Internet]. 2012 Jul [cited Aug 5, 2018];44(1):64-73. Available from: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(12\)00142-X/pdf](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(12)00142-X/pdf)
8. Katranci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. [Internet] 2012 Sep [cited Aug 5, 2018];16(4):339-44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1462388911001165>
9. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1979 [cited Aug 5, 2012]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology, et al. MASCC/ISOO Clinical practice guidelines for mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014 May ;120(10):1453-61. doi: 10.1002/cncr.28592
11. Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, Terai S, Nakanuma S, Kinoshita J, et al. Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil for esophageal cancer. *Esophagus*. [Internet]. 2019 [cited Apr 1, 2020];16 (2):207-13. doi: 10.1007 / s10388-018-00655-8
12. Kamsvåg T, Svanberg A, Legert KG, Arvidson J, von Essen L, Mellgren K, et al. Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations-a feasibility study and randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. [Internet]. 2020 Jan [cited Apr 1, 2020];27(2):103-10. doi: 10.1136/ejhp-pharm-2018-001649
13. Lu Y, Zhu X, Ma Q, Wang J, Jiang P, Teng S, et al. Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized study. *Support Care Cancer*. [Internet]. 2020 Apr [cited Apr 1, 2020];28(4):1747-54. doi: 10.1007/s00520-019-04966-z
14. Nawi RIM, Ping LC, Wan Zamaniah WI, Caryn Mei HC. Oral cryotherapy: prevention of oral mucositis and pain among patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2018;22 (5):555-60. doi: 10.1188 / 18.CJON.555-560
15. Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, Nakanuma S, Kinoshita J, Makino I, et al. Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil for esophageal cancer. *Esophagus*. 2019;16(2):207-13. doi: 10.1007/s10388-018-00655-8
16. Spivakovsky S. Oral cryotherapy reduced oral mucositis in patients having cancer treatments. *Evid Based Dent*. [Internet]. 2016 [cited Aug 8, 2019];17:80. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401186>
17. Yavuz B, Bal Yilmaz H. Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. *J Ped Oncol Nurs*. [Internet]. 2015 [cited Mar 31, 2020];32:47-56. doi: 10.1177/1043454214554011
18. Wilairat P, Kengkla K, Kaewpanan T, Kaewthong J, Ruankon S, Subthaweesin C, et al. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(2):103-10. doi:10.1136/ejhp-pharm-2018-001649
19. Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *J Oncol Pharm Pract*. [Internet]. 2017 Mar [cited Aug 4, 2019];23(2):116-20. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1078155215620920?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=oppa
20. Johansson JE, Bratel J, Hardling M, Heikki L, Mellqvist UH, Hässeus B. Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after transplantation of high doses of melphalan and autologous stem cells for myeloma: phase 3 randomized, open-label, non-

inferiority trial. *Transp Medula Óssea* [Internet]. 2019 [cited Mar 31, 2020];54(9):1482-8. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0468-6>

21. Lu Y, Zhu X, Ma Q, Wang J, Jiang P, Teng S, et al. Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective, randomized study. *Apoio Câncer* [Internet]. 2020 [cited Mar 31, 2020];28(4):1747-54. doi: 10.1007 / s00520-019-04966-z

Recebido: 07.10.2019

Aceito: 05.05.2020

Editora Associada:
Evelin Capellari Cárnio


Copyright © 2020 Revista Latino-Americana de Enfermagem
Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.

Autor correspondente:

Andrea Bezerra Rodrigues

E-mail: andreaerodrigues@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-2137-0663>