

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Odontologia
Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia

Fernanda Pereira Delgado Costa

**ENXAGUANTES BUCAIS UTILIZADOS EM PACIENTES COM
MUCOSITE ORAL E OROFARÍNGEA: *UMA REVISÃO SISTEMÁTICA***

Belo Horizonte
2023

Fernanda Pereira Delgado Costa

**ENXAGUANTES BUCAIS UTILIZADOS EM PACIENTES COM
MUCOSITE ORAL: *UMA REVISÃO SISTEMÁTICA***

Dissertação apresentada ao Colegiado de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Odontologia - área de concentração em Saúde Pública.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Denise Vieira Travassos

Coorientador: Prof. Dr. Lucas Guimarães Abreu

Belo Horizonte
2023

Ficha Catalográfica

CB37e Costa, Fernanda Pereira Delgado.
2023 Enxaguantes bucais utilizados em pacientes com mucosite
T oral e orofaríngea: uma revisão sistemática / Fernanda
Pereira Delgado Costa. -- 2023.

47 f. : il.

Orientadora: Denise Vieira Travassos.
Coorientador: Lucas Guimarães Abreu.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de Minas
Gerais, Faculdade de Odontologia.

1. Antissépticos bucais. 2. Mucosite. 3. Estomatite. 4.
Revisão sistemática. I. Travassos, Denise Vieira. II. Abreu,
Lucas Guimarães. III. Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Odontologia. IV. Título.

BLACK - D047



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

ENXAGUANTES BUCAIS UTILIZADOS EM PACIENTES COM MÚCOSITE ORAL E OROFARÍNGEA - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FERNANDA PEREIRA DELGADO COSTA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA EM SAÚDE PÚBLICA/MP, como requisito para obtenção do grau de Mestre em ODONTOLOGIA EM SAÚDE PÚBLICA, área de concentração ODONTOLOGIA EM SAÚDE PÚBLICA.

Aprovada em 25 de setembro de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Denise Vieira Travassos - Orientadora
Faculdade de Odontologia da UFMG

Prof. Lucas Guimarães Abreu
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Amanda Leal Rocha
Faculdade de Odontologia da UFMG

Profa. Daniela Cotta Ribeiro
Faculdade Ciências Médicas

Belo Horizonte, 25 de setembro de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Denise Vieira Travassos, Coordenador(a) de coordenadoria**, em 25/09/2023, às 15:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Guimaraes Abreu, Subcoordenador(a)**, em 25/09/2023, às 15:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Cotta Ribeiro, Usuária Externa**, em 25/09/2023, às 15:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Amanda Leal Rocha, Professora do Magistério Superior**, em 25/09/2023, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2633382** e o código CRC **B0C9AC56**.

AGRADECIMENTO

A Deus, pelo seu amor, graça e misericórdia em meu favor, sem os quais eu nada poderia fazer. Ao Senhor seja dada toda honra.

Ao meu esposo Marcos Cristiano, por seu carinho, amor, respeito, sua ajuda constante; o meu coração se alegra em ver a sua bondade, paciência e gentileza para comigo.

Aos meus preciosos pais, obrigada pelo amor, carinho, incentivo e empenho por sempre estarem ao meu lado. Serei eternamente grata por estabelecerem um alicerce de ajuda constante.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio e preocupação, pelo zelo e solicitude.

A minha orientadora Profa. Dra. Denise Vieira Travassos, pela confiança depositada ao me aceitar como sua orientanda, pelo incentivo constante, competência, disponibilidade, compreensão, pelas orientações e inestimável contribuição para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos. À senhora, minha gratidão e admiração.

Ao coorientador Prof. Dr. Lucas Guimarães Abreu que com tanta paciência e zelo me ajudou sem medir esforços para tal.

A professora Tarcília Aparecida Silva que foi um exemplo e incentivo para o início deste projeto.

A todo corpo docente do Mestrado Profissional em Saúde Pública da Universidade Federal Minas Gerais pela dedicação, por ministrar disciplinas essenciais para meu desenvolvimento acadêmico, pelo exercício do trabalho em grupo, acolhimento e convivência.

A Maria Luisa Leandro de Souza Dias por me auxiliar na realização deste trabalho. Obrigada por sua bondade, por sua ajuda, pelos conhecimentos partilhados e paciência.

Aos meus queridos colegas da Pós-Graduação, obrigada por terem tornado tão felizes e inesquecíveis o período que passamos juntos.

RESUMO

A mucosite oral (MO) e a orofaríngea (MOO) apresentam-se como complicações agudas frequentes em pacientes submetidos às terapias antineoplásicas e comprometem a qualidade de vida do paciente e o seu estado nutricional, limitando o tratamento quimioterápico e radioterápico. Diversas medidas profiláticas e terapêuticas vêm sendo estudadas para reduzir a gravidade e possíveis complicações destas condições, incluindo o uso de enxaguantes bucais. O objetivo deste presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados (RCTs) para avaliar a eficácia dos seguintes enxaguantes bucais: clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis, recomendados para a prevenção e tratamento da MO e MOO em pacientes submetidos ao tratamento oncológico. A pergunta PICOS respondida por meio deste estudo foi: “Existe diferença de eficácia entre os enxaguantes bucais clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis na prevenção e no tratamento da MO e MOO em pacientes em tratamento oncológico?”. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*, sem restrição de ano ou idioma. Os critérios de inclusão foram RCTs que comparem o uso de clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis com o grupo controle apresentando ausência de intervenção. Os artigos obtidos com a busca foram analisados e selecionados por dois revisores, e no caso de discordância uma terceira pessoa foi consultada. Após a extração de dados, a análise da qualidade metodológica foi feita por dois avaliadores de forma independente utilizando a ferramenta *Cochrane*. Concluiu-se que os enxaguantes bucais compostos por clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis apresentam resultados promissores na prevenção e tratamento da MO e MOO em pacientes em tratamento oncológico.

Palavras-chave: Antisséptico bucal; Mucosite oral; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Mouthwashes used in patients with oral mucositis: a systematic review

Oral mucositis (OM) and oropharyngeal mucositis (MOO) are frequent acute complications in patients undergoing antineoplastic therapies and compromise the patient's quality of life and nutritional status, limiting chemotherapy and radiotherapy treatment. Several prophylactic and therapeutic measures have been studied to reduce the severity and possible consequences of these conditions, including the use of mouthwashes. The objective of the study was to carry out a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the effectiveness of the following mouthwashes: chlorhexidine, allopurinol, benzydamine and propolis, recommended for the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing cancer treatment. The PICOS question answered in this study was: "Is there a difference in effectiveness between chlorhexidine, allopurinol, benzydamine and propolis mouthwashes in the prevention and treatment of OM and OOM in patients undergoing cancer treatment?". The searches were carried out in the following databases: PubMed, Embase, Scopus and Web of Science, without restriction of year or language. Inclusion criteria were RCTs that compared the use of chlorhexidine, allopurinol, benzydamine and propolis with the control group showing no intervention. The articles obtained from the search were analyzed and selected by two reviewers, and in case of disagreement a third person was consulted. After data extraction, a methodological quality analysis was performed by two independent evaluators using the Cochrane tool. It is concluded that mouthwashes composed of chlorhexidine, allopurinol, benzydamine and propolis show promising results in the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing cancer treatment.

Keywords: Mouthwash; Oral mucositis; Systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fisiopatologia da mucosite oral e orofaríngea	16
Figura 2 – Graus para mucosite definidos pela Organização Mundial da Saúde	17
Figura 3 – Imagens dos graus de mucosite oral	17
Figura 4 – Diagrama PRISMA com os resultados encontrados na pesquisa	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição da estratégia PICO para o desenvolvimento da pergunta clínica	20
Tabela 2 – Artigos selecionados	24
Tabela 3 – Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos	29
Tabela 4 – Resumo dos artigos	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA	Instituto Nacional do Câncer
ISOO	<i>International Society of Oral Oncology</i>
MO	Mucosite Oral
MOO	Mucosite Oral Orofaríngea
OSF	Open Science Framework
PBM	Fotobiomodulação
PICOS	<i>Patients Intervention Comparison Outcome Study design</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PTT	Produto Técnico/Tecnológico
QT	Quimioterapia
RCTs	Estudos Clínicos Randomizados
RT	Radioterapia
TMO	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
2.1 Câncer e terapias antineoplásicas.....	12
2.1.1 Microbiota oral.....	14
2.1.2 Mucosite oral e mucosite orofaríngea	15
2.2 Clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis	17
3 OBJETIVOS	19
3.1 Objetivo geral	19
3.2 Objetivos específicos	19
4 MATERIAL E MÉTODOS	20
4.1 Protocolo e relato da revisão sistemática.....	20
4.2 Pergunta clínica.....	20
4.3 Critérios de elegibilidade	20
4.4 Fontes de informação e estratégia de busca.....	21
4.5 Seleção dos estudos	21
4.6 Extração de dados e itens extraídos	22
4.7 Risco de viés em estudos individuais.....	22
4.8 Produtos esperados	22
5 RESULTADOS	23
6 DISCUSSÃO	31
7 PRODUTO TÉCNICO	38
8 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	41
ANEXO A – Comprovante de submissão de artigo	47

1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) e orofaríngea (MOO) são uma complicações agudas, frequentes e de sintomatologia dolorosa presente nos pacientes submetidos às terapias antineoplásicas. O tratamento antineoplásico pode comprometer a qualidade de vida do paciente e o seu estado nutricional, além de ser fator limitante para a progressão do tratamento com quimioterapia (QT) e radioterapia (RT). A cavidade oral é fonte de diversos micro-organismos residentes, portanto as lesões orais podem predispor o paciente a infecções locais e sistêmicas, agravando sua condição clínica (CARVALHO, 2010; FIGUEIREDO *et al.*, 2013; INGRACI *et al.*, 2004; PETERSON *et al.*, 2011).

A MOO é uma das complicações mais comuns, principalmente, em pacientes submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço. Pacientes com carcinoma de células escamosas tratados com RT ou QT podem apresentar MOO ao longo do tempo, variando de alterações eritematosas da mucosa, a lesões ulcerativas, no caso de doença grave. Além disso, a MOO é frequentemente associada a dor, disfagia desidratação, deficiências de micronutrientes e perda de peso (PANAHI *et al.*, 2016).

