



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

SANDIELE DUARTE DIAS

USO DE FITOTERÁPICOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO
ONCOLÓGICO: REVISÃO SISTEMÁTICA

Belém-Pará
2024

SANDIELE DUARTE DIAS

**USO DE FITOTERÁPICOS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRATAMENTO
ONCOLÓGICO: REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado à
Faculdade de Odontologia da Universidade
Federal do Pará, como requisito para a obtenção
do título de Bacharel em odontologia.
Orientador: Prof. Dr. Erick Nelo Pedreira

Belém-Pará

2024

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)**

D812u Duarte Dias, Sandiele.
Uso de fitoterápicos na prevenção e tratamento da mucosite oral
em pacientes submetidos ao tratamento oncológico: Revisão
sistemática / Sandiele Duarte Dias. — 2024.
53 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Erik Nelo Pedreira
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade
Federal do Pará, , 3, Belém, 2024.

1. Mucosite Oral; Quimioterapia; Radioterapia;
Fitoterapia.. I. Título.

CDD 617.6

Dedico este trabalho à minha mãe Silvana Duarte Sousa, minha guerreira cujo amor e encorajamento foram a luz que iluminou nos momentos mais difíceis, e a família, meu porto seguro. Vocês me proporcionaram amor, apoio e a força necessária para seguir em frente e conquistar meus sonhos. Minha gratidão é infinita.

Agradecimentos

Primeiramente quero expressar minha grande gratidão a Deus, pela proteção e fortaleza que me destes, para que eu pudesse enfrentar todos os desafios encontrados ao longo destes anos, foram tantas barreiras, mas o senhor nunca me abandonaste.

Agradeço minha mãe Silvana Duarte Sousa, meu pai Adinaldo Dias e meu padrasto Severino Jose de oliveira. Por todo apoio e forças, em que tiveram comigo todos esses anos cursando Odontologia. Obrigada por terem acreditado em mim, no meu potencial, e por terem contribuído na minha trajetória, sendo minha fonte de força e inspiração em cada passo deste caminho.

Agradeço de modo especial, ao meu tio, Reginaldo Kuruaya (*in memoriam*), por me incentivar a estudar e perseguir meus sonhos. Sua orientação e encorajamento foram como uma luz, e sua memória permanece como uma fonte de inspiração e motivação contínua. Seu legado de amor, generosidade e apoio continuará a influenciar minha jornada acadêmica e profissional para sempre.

Agradeço meu esposo Paulo Sérgio Ferreira Dos Santos, que esteve sempre ao meu lado me apoiando, incentivando e me mostrando que sempre fui capaz. Seu comprometimento de me apoiar em cada passo foram fundamentais para alcançar este sonho. Obrigada por ser meu parceiro e melhor amigo, por acreditar em mim e por todos os esforços que fez para me ajudar a alcançar este momento, e sou imensamente grata por ter você ao meu lado.

Agradeço a minha filha, Lauany Gabrielly Duarte Dos Santos, minha maior razão de luta e fonte inesgotável de inspiração, agradeço por me ensinar, todos os dias, sobre amor e alegria de viver. Cada sorriso seu reforçava minha determinação de seguir em frente, superar cada obstáculo e ser um exemplo de perseverança e dedicação. Você é a luz que ilumina meu caminho e o motivo pelo qual luto para ser uma versão melhor de mim mesma.

Agradeço meu querido sobrinho, Adielison Duarte Gomes, por estar ao meu lado durante essa jornada, sua presença e ajuda têm sido fundamentais para enfrentarmos juntos os desafios da rotina, garantindo o bem-estar e a felicidade de minha filha. Agradeço por seu comprometimento, paciência e carinho, que tornam cada dia mais leve e significativo. Sua presença é uma bênção em nossas vidas, e sou profundamente grata por poder contar com você.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha irmã Sildielen Duarte Dias, cujo apoio e o incentivo foram cruciais durante toda a minha jornada acadêmica. Agradeço por acreditar em mim e por estar sempre presente em minha vida.

Agradeço o meu orientador Dr. Erick Nelo pedreira, pela confiança, apoio e orientação, seus conhecimentos e incentivos foram fundamentais para o meu crescimento acadêmico. Agradeço pela paciência, e por acreditarem em meu potencial. Sinto-me bastante privilegiada por ter convivido com uma pessoa tão generosa e dedicada aos ofícios do magistério superior.

Agradeço a cada amigo e colega que esteve ao meu lado, Em especial Camila Yasmin Craveiro, Charles William Cavalcante de Oliveira e Thais Gomes Mateus, que compartilhamos momentos tanto nas dificuldades quanto nas alegrias desta jornada. A companhia e o apoio de vocês foram indispensáveis para tornar este caminho mais leve e repleto de momentos memoráveis.

Agradeço profundamente aos meus professores de graduação pela dedicação e pelo empenho em transmitir o conhecimento com maestria. Cada um de vocês desempenhou um papel fundamental na minha jornada acadêmica. Expresso também minha sincera gratidão aos meus pacientes, que confiaram no meu trabalho e contribuíram significativamente para a minha formação. A colaboração de todos foi essencial para minha educação e desenvolvimento.

Resumo

A mucosite oral representa um efeito colateral comum do tratamento antineoplásico, sendo caracterizada com uma inflamação complexa, por um espectro de sintomas que incluem eritema, dor intensa, inchaço e a formação de ulcerações na cavidade oral, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes. Nos últimos anos, vários fitoterápicos têm sido estudados para a prevenção e tratamento da mucosite oral, devido as suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Neste sentido, realizou-se uma revisão sistemática para analisar a eficácia do uso de fitoterápico na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos ao tratamento oncológico. Para isso, a pesquisa foi conduzida utilizando as bases de dados PubMed, Embase, Scopus, ScienceDirect, Web of Science e Cochrane. Utilizando os termos MeSH Therapy Associated Neoplasms, Radiotherapy, Chemotherapy, Phytotherapy Medicinal plants, Plant Extracts, Traditional Medicine Practitioners, Ethnopharmacology e Oral Mucositis or Stomatitis, com operadores booleanos AND e OR. Dentre os 792 trabalhos identificadas nos dados eletrônicos bases, apenas 27 ensaios clínicos randomizados foram incluídos, reportando um total de 1.311 participantes submetidas ao uso de fitoterápicos para a prevenção e tratamento da mucosite oral. A avaliação do risco de viés foi realizada utilizando o manual Cochrane (Review Manager). Treze estudos foram avaliados com baixo risco geral de viés (48,2%), doze (44,4%) apresentaram risco de viés moderado e dois ensaios clínicos (7,4 %) apresentaram alto risco geral de viés. De acordo com o presente estudo, foi possível identificar que as plantas como *Chamomilla Recutita* (camomila), *Aloe vera* (babosa), *Curcuma longa L.* (Açafrão-da-terra), mostram potencial como prevenção e tratamento complementar para mucosite oral, devido a seus efeitos anti-inflamatórios, e apesar do número limitado de ensaios clínicos em humanos, essas substâncias não demonstraram efeitos adversos significativos nos pacientes. Em suma, concluímos que o potencial dos fitoterápicos como coadjuvantes são valiosos no tratamento da mucosite oral, abrindo novos horizontes para pesquisas futuras e para a prática clínica, na busca incessante por terapias mais eficazes, seguras e com melhor aceitação por parte dos pacientes oncológicos.

Palavras chaves: Mucosite Oral; Quimioterapia; Radioterapia; Fitoterapia.