A prevenção e o tratamento da MO e MOO induzida pela terapia antineoplásica têm sido extensamente discutidos na literatura atual. Alguns estudos buscam encontrar medidas para reduzir sua gravidade e possíveis complicações, mas parece não haver consenso quanto a um protocolo específico a ser adotado. Ao longo do tempo, variados tratamentos foram introduzidos para o manejo da MO e MOO, tais como desbridamento, antissepsia, analgésicos tópicos ou sistêmicos e prevenção. Muitos agentes têm sido usados para prevenir ou diminuir os sintomas e sinais da MO e MOO, como alopurinol, clorexidina, difenidramina, hidróxido de alumínio e palifermina, além da fotobiomodulação (PBM) (BAHARVAND *et al.*, 2010).

No caso das substâncias utilizadas para a higiene bucal durante o tratamento da MO e MOO, essas devem ser eficazes, seguras e de fácil administração e não devem produzir efeitos adversos (ANTUNES *et al.*, 2013; BEZINELLI *et al.*, 2016; FIGUEIREDO *et al.*, 2013; NAIDU *et al.*, 2004; SCHUBERT *et al.*, 2007; SOTO *et al.*, 2015).

Recentemente, uma importante revisão sistemática produzida pela *International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO), não conseguiu estabelecer protocolos definidos para o tratamento da MO e MOO, uma vez que a maior parte dos estudos ainda apresenta metodologias variadas e evidência inadequada (ZADIK *et al.*, 2019).

Diante desse fato, é de suma importância a busca por novas terapias que não apenas promovam o alívio dos sintomas, mas também atuem na prevenção e sejam eficazes. Espera-se que essas alternativas terapêuticas promovam a reepitelização de lesões teciduais, tenham sabor agradável e baixa toxicidade (BAHARVAND, 2017). Desta forma, o objetivo desta revisão sistemática de estudos clínicos randomizados (RCTs) foi avaliar a eficácia dos enxaguantes bucais clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis para prevenção e tratamento da MO e MOO em pacientes em tratamento oncológico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer e terapias antineoplásicas

Com um amplo espectro de agressividade biológica, o câncer é uma doença comum em todo o mundo. Além de ser caracterizado pelo difícil controle, é uma doença que coloca a vida do indivíduo afetado em risco. As alterações celulares que causam o câncer moldam o metabolismo e o passo a passo do desempenho das células (KARIDIO; SANLIER, 2021).

De acordo com dados apresentados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2014 e 2016, o câncer está entre as principais causas de morte antes dos 70 anos de idade na maioria dos países, sendo, portanto, um problema de saúde pública no mundo (INCA, 2014, 2016).

A mais recente estimativa global, segundo o INCA, mostra que em 2018 incidiram no mundo aproximadamente 18 milhões de casos novos de câncer (17 milhões sem contar os casos de câncer de pele não melanoma), tendo, nesse mesmo ano, causado 9,6 milhões de óbitos (9,5 milhões eliminando os cânceres de pele não melanoma). O câncer de pulmão é o mais prevalente no mundo (2,1 milhões), seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), câncer de cólon e reto (1,8 milhão) e o câncer de próstata (1,3 milhão). A incidência em homens (9,5 milhões) representa 53% dos casos novos, sendo um pouco maior em comparação às mulheres, com 8,6 milhões (47%) de casos novos (INCA, 2014, 2016).

Os tipos mais comuns de tratamentos para o câncer disponíveis nos dias de hoje são a quimioterapia, cirurgia e radioterapia. Notou-se durante a Primeira e a Segunda Guerra Mundial, que soldados expostos ao gás mostarda apresentaram níveis reduzidos de leucócitos. Isso levou ao uso de mostarda nitrogenada como primeiro agente quimioterápico para tratar linfomas (GILMAN, 1946). Nos anos que se seguiram, drogas alquilantes como ciclofosfamida e clorambucil foram sintetizadas para combater o câncer (GOODMAN, 1946). Farber em 1948 projetou antagonistas de folato, como aminopterina e ametopterina, levando ao desenvolvimento do metotrexato, que em 1948 promoveu a remissão da leucemia em crianças (FARBER *et al.*, 1948). Elion, Hitchings e Hitchings desenvolveram a 6-tioquanina e a 6-mercaptopurina para o tratamento de leucemia em 1951 (ELION *et al.*, 1954). Finalmente, Heidelberger desenvolveu um medicamento para tumores

sólidos, o 5-fluorouracil (5-FU), que até os dias de hoje é um importante agente quimioterápico contra o câncer colorretal e de cabeça e pescoço (HEIDELBERGER *et al.*, 1957).

A quimioterapia é a terapêutica sistêmica do câncer que usa medicamentos nomeados de forma genérica de “quimioterápicos” (sejam eles quimioterápicos propriamente ditos, hormonioterápicos, bioterápicos, imunoterápicos e terapia-alvo) que são utilizados continuamente ou a intervalos regulares, alterando de acordo com os esquemas de tratamento. Para cada doente, os quimioterápicos usados têm sua dose básica para efeito antitumoral. Alguns quimioterápicos têm dose única que não se modifica com a massa corporal do doente (BRASIL, 2019).

O uso da radiação ionizante para o tratamento local ou loco-regional do câncer é realizado por meio da RT que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas do organismo humano, previamente e atenciosamente demarcadas. Em crianças e adolescentes, cada vez mais vem se reduzindo as indicações sendo esta abordagem terapêutica mais indicada para doentes adultos (BRASIL, 2019).

A quimioterapia QT e a RT são os principais e mais eficazes métodos de tratamento dos diversos tipos de câncer. No entanto, apesar de sua importância e eficácia comprovada, seus efeitos colaterais têm impacto determinante na qualidade de vida do paciente (SILVA *et al.*, 2004). As terapias podem causar toxicidade aguda e ocasionar o aparecimento de alterações bucais como a MO e MOO, alterações salivares, alterações do paladar, infecção, sangramento, atrofia da mucosa e xerostomia. Os sintomas incluem, disfagia e odinofagia, além de outras complicações como gastrite, diarreia e má absorção nutricional (EPSTEIN *et al.*, 2012).

A MO e MOO provocada pelo agente quimioterápico ou pela radiação ionizante não difere em sua apresentação clínica. No entanto, há uma tendência para uma apresentação mais tardia da MO relacionada à radioterapia. Além disso, estudos demonstram haver um aumento da severidade da MO quando são associadas ambas as terapias (NAIDU *et al.*, 2004; PETERSON *et al.*, 2011).

Em consonância com as descobertas de Costa *et al.* (2022), a mucosite oral (MO) se apresenta como um efeito colateral significativo no contexto do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. Este estudo prospectivo e observacional salienta não apenas a prevalência desta condição entre os pacientes,

mas também seu impacto negativo na qualidade de vida e em parâmetros mais graves como a morbidade e mortalidade. O que ressalta a importância deste estudo é seu foco na condição de saúde bucal, um aspecto muitas vezes negligenciado no contexto mais amplo do tratamento de doenças hematológicas.

O trabalho de Sousa *et al.* (2022) aborda a mucosite oral de uma perspectiva terapêutica, investigando os potenciais benefícios da fotobiomodulação para pacientes em tratamento de neoplasia maligna de orofaringe submetidos a radioterapia e quimioterapia. Ao contrário de muitos estudos que se focam em medidas paliativas para a mucosite, este trabalho se aprofunda em uma abordagem proativa para a prevenção e tratamento da condição. Os resultados sugerem um avanço notável na melhoria da qualidade de vida do paciente e no controle da dor, abrindo novos caminhos para abordagens terapêuticas inovadoras.

Ambos os estudos, portanto, contribuem para uma compreensão mais profunda da mucosite oral e suas implicações clínicas, embora por meio de abordagens distintas. Enquanto Costa *et al.* (2022), fornecem um quadro mais amplo do impacto da MO em um conjunto específico de pacientes, o estudo de Sousa *et al.* (2022) oferece perspectivas promissoras para a gestão eficaz desta condição. Estes trabalhos, juntos, ressaltam a necessidade de intervenções multidisciplinares e abordagens terapêuticas inovadoras no tratamento da mucosite oral.

2.1.1 Microbiota oral

A cavidade bucal é colonizada por micro-organismos que não causam danos em indivíduos saudáveis. No entanto, em indivíduos com neoplasias malignas, o equilíbrio entre a defesa do hospedeiro e bactérias comensais podem ser alterado pelo tratamento quimioterápico. O desequilíbrio microbiano na cavidade oral pode contribuir para a ruptura da mucosa oral, colaborando para a entrada de micro-organismos oportunistas, causando a disseminação de infecções.

Indivíduos submetidos ao tratamento quimioterápico apresentam uma proporção maior de bactérias gram-negativas da família *Enterobacteriaceae* e *Streptococcus* gram-positivos que podem causar diferentes patologias (septicemia ou infecções localizadas) ao nível da cavidade oral (infecções e MO) (VILLAFUERTE *et al.*, 2018). A microbiota oral comensal sofre alterações após os tratamentos antineoplásicos. Um estudo feito em 2010 por Hong e colaboradores em pacientes

em tratamento de câncer de mama, mostrou que o número total de espécies bacterianas aumentou após o tratamento, sendo as espécies mais prevalentes a *Gemella haemolysans* e *S. Mitis*. Acima de 60% das espécies encontradas na mucosa bucal foram identificadas unicamente após a quimioterapia, indicando uma alteração do perfil da microbiota bucal após o tratamento do câncer. Um estudo apontou que em pacientes com câncer submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas, existe uma relação entre fungos, bactérias associadas à periodontite e ulcerações orais causando um aumento em particular de *Porphyromonas gingivalis*, e também de *Parvimonas micra*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Candida glabrata* e *Candida kefyr* (HONG *et al.*, 2010; LAHEIJ *et al.*, 2012).

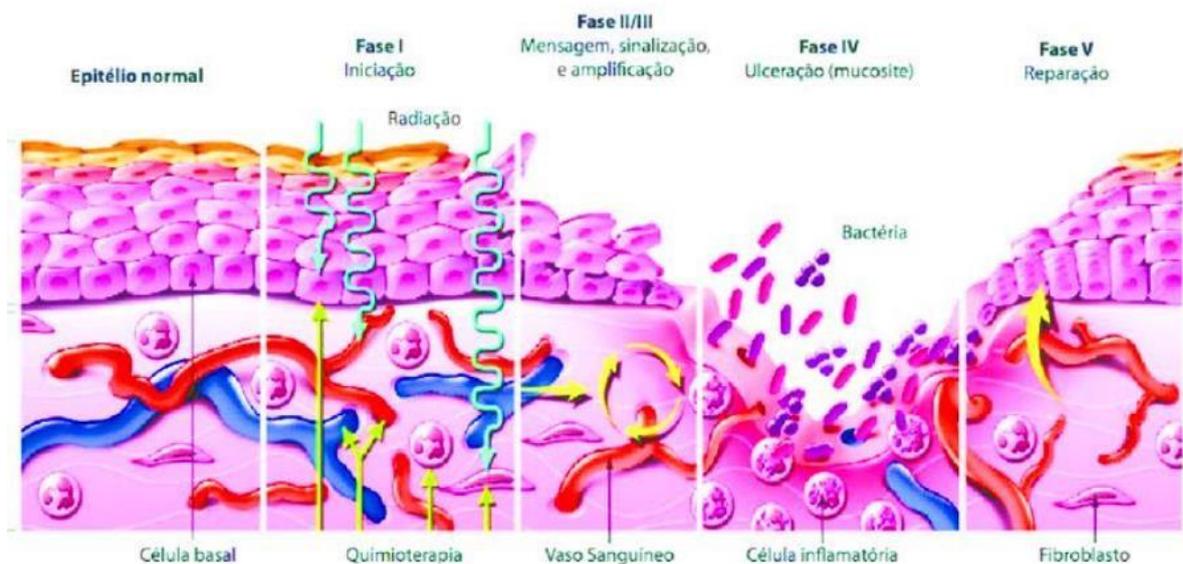
2.1.2 Mucosite oral e mucosite orofaríngea

A MO e a MOO são complicações comuns em tratamentos do câncer, como a radioterapia e a quimioterapia, a combinação de ambas e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TMO). A MO e a MOO são condições inflamatórias das mucosas gastrointestinais que acometem, principalmente, a cavidade oral nas regiões faríngea, laríngea. É um efeito adverso das terapias antineoplásicas de difícil manejo que ocorre em cinco fases: iniciação, sinalização, amplificação, ulceração e cicatrização (SONIS, 2004, 2009, 2007, 2021), provocando múltiplas lesões eritematosas e ulcerativas em mucosas bucal, da orofaringe e do trato gastrointestinal (SONIS, 2021; VILLA; SONIS, 2015). O quadro inflamatório presente na MO e MOO gera dor e desconforto, compromete a deglutição, ingestão de alimentos, fonação, higiene oral e conseqüentemente a qualidade de vida do paciente (BARASCH; PETERSON, 2003; CARNEIRO-NETO *et al.*, 2016; VASCONCELOS *et al.*, 2016). Sendo assim, pode ocasionar dificuldade de nutrição, aumento do consumo de opióides e interrupções à terapia do câncer.

A mucosite é uma inflamação dolorosa e debilitante da mucosa oral e gastrointestinal, frequentemente associada a tratamentos oncológicos como quimioterapia e radioterapia. A etiologia é multifatorial, envolvendo danos diretos às células da mucosa, desequilíbrio na microbiota oral e liberação de citocinas pró-inflamatórias. O mecanismo fisiopatológico subjacente é complexo e envolve várias fases: inflamatória, epitelial e ulcerativa. Inicialmente, os agentes terapêuticos

causam morte celular e liberam mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucinas. Isso leva à ativação de vias de sinalização que resultam em apoptose celular, erosão da mucosa e ulceração. A ulceração subsequente expõe os tecidos submucosos a microrganismos e toxinas, exacerbando a inflamação e o desconforto. O manejo eficaz da mucosite requer uma abordagem multidisciplinar que inclui agentes tópicos, analgésicos e, em casos graves, intervenções nutricionais e sistêmicas (SONIS, 2004; KEEFE *et al.*, 2007).

Figura 1- Fisiopatologia da mucosite oral e orofaríngea



Fonte: SONIS, 2004.

A prevenção e o tratamento da MO e MOO induzida pela terapia antineoplásica têm sido extensamente discutidos na literatura atual. Alguns estudos buscam encontrar medidas para reduzir sua gravidade e possíveis complicações, mas parece não haver consenso quanto a um protocolo específico a ser adotado. Dentre os métodos investigados, a fotobiomodulação apresenta bons resultados no manejo da MO (ANTUNES *et al.*, 2013; BEZINELLI *et al.*, 2016; FIGUEIREDO *et al.*, 2013; NAIDU *et al.*, 2004; SCHUBERT *et al.*, 2007; SOTO *et al.*, 2015).

Devido aos efeitos adversos derivados do uso de drogas artificiais, atenção crescente tem sido dada a uma variedade de agentes naturais, uma vez que esses produtos possuem atividade anti-inflamatória, antibacteriana, antioxidante, imunomoduladora, sedativa e cicatrizante e podem ser eficazes na prevenção e tratamento da MO e MOO (HAWLEY *et al.*, 2014).

Existem diversas escalas utilizadas para avaliar a gravidade e classificar a mucosite oral, bem como a sua incidência e auxiliar na escolha do tratamento adequado. A escala mais utilizada é a escala proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Figura 2 - Graus para mucosite definidos pela Organização Mundial da Saúde

Grau de Mucosite Oral	Comorbidade para a mucosa oral
Grau 0	Sem alterações
Grau 1	Eritema, irritação, dor
Grau 2	Eritema, úlceras (dieta sólida)
Grau 3	Úlceras (dieta líquida)
Grau 4	Impossibilidade de alimentação

Fonte: RIBEIRO *et al.*, 2016.

Figura 3 – Imagens dos graus de mucosite oral



2.2 Clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis

Clorexidina é um composto antisséptico potente contra um amplo espectro de bactérias, sendo gram-positivas e gram-negativas (KANT, 2017). Esta substância é frequentemente incorporada em produtos de saúde oral, devido à sua eficácia na redução de formação de placa bacteriana e no tratamento de gengivites (JONES, 1997). Devido à sua ação bactericida e bacteriostática, a clorexidina é frequentemente utilizada em ambientes hospitalares para desinfetar a pele antes de procedimentos cirúrgicos (PITTEN; KRAMER, 1999).

Benzidamina, é um analgésico e anti-inflamatório local (IMBELLONI *et al.*, 2014). É empregada no tratamento de uma variedade de condições dolorosas e inflamatórias, principalmente na boca e garganta (ALAN *et al.*, 2012). A ação da Benzidamina consiste na inibição da síntese de prostaglandina, contribuindo para a

redução da dor e do inchaço (anti-inflamatório e analgésico).

Própolis é conhecida por ser uma resina coletada por abelhas em várias plantas e que é utilizada para proteger a colmeia (BANKOVA, 2005). Ela possui propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e anticarcinógenas, que a tornam um produto com diversos usos terapêuticos (BANKOVA, 2005). O histórico do uso da própolis estende-se até a medicina tradicional, onde é utilizada para aumentar a imunidade e tratar várias infecções e condições inflamatórias (SFORCIN, 2016).

Alopurinol é uma droga comumente utilizada para tratar a gota, uma condição caracterizada por ataques dolorosos de inflamação nas diversas articulações, que resulta do excesso de ácido úrico no organismo (DALBETH *et al.*, 2016). O alopurinol age através da inibição da enzima xantina oxidase, que tem um papel crucial na produção de ácido úrico, resultando na diminuição dos níveis de ácido úrico no sangue e consequente alívio da dor e inflamação (HANDLER *et al.*, 2014).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia dos enxaguantes bucais compostos por clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis para prevenção e tratamento da MO e MOO em pacientes em tratamento oncológico, por meio de uma revisão sistemática de estudos clínicos randomizados.

3.2 Objetivos específicos

- Comparar a eficácia dos seguintes enxaguates bucais: clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis empregados na prevenção e tratamento da MO e MOO em pacientes em tratamento oncológico.
- Fazer a síntese dos resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática.
- Analisar o risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Protocolo e relato da revisão sistemática

Um protocolo para essa revisão sistemática foi registrado no Open Science Framework (OSF). O relato dessa revisão sistemática foi conduzido de acordo com as diretrizes do *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (PRISMA) (PAGE *et al.*, 2021).

4.2 Pergunta clínica

A pergunta clínica baseada na estratégia PICO (TABELA 1) foi a seguinte: existe diferença de eficácia entre os enxaguantes bucais clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis na prevenção e tratamento da MO e MOO em pacientes em tratamento oncológico?

Tabela 1 – Descrição da estratégia PICO para o desenvolvimento da pergunta clínica

Acrônimo	Definição	Descrição
P	<i>Patients</i> = pacientes	Pacientes em tratamento oncoterápico
I	<i>Intervention</i> = intervenção	Uso de clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis
C	<i>Comparison</i> = comparação	outro tipo de enxaguante bucal; ausência de tratamento
O	<i>Outcome</i> = desfecho	eficácia para prevenção ou tratamento da MO e MOO
S	<i>Study design</i> = desenho de estudo	ensaios clínicos randomizados

Fonte: Elaborado pela autora, 2023.

4.3 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de enxaguantes bucais compostos por clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis na prevenção ou tratamento da MO ou MOO.

Foram excluídos artigos que se limitassem à análise de somente um grupo em uso de apenas uma intervenção sem dados comparativos, comparações de enxaguantes bucais à base de outros componentes que não os citados, artigos incompletos quanto ao desfecho, estudos em que pacientes foram submetidos a

intervenções prévias e estudos em que os pacientes fizessem os bochechos e engolissem. Além disso, foram excluídas cartas ao editor, resumos de congresso, revisões narrativas e opiniões de *experts* no assunto. Nenhuma restrição foi colocada com relação ao ano ou ao idioma de publicação.

4.4 Fontes de informação e estratégia de busca

Uma busca detalhada foi feita nas bases de dados *PubMed*, *Embase*, *Scopus* e *Web of Science*. Uma atualização foi feita posteriormente. A seguinte estratégia de busca incluindo descritores unidos por operadores booleanos foi usada: (*mouthwash* OR *mouthwashes*) AND (*stomatitides* OR *stomatitis* OR "*oral mucositis*" OR "*oral mucositides*" OR "*oromucositides*"). Na literatura cinzenta, a busca foi realizada através do *OpenGrey* e no *Google Scholar*. Por último, uma busca manual na lista de referências dos artigos incluídos também foi realizada para a identificação de alguma referência que possa ter sido perdida durante a busca nas bases de dados eletrônicas. As referências recuperadas foram exportadas para o programa *Endnote Online (Clarivate Analytics, Toronto, Canadá)*. Duplicatas identificadas foram removidas.