Abstract

Oral mucositis is a common side effect of antineoplastic treatment, characterized by complex inflammation, with a spectrum of symptoms that include erythema, intense pain, swelling, and the formation of ulcers in the oral cavity, compromising the quality of life of patients. In recent years, several herbal medicines have been studied for the prevention and treatment of oral mucositis due to their antioxidant and anti-inflammatory properties. In this regard, a systematic review was conducted to analyze the effectiveness of herbal medicine in the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing cancer treatment. The research was conducted using the PubMed, Embase, Scopus, ScienceDirect, Web of Science, and Cochrane databases. The search used MeSH terms such as Therapy Associated Neoplasms, Radiotherapy, Chemotherapy, Phytotherapy, Medicinal plants, Plant Extracts, Traditional Medicine Practitioners, Ethnopharmacology, and Oral Mucositis or Stomatitis, combined with the Boolean operators AND and OR. Among the 792 studies identified in the electronic databases, only 27 randomized clinical trials were included, reporting a total of 1,311 participants who used herbal medicines for the prevention and treatment of oral mucositis. The risk of bias assessment was conducted using the Cochrane Handbook (Review Manager). Thirteen studies were evaluated as having a low overall risk of bias (48.2%), twelve (44.4%) presented a moderate risk of bias, and two clinical trials (7.4%) showed a high overall risk of bias. According to the present study, it was possible to identify that plants such as *Chamomilla Recutita*, *Aloe vera* and *Curcuma longa L.* show potential as a preventive and complementary treatment for oral mucositis due to their anti-inflammatory effects. Despite the limited number of clinical trials in humans, these substances did not demonstrate significant adverse effects in patients. In conclusion, we found that the potential of herbal medicines as adjuvants is valuable in the treatment of oral mucositis, opening new horizons for future research and clinical practice in the relentless search for more effective, safer therapies with better acceptance by cancer patients.

Keywords: Oral Mucositis; Chemotherapy; Radiotherapy; Phytotherapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÃO

Figura 1 - Mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia.	15
Figura 2 - Patogênese da mucosite oral	16
Figura 3 - Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática.	41
Quadro 1 - Classificação de mucosite oral de acordo com a Organização Mundial de Saúde.	17
Quadro 2 - Descrição da estratégia PICOS	25
Quadro 3 - Critérios de inclusão e exclusão de estudos/artigos	28
Quadro 4- Espécies vegetais avaliadas nos ensaios clínicos	38
Quadro 5- Espécies vegetais avaliadas em conjunto nos ensaios clínicos	39
Quadro 6- Países onde os ensaios clínicos foram realizados.	40
Fluxograma 1 - Sistematização da metodologia utilizada para selecionados para extração de dados relevantes.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Termos utilizados na busca nas bases de dados.	26
Tabela 2- Autores, Ano dos artigos, País de origem, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão	31

Sumário

INTRODUÇÃO.....	12
2. REFERÊNCIAL TEÓRICO	14
2.1 Complicações do tratamento antineoplásico	14
2.2 Considerações sobre a mucosite oral.....	15
2.3 Tratamentos empregados para a mucosite oral	17
2.3.1 Gerenciamento da dor:.....	17
2.3.2 Fatores de crescimento epitelial:	18
2.3.3 Terapia a laser de baixa intensidade (LLLT):	19
2.3.4 Uso de Crioterapia:	20
2.3.5 Descontaminação oral:	21
2.3.6 Agentes anti-inflamatórios:	21
2.3.7 Medicamentos fitoterápicos:.....	22
3. OBJETIVOS.....	24
3.1 Objetivo Geral	24
3.2 Objetivos Específicos	24
4. METODOLOGIA	25
4.1 Protocolo de Registo	25
4.2 Questão de investigação	25
4.3 Estratégia de pesquisa	26
4.4 Critérios de inclusão e exclusão	27
4.5 Avaliação da elegibilidade do estudo	28
4.6 Avaliação do risco de viés.....	28
5. RESULTADOS.....	29
5.1 Análise do risco de viés:.....	40
6. DISCUSSÃO.....	42
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	46
REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

O câncer representa um dos maiores desafios para a saúde pública global, posicionando-se entre as principais causas de óbito e, como consequência, um obstáculo significativo para o aumento da expectativa de vida em todo o mundo. Em muitos países, esta doença se apresenta como a primeira ou segunda maior causa de morte precoces, ocorrendo antes dos 70 anos de idade (INCA 2023).