4.5 Seleção dos estudos

Cada artigo foi analisado e selecionado por dois revisores (FPDC e MLLDSD) e, quando houve discordância, uma terceira pessoa foi consultada (LGA ou DVT). Essa seleção ocorreu em duas fases. Na Fase 1, todos os títulos/resumos das referências recuperadas na busca eletrônica foram avaliados. As referências que atenderam aos critérios de elegibilidade pela leitura do título/resumo foram incluídas nessa revisão sistemática diretamente. Para as referências cujos títulos/resumos apresentavam informações insuficientes para uma decisão, o texto completo foi recuperado e avaliado na Fase 2 pelos mesmos dois autores de forma independente. As referências cujos textos completos atenderam aos critérios de elegibilidade também foram incluídas.

4.6 Extração de dados e itens extraídos

Os seguintes dados foram extraídos: nome dos autores e ano da publicação do artigo, país onde o estudo foi conduzido, número de participantes em cada grupo, tipo de enxaguante bucal (nome comercial e princípio ativo) usado pelos participantes, resultados da comparação da eficácia entre dois enxaguantes bucais ou entre enxaguante bucal e placebo.

4.7 Risco de viés em estudos individuais

Uma avaliação do risco de viés dos artigos incluídos foi realizada de forma independente por dois autores (FPD e MLLDSD). Discrepâncias foram resolvidas por um terceiro avaliador (LGA). Foi utilizada a ferramenta *Cochrane* (HIGGINS *et al.*, 2011). Cada estudo foi avaliado individualmente. Os seguintes itens foram avaliados: geração da sequência aleatória, alocação oculta, cegamento dos participantes / pessoal, cegamento dos avaliadores, dados incompletos, relato seletivo dos desfechos e outras fontes de viés. Para cada item, o estudo incluído podia ser avaliado como um estudo com baixo risco de viés, um estudo com alto risco de viés ou um estudo com risco de viés não claro.

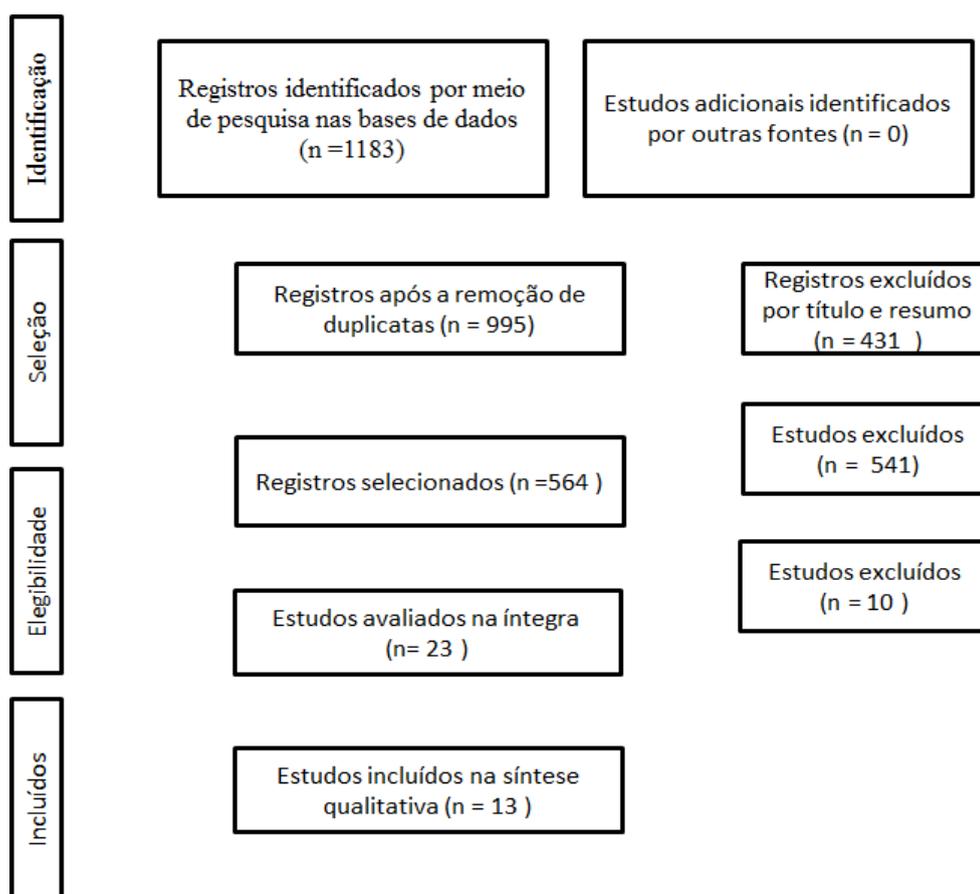
4.8 Produtos esperados

Essa etapa consiste na produção de um produto técnico/tecnológico (PTT). Durante o mestrado profissional foi desenvolvido uma produção bibliográfica (estrato T3 - organização de atividade de capacitação), no formato e exposição, relacionados ao tema do projeto de pesquisa.

5 RESULTADOS

Durantes as buscas nas bases de dados eletrônicas, 1.183 referências foram encontradas. Após a remoção de duplicatas, 995 títulos/resumos foram avaliados na Fase 1. Nessa fase, 431 referências foram excluídas e 564 foram avaliadas na Fase 2. A metodologia foi avaliada em 564 referências e após exclusão quanto aos critérios de elegibilidade pela leitura do título/resumo, 23 foram avaliados na íntegra sendo que 13 preencheram os critérios de elegibilidade, sendo incluídos nessa revisão sistemática. Os resultados encontrados na busca nas bases de dados estão descritos no diagrama abaixo (FIGURA 4). Todos os estudos da amostra estavam publicados em inglês.

Figura 4 - Diagrama PRISMA com os resultados encontrados na pesquisa



Fonte: Elaborado pela autora, 2023

Os estudos selecionados estão descritos em ordem cronológica na Tabela

2.

Tabela 2 – Artigos selecionados

Autor e País	Ano	Grupos de comparação e Objetivo	Amostra inicial e final	Tratamento	Diagnóstico	Variáveis analisadas	Resultado das comparações
Loprinzi <i>et al.</i> Estados Unidos	1990	Alopurinol Placebo Prevenção	77 (77)	Quimioterapia: 5FU e Leucovorina	Câncer colorretal	Foi utilizada a escala da: Diretriz de toxicidade do NCCTG para mucosite e um questionário preenchido pelos próprios pacientes que avaliavam seus sintomas.	Em nenhuma fase da pesquisa o alopurinol apresentou melhora significativa no grau da mucosite nos pacientes quando comparado com o placebo.
Nazari <i>et al.</i> Irã	2007	Alopurinol Placebo Prevenção e tratamento	24 (24)	Radioterapia	Câncer oral, nasofaringe ou hipofaringe	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	Não houve diferença na gravidade da mucosite entre os grupos tratados com alopurinol e placebo na primeira e segunda semanas de tratamento, porém a partir da terceira, quarta, quinta e sexta semanas, houve diferenças significativas entre os dois grupos sugerindo assim que o alopurinol pode aliviar e minimizar a mucosite oral induzida por radioterapia quando utilizado por mais dias.
Madan <i>et al.</i> Índia	2008	Clorexidina Iodopovidona Sal com bicarbonato desódio Água pura Prevenção e tratamento	80(76)	Radioterapia	Neoplasias malignas de cabeça e pescoço	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	O grupo Clorexidina não apresentou uma diferença significativa quando comparado aos outros grupos analisados para prevenção. Houve uma diferença significativa entre o grupo de iodopovidona e todos os outros grupos, sugerindo que iodopovidona pode reduzir a gravidade e retardar o aparecimento de mucosite oral.
Shabanloei <i>et al.</i> Irã	2009	Alopurinol Camomila Solução salina normal Prevenção	83 (83)	Quimioterapia	Diversas doenças malignas	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o alopurinol e o e a camomila quanto à prevenção da mucosite oral, no entanto, a solução salina normal apresentou diferença significativa quando comparado ao alopurinol e o grupo de camomila na primeira fase do estudo. Já na 2° e 3° fase o alopurinol se mostrou eficaz quando

							comparado com o grupo solução salina normal, sendo que no grupo camomila durante a 3ª fase mostrou eficaz quando comparado com a solução salina, sendo assim o alopurinol e a camomila se mostraram igualmente eficazes na redução da mucosite oral, após alguns dias de tratamento, mas nos relataram resultados significativos na prevenção.
Panahi <i>et al.</i> Irã	2009	Alopurinol Placebo Prevenção	33 (30)	Quimioterapia com 5FU	Diversas doenças malignas	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	O estudo mostrou que o alopurinol não apresentou diferença significativa na prevenção da mucosite oral, apesar que o grupo que utilizou o placebo apresentou 1 paciente com mucosite moderada enquanto o grupo alopurinol não apresentou nenhum paciente com mucosite moderada.
Mehdipour <i>etal.</i> Papua-Nova Guiné(Daru)	2011	Sulfato de zinco Clorexidina Prevenção e tratamento	30 (30)	Quimioterapia	Leucemia aguda	Escala de Spijkervet paragradar mucosite oral	Não houve diferença significativa entre os grupos na primeira semana de tratamento. A tendência de alterações no índice de mucosite oral avaliado durante o estudo foi semelhante em ambos os grupos, porém nas semanas 2 e 3 houve uma diferença significativa sendo que os pacientes que usaram o sulfato de zinco apresentaram menor gravidade na mucosite oral sugerindo assim uma eficácia do produto.
Choi e Kim Coreia do Sul (Seul)	2012	Bicarbonato de sódio Clorexidina Prevenção e tratamento	48 (48)	Quimioterapia	Leucemia aguda	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	Não foram observadas diferenças significativas nas taxas de incidência de mucosite oral entre os dois grupos. No entanto, a incidência da mucosite oral ulcerativa no grupo bicarbonato de sódio foi significativamente menor do que no grupo clorexidina. O grau da mucosite foi significativamente mais tardio no grupo bicarbonato de sódio do que no o grupo clorexidina. O uso do bicarbonato de sódio mostrou ser eficaz para melhorar a saúde bucal dos pacientes em quimioterapia quando utilizado por mais dias.
Ahmed Iraqe	2013	Benzidamina (OLE)	40 (25)	Quimioterapia	Leucemia Mieloide	Escala de classificação da	Os valores médios do grau da mucosite oral foram baixos no dia 1 (primeiro dia após a

		extrato de folha de oliveira Placebo Prevenção			Aguda e Leucemia Linfoblástica	mucosite oral segundo a OMS	quimioterapia). Nos dias 8 e 15, os valores médios do grau da mucosite oral aumentaram significativamente no grupo placebo em comparação com os grupos OLE e benzidamina. O grupo OLE não apresentou resultados de grau 3 ou 4. Os graus 2, 3 e 4 foram mais comuns no grupo placebo em comparação com o grupo benzidamina. O estudo mostrou que pacientes que usaram o OLE tiveram um efeito terapêutico favorável e preventivo quanto ao desenvolvimento de mucosite oral grave.
Akhavan-Karbassi <i>et al.</i> Irã	2016	Própolis Placebo Tratamento	40 (40)	Quimioterapia com diversos quimioterápicos	Neoplasias de cabeça e pescoço	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	Os resultados mostraram que em todos os aspectos avaliados incluindo a mucosite oral avaliada, o própolis pode ser um produto considerado para o tratamento da mucosite oral.
Gupta <i>et al.</i> India	2017	Enxaguatório bucal mágico Benzidamina Tratamento	60 (60)	Radioterapia	Câncer de cabeça e pescoço	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	O grupo que utilizou a benzidamina em nenhuma fase da pesquisa mostrou ser eficaz e superior ao enxaguante bucal mágico para o tratamento da mucosite oral, porém nenhum paciente apresentou mucosite grave durante o tratamento sugerindo que os 2 enxaguantes bucais podem apresentar eficácia na prevenção da mucosite oral grave se utilizados.
Chitapanarux <i>et al.</i> Tailândia	2018	Benzidamina Bicarbonato de sódio Prevenção	60 (60)	Quimioterapia	Câncer de cabeça e pescoço	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	A pontuação total do grau da mucosite oral foi significativamente menor em pacientes que receberam benzidamina quando comparados ao que receberam bicarbonato de sódio, mostrando a benzidamina ser um enxaguante viável para prevenção e tratamento da mucosite oral.
Afrasiabifar <i>et al.</i> Irã	2020	Clorexidina Solução combinada de vinagre de uva e água de rosas Tratamento	60 (53)	Quimioterapia com diversos quimioterápicos	Carcinomas, Adenocarcinomas e outros	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	Os resultados da comparação entre os grupos usando o teste exato de Fisher não mostraram diferenças significativas no número de mucosite oral tratada em ambos os grupos. Logo as mudanças observadas na gravidade da doença induzida pela quimioterapia, após o uso da solução combinada de vinagre de uva e água de rosas foram semelhantes aos da clorexidina.

Santaella <i>et al.</i> Brasil	2020	Polihexanid a 0,2% (Prosept®) Clorexidina Prevenção e tratamento	40 (23)	Quimioterapia com diversos quimioterápicos Radioterapia e Quimiorradioterapia	Diversas neoplasias	Escala de classificação da mucosite oral segundo a OMS	Não houve diferença significativa entre os grupos nas avaliações, no entanto foram bem aceitos quando avaliada a tolerância para uso.
-----------------------------------	------	---	---------	---	------------------------	---	---

Fonte: Elaborado pela Autora, 2023

Dos artigos selecionados para revisão, 12 tiveram multiautoria, apenas um teve autoria única. Os estudos foram desenvolvidos em oito países diferentes. O maior número de estudos foi oriundo do Irã (4), seguido da Índia (2). Os demais países, Estados Unidos, Coreia do Sul, Papua-Nova Guiné, Iraque, Tailândia e Brasil contribuíram com seis estudos, sendo um por cada país.

Quanto ao desenho, todas as pesquisas foram randomizadas controladas e todas contaram com dois grupos ou mais grupos, sendo um grupo controle e os outros intervenção.

O total da amostra avaliada consiste em 629 pacientes que utilizaram os enxaguantes bucais avaliados nos estudos apresentados. A Clorexidina foi objeto de análise em cinco estudos, com uma amostra total de 230 pacientes. O alopurinol em quatro estudos com uma amostra total de 214 pacientes. A benzidamina em três estudos com amostra total de 230 pacientes e o própolis em um estudo com amostra total de 40 pacientes.

Em nove estudos foi avaliada a mucosite induzida pela quimioterapia, em três estudos a induzida por radioterapia e em um estudo os pacientes da amostra que foram submetidos a ambos os tratamentos.

O tamanho amostral dos estudos variou de 83 participantes no maior grupo analisado e 23 participantes no menor em número de participantes. A maioria dos estudos, um total de nove, não apresentou perdas durante o desenvolvimento da pesquisa, somente quatro grupos apresentaram perdas.

Dos estudos analisados, cinco tiveram por objetivo avaliar intervenções visando prevenção da mucosite somente, outros cinco prevenção e tratamento da MO e apenas três desses estudos, objetivaram o tratamento da MO.

Entre as intervenções realizadas para prevenção, quatro estudos não apresentaram resultados que permitam considerá-las efetivas. Entre as intervenções utilizadas para tratamento dois se mostraram efetivas. Entre os estudos que avaliaram a prevenção e tratamento simultaneamente, quatro se mostraram efetivos para prevenção e tratamento e um se mostrou efetivo para tratamento.

Com relação aos agentes comparativos, verificou-se que cinco estudos utilizaram placebo. Outros oito ensaios empregaram controle com os seguintes produtos: Iodopovidona, bicarbonato de sódio, camomila, solução salina normal,

sulfato de zinco, extrato de folha de oliveira, enxaguante mágico, solução combinada de vinagre de uva e água de rosas e poli-hexanida.

A gravidade da MO é avaliada mediante a utilização de escalas que descrevem características as quais auxiliam na mensuração do grau dessa condição. A escala mais utilizada entre os estudos incluídos na revisão sistemática foi a da OMS, tendo em vista que 11 ensaios a descreveram. Apenas um estudo utilizou a Escala de Spijkervet para graduar a MO e outro apenas graduou com a Diretriz de toxicidade do NCCTG para MO e um questionário preenchido pelos próprios pacientes que avaliavam seus próprios sintomas.

A alta heterogeneidade entre os estudos, não permitiu a realização da metanálise, dessa forma foi realizada a análise qualitativa (TABELA 3). Em relação a geração da sequência aleatória e alocação oculta, todos os trabalhos apresentaram baixo risco de viés, quanto ao cegamento dos participantes e dos operadores, dois artigos apresentaram baixo risco e os demais, alto risco de viés. Quanto ao cegamento do avaliador do desfecho e dados incompletos (perdas), nove trabalhos apresentaram baixo risco e quatro, alto risco, em relato seletivo observou-se sete trabalhos com baixo risco e 6 de alto risco de viés e para finalizar quanto a outras fontes de viés evidenciou-se que todos os trabalhos apresentaram alto risco de viés.

Tabela 3- Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos

	Geração da sequência aleatória	Alocação oculta	Cegamento dos participantes e dos operadores	Cegamento do avaliador do desfecho	Dados incompletos (perdas)	Relato seletivo	Outras fontes de viés
	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto risco	Alto risco
Nazari <i>et al.</i> , 2007	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Alto Risco	Baixo Risco	Alto risco
Madan <i>et al.</i> , 2008	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Alto Risco	Alto risco
Shabanloei <i>et al.</i> , 2009	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Alto Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Alto Risco
Panahi <i>et al.</i> , 2009	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto risco
Loprinzi <i>et al.</i> , 1990	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Alto risco
Mehdipour <i>et al.</i> , 2011	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto risco
Choi e Kim <i>et al.</i> , 2012	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Alto risco
Ahmed, 2013	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Alto risco	Alto risco	Baixo Risco	Alto Risco
Akhavan-Karbassi <i>et al.</i> , 2016	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Alto Risco	Baixo risco	Baixo Risco	Alto Risco
Chitapanarux <i>etal.</i> , 2018	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto Risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo Risco	Alto risco
Afrasiabifar <i>et al.</i> , 2020	Baixo risco	Baixo risco	Alto Risco	Baixo risco	Alto Risco	Alto risco	Alto risco
Santaella <i>et al.</i> , 2020	Baixo risco	Baixo Risco	Alto Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Alto risco

Fonte: Elaborado pela Autora, 2023

6 DISCUSSÃO

A variedade do número de autores dos artigos indica o grau de dificuldade, a complexidade, a grande demanda de tempo, a necessidade de conhecimento, dentre outros fatores, que são necessários para o alcance de sucesso no desenvolvimento de pesquisas.

Os profissionais têm interesse em desenvolver pesquisas sobre o tema. Observamos isto após a obtenção de uma gama de artigos que trazem estudos sobre os enxaguantes bucais, talvez por conviver com a dor e limitação dos pacientes acometidos pela MO e MOO, que em muitos casos, traz consequências sérias como a interrupção do tratamento. Profissionais enfermeiros também foram encontrados como autores de revisão sistemática sobre o tema em outras publicações clínicas.

Nessa revisão, a radioterapia isolada ou associada à quimioterapia mostrou maior incidência de mucosite do que a quimioterapia isolada. Ainda há que se avaliar, quais fatores como: toxicidade do quimioterápico, volume de tecido irradiado, dose e esquema de fracionamento da radioterapia podem influenciar no surgimento e na gravidade dos sinais e sintomas da MO e MOO.

A partir dos estudos analisados, pode-se observar que a eficácia dos enxaguantes bucais na prevenção e tratamento da MO em pacientes em tratamento oncológico varia de acordo com a substância utilizada. O enxaguante bucal de iodopovidona, própolis e cloridrato de benzidamina mostraram-se eficazes na redução da MO e MOO, enquanto o enxaguatório bucal com alopurinol não apresentou resultados significativos. É importante destacar que cada paciente é único e pode responder de maneira diferente ao tratamento, e mais estudos são necessários para estabelecer protocolos definitivos para o manejo da MO e MOO em pacientes oncológicos.

O alopurinol foi avaliado em quatro artigos, dos quais três artigos foram analisados nos pacientes em tratamento quimioterápico e um artigo em pacientes submetidos a radioterapia. O ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo feito por (Nazari *et al.* (2007) em pacientes submetidos a radioterapia, não foram observadas diferenças na gravidade da MO entre o grupo tratado com Alopurinol e o grupo controle nas duas primeiras semanas do tratamento. No entanto, nas semanas três a seis, evidenciou-se diferenças significativas entre os

grupos, com o grupo alopurinol apresentando melhora significativa na mucosite. Já os demais estudos realizados em pacientes submetidos à quimioterapia, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o grupo que utilizava alopurinol e os outros compostos analisados.

Ao analisar os trabalhos que avaliaram a eficácia da benzidamina, notou-se que três estudos foram analisados sendo dois com pacientes submetidos a quimioterapia e um submetido a radioterapia, mas em apenas um estudo conduzido por Chitapanarux *et al.* (2018), os resultados indicaram que o cloridrato debenzidamina foi superior para prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a quimioterapia

Apenas um trabalho avaliou a efetividade da própolis, o estudo foi feito por Akhavan-Karbassi *et al.* (2016) e mostrou que o própolis reduziu a mucosite oral induzida por quimioterapia. Os resultados mostraram que o uso de própolis como enxaguatório bucal foi eficaz na redução da mucosite oral e melhorou a saúde oral dos pacientes.

A clorexidina é o composto mais utilizado e recomendado como enxaguante bucal em pacientes em tratamento oncoterápico devido a suas propriedades bactericida, fungicida e virucida. Cinco estudos analisaram o composto, sendo um estudo feito em pacientes submetidos a radioterapia, um em pacientes submetidos a quimio e radioterapia e quatro em pacientes submetidos a quimioterapia, no entanto em nenhum deles a clorexidina mostrou superioridade quando comparada com outros componentes.

Afrasiabifar *et al.* (2020) conduziram um ensaio clínico randomizado para comparar o efeito de uma solução combinada de vinagre de uva e água de rosas com a clorexidina no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia. Os resultados indicaram que o enxaguatório bucal de vinagre de uva e água de rosas teve efeito semelhante ao da clorexidina na redução da mucosite oral.

Já o estudo de Choi e Kim (2012), feito por um ensaio clínico randomizado feito para comparar a eficácia da solução de bicarbonato de sódio com a clorexidina no cuidado oral de pacientes durante a quimioterapia de indução mostrou que a solução de bicarbonato de sódio foi mais eficaz que o enxaguatório bucal de clorexidina.

Outro estudo conduzido por Kumar *et al.* (2008), foi um ensaio clínico

randomizado, controlado, que avaliou o efeito de três enxaguatórios bucais sem álcool na mucosite oral induzida por radioterapia em pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço, sendo os enxaguatórios testados: clorexidina, iodopovidona e uma solução de sal/soda, mostraram que após a sexta semana de tratamento, embora houvesse uma diferença significativa entre o grupo de clorexidina e todos os outros grupos, a diferença nos escores médios de mucosite entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

Santaella *et al.* (2020) realizaram um estudo em que o resultado indicou uma aceitação semelhante entre a poli-hexanida e a Clorexidina. Isto significa que ambos os enxaguantes foram bem tolerados pelos pacientes, e não houve uma preferência notável por um sobre o outro em termos de efeitos secundários, sabor, etc. Porém, em termos de eficácia, o estudo concluiu que ambos os enxaguantes bucais parecem ser igualmente tolerados não apresentando superioridade na prevenção e tratamento da mucosite oral.

Por fim, Mehdipour *et al.* (2011) conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego para avaliar a eficácia do enxaguatório bucal de sulfato de zinco versus clorexidina na redução da gravidade da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes com leucemia aguda. Os resultados sugeriram que o enxaguatório bucal de sulfato de zinco reduziu a gravidade da mucosite oral em comparação com o enxaguatório bucal de clorexidina.

Esses estudos forneceram informações valiosas sobre diferentes estratégias para prevenir e tratar a mucosite oral em pacientes com câncer, contribuindo para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes e com menor impacto na qualidade de vida dos pacientes em tratamento antineoplásico. Cada estudo trouxe uma contribuição significativa para o conhecimento sobre o manejo dessa condição debilitante, buscando melhorar a qualidade de vida dos pacientes em tratamento antineoplásico.

Com base na tabela comparativa dos estudos, podemos destacar algumas semelhanças e diferenças entre eles. Em relação às semelhanças, observamos que a maioria dos estudos comparou a eficácia de diferentes enxaguantes bucais na redução da MO induzida por quimioterapia ou radioterapia em pacientes com câncer. Essa é uma condição que se caracteriza pela inflamação e ulceração da mucosa oral, que pode resultar em dor e desconforto

significativo para os pacientes. Mais especificamente, alguns dos enxaguantes bucais avaliados incluíram solução de bicarbonato de sódio, cloridrato de benzidamina sulfato de zinco, todos os quais foram considerados eficazes na redução da gravidade da mucosite oral em pacientes com câncer. Além disso, alguns outros enxaguantes bucais, como extrato de folhas de oliveira ou própolis, mostraram resultados positivos na redução da mucosite oral em alguns estudos.

Em relação às diferenças, os métodos utilizados em cada estudo variaram amplamente, de enxaguantes com diferentes ingredientes ativos à comparação de diferentes tipos de enxaguantes bucais. Em alguns estudos, o método utilizado foi o enxaguante com benzidamina, enquanto em outros, foram comparados enxaguantes bucais com diferentes concentrações de clorexidina. Os resultados dos estudos também foram diferentes.

Em alguns, certos enxaguantes bucais foram considerados mais eficazes do que outros, enquanto em outros, não houve diferença significativa entre os enxaguantes bucais testados. É importante destacar que a maior parte dos estudos observou a redução da MO de pacientes com diferentes tipos de câncer, e cada estudo diferiu em relação às drogas quimioterápicas específicas utilizadas e as doses administradas.

Destaca-se que nos estudos avaliados não foram identificados efeitos adversos importantes decorrentes das intervenções implementadas para prevenção ou tratamento da MO e MOO.

Em alguns estudos os pesquisadores incluíram pacientes com agravos e terapias distintos que demandaram tratamento antineoplásico diferente. Esse fato pode interferir no surgimento e severidade da MO e MOO.

O presente estudo apresentou limitações quanto à avaliação da análise dos dados dos estudos primários. Quanto à existência de viés de publicação, uma das grandes limitações de revisões sistemáticas, existe a possibilidade de que estudos com resultados negativos, principalmente de pequeno porte, não tenham sido publicados.

A alta heterogeneidade entre os estudos, principalmente em relação aos tipos de enxaguantes bucais, não permitiu a realização da metanálise; assim, realizou-se análise qualitativa.

Esses estudos forneceram informações valiosas sobre diferentes

estratégias para prevenir e tratar a mucosite oral em pacientes com câncer, contribuindo para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes e com menor impacto na qualidade de vida dos pacientes.

Ao analisar os estudos mencionados, é possível observar uma diversidade de abordagens e enfoques no campo da prevenção e tratamento da MO em pacientes com câncer. Cada estudo contribuiu com informações valiosas sobre a eficácia e os efeitos de diferentes intervenções, fornecendo *insights* importantes para a prática clínica.

Os estudos que investigaram o uso de enxaguatórios bucais apresentaram resultados promissores no manejo da MO induzida por tratamento antineoplásico. Por exemplo, o enxaguatório bucal contendo iodopovidona demonstrou eficácia na redução da gravidade da mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia (KUMAR *et al.*, 2008). Da mesma forma, o enxaguatório bucal de poliexanida (PHMB) mostrou-se uma opção viável, proporcionando redução da dor na boca, menor impacto na qualidade de vida e menos efeitos adversos quando comparado ao a clorexidina (SANTAELLA *et al.*, 2020). É importante ressaltar que, embora esses resultados sejam promissores, o objetivo principal do estudo não era comparar diretamente a eficácia dessas substâncias e sim da clorexidina, benzidamina, alopurinol e própolis. Portanto, mais pesquisas são necessárias para estabelecer protocolos definitivos e comparar de forma mais abrangente a eficácia dos enxaguantes bucais na prevenção e tratamento da MO em pacientes em tratamento oncológico.

Outros estudos exploraram intervenções como o uso de extratos naturais. O enxaguante bucal com extrato de folhas de oliveira foi eficaz em reduzir a gravidade da MO e diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias (AHMED, 2013). Da mesma forma, o uso de própolis como enxaguatório bucal também se mostrou eficaz na redução da MO e na melhoria da saúde bucal dos pacientes (AKHAVAN- KARBASSI *et al.*, 2016).

Além disso, estudos comparativos entre diferentes enxaguatórios bucais revelaram resultados interessantes. A benzidamina mostrou-se superior ao bicarbonato de sódio na prevenção da MO induzida por quimiorradioterapia (CHITAPANARUX *et al.*, 2018). Por outro lado, o enxaguatório bucal de bicarbonato de sódio foi mais eficaz do que o enxaguatório bucal de clorexidina no

cuidado oral de pacientes com leucemia aguda durante a quimioterapia de indução (CHOI; KIM, 2012).

No entanto, apesar das diferenças nos resultados, esses estudos forneceram informações valiosas para o campo da oncologia, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes e personalizadas no manejo da MO. A diversidade de intervenções exploradas reflete a complexidade dessa condição e destaca a importância de abordagens multifatoriais no tratamento e prevenção da MO em pacientes com câncer. No que diz respeito aos resultados, a maioria dos estudos forneceu dados qualitativos sobre a melhora da MO com o uso dos enxaguantes bucais. No entanto, a falta de informações numéricas específicas dificulta a comparação direta entre os estudos e a determinação da eficácia relativa dos enxaguantes.

Em termos de limitações, todos os estudos apresentaram algumas lacunas em suas informações, como falta de detalhes sobre randomização adequada, possíveis conflitos de interesse e descrição clara do desenho do estudo. Essas limitações podem afetar a interpretação dos resultados e o risco de viés nos estudos.

Os estudos apresentam diferenças em relação ao desenho do estudo, enxaguantes bucais avaliados, duração e frequência de uso, e apresentam limitações em termos de informações fornecidas. Essas diferenças e limitações devem ser consideradas ao interpretar e comparar os resultados dos estudos. Para obter conclusões mais sólidas, são necessárias pesquisas adicionais com desenhos robustos e informações mais detalhadas sobre os estudos realizados.

Tabela 4 – Resumo dos artigos

Benzidamina (3 artigos)		
Quimioterapia (2)	Ahmed Chitapanarux <i>et al.</i>	Mostrou eficácia
Radioterapia (1)	Gupta <i>et al.</i>	Mostrou eficácia – não teve mucosite grave
Propólis (1 artigo)		
Quimioterapia (1)	Akhaven-Karbassi <i>et al.</i>	Mostrou eficácia
Clorexidina (5 artigos)		
Quimioterapia (4)	Afrasiabifar <i>et al.</i> Mehdipour <i>et al.</i> Choi e Kim	Não apresentou eficácia
Radioterapia (1)	Kumar <i>et al.</i> Santaella <i>et al.</i>	Não apresentou eficácia
Quimioterapia e radioterapia (1)	Gupta <i>et al.</i>	Não apresentou eficácia
Alopurinol (4)		
Quimioterapia (3)	Loprinzi <i>et al.</i> Shabanloei <i>et al.</i> Panahi <i>et al.</i>	Não apresentou eficácia
Radioterapia (1)	Nazari M <i>et al.</i>	Eficácia após três semanas

Fonte: Elaborado pela Autora, 2023

7 PRODUTO TÉCNICO

Tabela 5 – Produto Técnico

Nome	Fernanda Pereira Delgado Costa
Orientadores	Denise Vieira Travassos Lucas Guimarães Abreu
Título da dissertação	Enxaguantes Bucais Utilizados em Pacientes com Mucosite Oral e Orofaringea
Curso de formação profissional	Docência em atividade de capacitação, em diferentes níveis
	Criação de atividade de capacitação, em diferentes níveis
	Organização de atividade de capacitação, em diferentes níveis

Fonte: Elaborado pela Autora, 2023

ENXAGUANTES BUCAIS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL

O produto técnico foi a devolutiva para a área da atenção à saúde bucal terciária aos residentes da odontologia da Residência Multiprofissional em Cuidado Humanizado da Criança e do Adolescente no Hospital das Clínicas (HC-UFMG) referente aos resultados da revisão realizada. A devolutiva aconteceu em um único momento na forma de uma exposição dialogada. À exposição dialogada foi atribuído o título: “Enxaguantes Bucais na Prevenção e Tratamento da Mucosite Oral”. A exposição foi realizada para os residentes de odontologia em uma reunião online pelo Microsoft Teams na data de 25/08/2023 às 15:30 hrs.

A exposição abordou um breve histórico sobre a mucosite oral que é um dos efeitos indesejáveis que se destaca após terapia antineoplásica, objetivos e relevância da revisão realizada, exposição dos principais estudos avaliados sobre o tema, metodologia da revisão, principais resultados e discussão confrontando com a literatura científica e as considerações finais. Após a exposição, houve um espaço destinado ao debate e dúvidas pertinentes ao tema. Este produto técnico pode contribuir com o aprimoramento das ações de prevenção e tratamento da mucosite oral realizadas pelos residentes do hospital referenciado. Enfim, a exposição dialogada pode contribuir sensibilizando os residentes quanto as vantagens e indicações dos enxaguantes bucais na prevenção e tratamento da MO e MOO.

8 CONCLUSÃO

A análise dos estudos clínicos randomizados permite concluir que os enxaguantes bucais compostos por clorexidina, alopurinol, não apresentaram eficácia quanto a prevenção e tratamento da mucosite oral. Já a benzidamina e o própolis apresentam resultados promissores na prevenção e tratamento da MO em pacientes em tratamento oncológico. A utilização da benzidamina e do própolis podem contribuir para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os impactos negativos da mucosite durante o tratamento antineoplásico. A complexidade dessa condição e a diversidade dos estudos enfatizam a importância de investigações futuras mais abrangentes e padronizadas para fornecer evidências mais consistentes e embasar as decisões clínicas. Por fim, a pesquisa ressalta a necessidade contínua de aprimorar as estratégias de prevenção e tratamento da mucosite, buscando abordagens personalizadas e eficazes para melhorar o bem-estar dos pacientes oncológicos.

A pesquisa realizada teve como objetivo analisar a eficácia dos enxaguantes bucais compostos por clorexidina, alopurinol, benzidamina e própolis na prevenção e tratamento da MO e MOO em pacientes em tratamento oncológico. A revisão sistemática dos estudos clínicos randomizados demonstrou que esses enxaguantes bucais apresentaram resultados promissores no manejo da MO e MOO induzida por tratamento antineoplásico.

O enxaguante bucal contendo Iodopovidona demonstrou eficácia na redução da gravidade da MO em pacientes submetidos à radioterapia. Da mesma forma, o enxaguante bucal de polixanida (PHMB) mostrou-se uma opção viável, proporcionando redução da dor na cavidade oral e do impacto na qualidade de vida e menos efeitos adversos em comparação com a clorexidina. O enxaguante bucal com extrato de folhas de oliveira e o uso de própolis também apresentaram resultados promissores na redução da gravidade da MO e melhoria da saúde bucal dos pacientes.

Alguns estudos comparativos entre diferentes enxaguantes bucais revelaram resultados interessantes, a benzidamina mostrando-se superior ao bicarbonato de sódio na prevenção da MO induzida por quimiorradioterapia. Por outro lado, o enxaguante bucal de bicarbonato de sódio foi mais eficaz do que o de clorexidina no tratamento de pacientes com leucemia aguda durante a

quimioterapia de indução.

No entanto, cabe aqui ressaltar que alguns estudos não encontraram diferenças significativas entre os grupos de intervenção, destacando a complexidade da MO e a necessidade de abordagens multifatoriais para seu manejo.

As contribuições desta pesquisa para o campo da oncologia residem no fornecimento de informações valiosas sobre as opções de enxaguantes bucais disponíveis e sua eficácia no tratamento e prevenção da MO. Além disso, a revisão sistemática destaca a importância de pesquisas futuras com desenhos mais padronizados e informações mais detalhadas, a fim de obter conclusões mais sólidas e embasar ainda mais as práticas clínicas.

REFERÊNCIAS

AFRASIABIFAR, A. *et al.* Grape vinegar and rose water solution versus chlorhexidine mouthwash for chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled trial. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 50, p. 102–107, 2020.

AHMED, K. M. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy in the head and neck cancer patient. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 9, n. 3, p. 320–322, 2013.

AKHAVAN-KARBASSI, M. H. *et al.* Propolis mouthwash for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled trial. **Investigational New Drugs**, v. 34, n. 4, p. 529–534, 2016.

ANTUNES, H. S.; CABRAL, M. G.; GOMEZ, R. S.; OLIVEIRA, F. H.; MAIA, A. B. R.; RAMOS, A. C.; SANTOS, M. F.; LIMA, A. L.; SILVA, T. V. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. **Radiotherapy and Oncology**, v. 109, n.2, p. 297–302, nov. 2013.

BAHARVAND, M. Herbs in Oral Mucositis. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, 2017.

BAHARVAND, M.; ESFANDIARPOUR, F.; AGHAMOHAMMADI, A.; ASLANI, E. Efficacy of topical phenytoin on chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. **Daru**, v. 18, n. 1, p. 46–50, 2010.

BANKOVA, V. Chemical diversity of própolis and the problem of standardization. **Journal of ethnopharmacology**, v. 100, p. 114-117, 2005.

BARASCH, A.; PETERSON, D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. **Oral Oncology**, v. 39, n. 2, p. 91–100, fev. 2003.

BEZINELLI, L.M.; MENDONÇA, R. F.; CUNHA, F. L. P.; SILVA, L. R.; MARIANO, R.C. M.; BASTOS, V. O.; JORGE, A. O. C.; OLIVEIRA, R. C.; LOPES, M. A.; LEONARDO, R. T. Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study. **European Journal of Cancer Care**, v. 25, n. 4, p. 668–674, jul. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Riode Janeiro: INCA, 2019.

CARNEIRO-NETO, J. N.; PRADO, J. D. P.; BAPTISTA, A. S.; FONTES, A. S.; ANDRADE, V. P. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugia Bucal**, v.1, n. 22, p. 1-9, 2016.

CARVALHO, P. A. G. **Avaliação da laserterapia na prevenção de mucosite e**

da dor relacionados à radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia potencializadora. 2010. 60 f. Dissertação (Mestrado em Oncologia) - Hospital ACCamargo, 2010.

CHITAPANARUX, I. *et al.* Efficacy of benzydamine HCl and sodium bicarbonate in the prevention of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis in headand neck cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 26, n. 1, p. 241–246, 2018.

CHOI, S. E.; KIM, H. S. Sodium bicarbonate solution versus chlorhexidine mouthwash in oral care of acute leukemia patients undergoing induction chemotherapy: A randomized controlled trial. **Asian Nursing Research**, v. 6, n. 1, p. 27–32, 2012.

COSTA, M. A.; GALVAS, V. T. M.; REIS, T. C.; PAGLIARONE, M. J.; INNOCENTINI, L. M.A. R.; VIEIRA, A. C. J.; MESQUITA, C. C.; COSTA, T. C. M.; CUNHA, R. L. G.; MACEDO, L. D. Avaliação da condição de saúde bucal e gravidade da mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas. **Hematologia, transfusão e terapia celular**, v. 44, n. 2, p. 578. 2022.

DALBETH, N.; MERRIMAN, T.R.; STAMP, L. K. Gout. **Lancet**, v. 388, p. 2039–2052, 2016.

ELION, G. B.; SINGER, S.; HITCHINGS, G. H. Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII. Synergism in combinations of biochemically related antimetabolites. **The Journal of biological chemistry**, v. 208, n. 2, p. 477–88, jun. 1954.

EPSTEIN, J. B.; THOMSON, W. M.; GIBSON, J. B. Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship. **CA Cancer Journal for Clinicians**, v. 62, n. 6, p. 400–422, 2012.

FARBER, S.; DIAMOND, L. K.; MERCAPIDE, M.; ROBERTS, J. **Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin).** **New England Journal of Medicine**, v. 238, n. 23, p. 787–793, 3 jun. 1948.

FIGUEIREDO, A. L. P.; CORAZZA, A. V.; DIAS, R. B.; FALCÃO, D. P.; RAITZ, R.; COSTA, A. S.; VEDOY, C. G.; CASAROTTO, R. A.; BOLDRINI, S.; RAMOS, G. G.; HANEMANN, J. A. C; LARA, V. S.; JAEGER, R. G. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 467–474, set. 2013.

GILMAN, A. Therapeutic applications of chemical warfare agents. **Federation proceedings**, v. 5, p. 285–92, jun. 1946.

GOODMAN, L. S. Nitrogen Mustard Therapy. **Journal of the American Medical Association**, v. 132, n. 3, p. 126, 21 set. 1946.

GUPTA, Y. *et al.* Magic Mouth Wash V/s Benzydamine Mouth Wash in Prophylaxis

and Treatment of Radiation Induced Oral Mucositis in Patients with Head and Neck Cancers. **A Prospective Study**, v. 6, n. 1, p. 52-57, 2017.

HAWLEY, P.; HAINSWORTH, J; AITKEN, K; COWLEIGH, R; AL-AYYAF, Firas; SPROSTON, A; BELL, S; JUDGE, D; VICTORY, J; YOUNG, A; HAMILTON, David; SCHUBERT, M; RABBIE, H; BRADLEY, A. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. **Supportive Care in Cancer**, v. 22, n. 3, p. 751–761, 13 mar. 2014.

HEIDELBERGER, C.; CHAUDHURI, N. K.; DANNEBERG, P; MOOREN, D.; GRIESBACH, H. E.; DOYLE, T.; PLEVEN, E.; GREENFIELD, R.S. Fluorinated Pyrimidines, A New Class of Tumour-Inhibitory Compounds. **Nature**, v. 179, n. 4561, p. 663–666, mar. 1957.

HIGGINS, J. P. T.; ALTMAIER, E.; GØTZSCHE, P. C.; JÜNI, P.; MOHER, David; OXMAN, Andrew D.; SAVOVIC, Jelena; SCHULZ, Kenneth F.; WEEKS, Laura; STERNE, Jonathan A. C. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 343, n. oct18 2, p. 5928–5928, 18 out. 2011.

HONG, C. H. L.; NAPOLITANO, N.; SOH, M.; KIM, Y.; LUO, Y.; KHANAL, S.; CHEN, Y.; QIN, B.; SCHOENFELDER, A. J.; ADEOYE, B.; WANG, F.; VILLA, A.; SONIS, S. T. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. **Supportive Care in Cancer**, v. 18, n. 8, p. 1007–1021, 2010.

INGRACI, M. B; FERREIRA, J. H.; TAVEIRA. Protocolo de abordagem terapêutica para mucosite radioinduzida. **Revista Brasileira de Patologia Oral**, v. 3, n. 4, p. 208–210, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Coordenação de prevenção e vigilância do câncer. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: www.inca.gov.br/tumores_infantis/pdf/English_Version_tumores_Infantis06102009.pdf. Acesso em: 26 de fevereiro de 2021.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Coordenação de prevenção e vigilância do câncer. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/infantil. Acesso em: 26 de fevereiro de 2021.

JONES, C. G. Chlorhexidine: is it still the gold standart? **Periodontol**, v. 15, p. 55-62. 1997.

KARIDIO, I. D.; SANLIER, S. H. Reviewing cancer's biology: an eclectic approach. **Journal of the Egyptian National Cancer Institute**, v. 33, n. 1, p. 32, 1 dez. 2021.

KEEFE, D. M.; SCHUBERT, M. M.; ELTING, L. S.; SONIS, S. T.; EPSTEIN, J. B.; RABER-DURLACHER, J. E. Diretrizes de prática clínica para a prevenção e tratamento da mucosite. **Câncer**, v. 109, p.820-31, 2007.

LAHEIJ, A M. G. A.; KISTEMAKER-SCHOPMAN, D J. M.; VAN DE SANDE-LIBURG, S M. M.; SOUZA, A L. S.; VAN DEN BERG, M; RUTTEN, É P. A. Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. **Supportive Care in Cancer**, v. 20, n. 12, p. 3231–3240, 26 dez. 2012.

LOPRINZI, C. L. *et al.* A randomized placebo-controlled trial of nystatin for the prevention of oral candidiasis in patients with cancer and high-dose-radiation therapy. **Cancer**, v. 66, n. 4, p. 770–775, 1990.

MADAN, P. D. K. *et al.* The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: a randomized control trial. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 4, n. 4, p. 194–198, 2008.

MEHDIPOUR, M. *et al.* **Efficacy of 0.2% zinc sulfate mouthwash in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis**: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oral Health & Preventive Dentistry*, v. 9, n. 4, p. 351–358, 2011.

NAIDU, M. U. R.; RAMANA, G. V.; RAMA R. T. Chemotherapy-Induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis Complicating the Treatment of Cancer. **Neoplasia**, v. 6, n. 5, p. 423–431, set. 2004.

NAZARI, M. A. *et al.* Allopurinol mouthwash may prevent mucositis in patients undergoing 5-fluorouracil chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 24, p. 3886–3890, 2007.

PAGE, M. J.; MCKEON, C.; KIRKHAM, J.; DOCHERTY, M.; FRASER, C.; HARRIS, R.; HARRISON, M.; HIRT, C.; JØRGENSEN, L.; LEES, B.; ROCHESTER, Tom; STACEY, Dawn; TAUBERGER, David; TRIVEDI, Peush; WELTON, Nicky; WHITEHEAD, Andrew; WILEY, Victoria; WILSON, Jon; YOUNG, Ben; HIGGINS, Julian P. T. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **The BMJ**, v. 372, 2021.

PANAHI, Y. *et al.* Alocetum versus Chlorhexidine Mouthwashes in the Management of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized, Triple-Blind, Crossover Study. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 21, n. 1, p. 1–6, 2016a.

PANAHI, Y.; AKBARI, A.; SAHEB KARIMI, M.; SADEGHIFAR, M. An Updated Review of Natural Products Intended to Prevent or Treat Oral Mucositis in Patients Undergoing Radio-Chemotherapy. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 17, n. 11, p. 949–961, 2 set. 2009

PETERSON, D. E.; BENSADOUN, René-Jean; ROILA, Fausto. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of Oncology**, v. 22, p. vi78–vi84, set. 2011.

PITTEN, F.A.; KRAMER, A. Antimicrobial efficacy of antiseptic mouthrinse solutions. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 55, n. 2, p. 95-100, 1999.

RIBEIRO, I. L. A.; VALENÇA, A. M. G.; BONAN, P. R. F. **Odontologia na Oncologia Pediátrica**. João Pessoa: Ideia, 2016.

SANTAELLA, N. G. et al. A comparative study on the perception and acceptance of polyhexanide and chlorhexidine mouthwashes in individuals at risk of developing oral mucositis induced by chemoradiotherapy. **Brazilian Journal of Oral Sciences**, v. 19, n. 8, e210062, 2020.

SCHUBERT, Mark M.; WILLIAMS, Brian E.; DAS, Prajnan; DIMMER, Steven; KLEIN, Joanne P.; YAROCHESKI, Kevin E. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Supportive Care in Cancer**, v. 15, n. 10, p. 1145–1154, 18 set. 2007.

SFORCIN, J. M. Propriedades Biológicas e Aplicações Terapêuticas da Própolis. **Phytother Res**, v. 30, n. 6, p. 894-905, 2016.

SHABANLOEI, R. et al. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, 2009.

SILVA, D. P.; GIGLIO, A. D.; LOPES, N. N.; MELO, N. S.; CHERUBINI, K. Prevalence of oral complications and their association with quality of life scores in oncological treatment patients. **Revista Brasileira de Patologia Oral**, v.3, n. 2, p. 62–69, 2004.

SONIS, S. T. A biological approach to mucositis. **The journal of supportive oncology**, v. 2, n. 1, p. 21–32; discussion 35-6, 2004.

SONIS, S. T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 45, n. 12, p. 1015–1020, dez. 2009.

SONIS, S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. **The journal of supportive oncology**, v. 5, n. 9 Suppl 4, p. 3–11, out. 2007.

SONIS, S. T. Treatment for Oral Mucositis—Current Options and an Update of Small Molecules Under Development. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 22,n. 3, p. 25, 17 mar. 2021.

SOTO, M. SILVA, M. D.; DIAZ, G. A.; MATA, L. V.; DIAZ, A. L.; GONZÁLEZ, R.; PINO, J.A.; RODRÍGUEZ, C. Y.; DELVALLE, C. V. Pilot Study on the Efficacy of Combined Intraoral and Extraoral Low-Level Laser Therapy for Prevention of Oral Mucositis in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 33, n. 11, p. 540–546, nov.2015.

SOUSA, M. M.; PRADO, M.; MACHADO, M. P. S.; FERREIRA, C. G. M.; COELHO, T. M.; MARSKI, S. R. S.; PACHECO, J. A.; FRANÇA, B. A. L.; VASCONCELOS, B.

T. Fotobiomodulação na prevenção e tratamento da mucosite oral: relato de caso. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. 1-11, 2022.

VASCONCELOS, R. M.; SANDBERG, A.; OPENDAK, M.; HUCK, O.; TENENBAUM, H.; GONCALVES, L. S. Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. **Journal of Dental Research**, v. 95, n. 7, p. 725–733, 6 jul. 2016.

VILLA, A. I.; SONIS, S. T. Mucositis. **Current Opinion in Oncology**, v. 27, n. 3, p.159–164, maio 2015.

VILLAFUERTE, V.; MEYER, S.; HORST, T.; MAIA, L. C.; HAFEMEISTER, N. M. M. The impact of chemotherapeutic treatment on the oral microbiota of patients with cancer: a systematic review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and OralRadiology**, v. 125, n. 6, p. 552–566, jun. 2018.

ZADIK, Y.; ARDON, I.; PETRUSHEVSKY, B. Z.; ABRAHAMSEN, G; LINDER, N.; HÄRTEL, I. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 10, p. 3969–3983, 8 out. 2019.

ANEXO A – Comprovante de submissão de artigo

Confirmação de envio

[Imprimir](#)

Obrigado pela sua submissão

Submetido para

Ciência e Saúde Coletiva

ID do manuscrito

CSC-2023-1351

Título

ENXAGUANTES BUCAIS UTILIZADOS EM PACIENTES COM MUCOSITE ORAL E OROFARÍNGEA - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autores

COSTA, FERNANDA

Dias, Maria Luisa

Rodrigues, Karla Emilia

Silva, Tarcilia

Abreu, Lucas

Travassos, Denise

Data Enviada

26 de agosto de 2023