A abordagem terapêutica empregada no tratamento do câncer frequentemente envolve a combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. No entanto, apesar da sua eficácia, essas intervenções possuem efeitos colaterais significativos, sendo a mucosite oral como exemplo importante dessas complicações (Kia *et al.*, 2021).

A mucosite oral representa uma complicação que ocorre em aproximadamente 20% a 40% dos pacientes que recebem quimioterapia convencional, 80% dos pacientes que recebem quimioterapia em altas doses como condicionamento para transplante de células-tronco hematopoiéticas e quase todos os pacientes que recebem radioterapia de cabeça e pescoço. (Kia *et al.*, 2021; Eubank *et al.*, 2021)

Os pacientes acometidos pela mucosite oral apresenta-se com uma inflamação complexa, caracterizada por um espectro de sintomas que incluem eritema, dor intensa, inchaço e a formação de ulcerações na cavidade oral. Podendo levar a uma série de consequências debilitantes, como disfagia, modificações no paladar, redução de peso e suscetibilidade a infecções secundárias. Essas ramificações não só podem acrescentar complexidade ao processo terapêutico, mas também têm o potencial de prolongar o período de internação hospitalar e prejudicam consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes (Daugélaîté *et al.*, 2019).

A presença de úlceras na cavidade oral facilita a entrada de microrganismos, como bactérias, fungos e vírus, na corrente sanguínea, devido ao comprometimento da integridade da mucosa oral. Isso pode resultar em infecções sistêmicas graves, potencialmente levando à interrupção do tratamento da doença primária ou até mesmo colocando a vida do paciente em risco (Ferreira *et al.*, 2022).

O entendimento do processo de patogênese da mucosite oral compreende uma estrutura composta por cinco aspectos distintos: inicialmente, ocorre o dano direto às células, afetando o DNA. Na sequência, há lesões nos tecidos subjacentes da submucosa e do epitélio basal, desencadeando um processo inflamatório. Consequentemente, observa-se a ulceração do tecido (onde a ação bacteriana amplifica ainda mais a resposta inflamatória), culminando com a fase de recuperação como estágio final desse processo (Singh *et al.*, 2020; Elad *et al.*, 2021).

Em resposta a essa realidade clínica, esforços estão sendo dedicados à busca de medicamentos terapêuticos eficazes para a cura da mucosite oral. Atualmente, a abordagem terapêutica concentra-se no manejo dos sintomas, especialmente no alívio da dor e no estímulo à alimentação. Nesse contexto, empregam-se diversas abordagens, como crioterapia, laserterapia, utilização de uma variedade de enxaguantes bucais e a administração de analgésicos, tanto de forma tópica quanto sistêmica (Queiroz *et. al.*, 2018).

Dados os efeitos colaterais dos medicamentos químicos, as terapias complementares na forma de produtos fitoterápicos são cada vez mais utilizadas em todo o mundo, pois os mesmos aplicam seu efeito através de diferentes mecanismos de ação, incluindo atividade antioxidante, analgésica, anti-inflamatória, antifúngica, antisséptica e anticarcinogênica. Nos últimos anos, vários agentes naturais em plantas têm sido estudados na mucosite oral, que podem melhorar os sintomas através de diferentes intervenções, como por exemplo, as suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Baharvand *et al.*, 2017).

A exploração de produtos naturais emerge como uma perspectiva promissora, na qual demanda uma investigação profunda nas suas propriedades anti-inflamatórias, acompanhadas de uma redução dos efeitos colaterais adversos, menor toxicidade e custos mais acessíveis. A utilização de fitoterápicos são validadas por meio de levantamentos etnofarmacológicos, testes laboratoriais e ensaios clínicos, considerados padrão ouro para análise de intervenções terapêuticas (Eubank *et al.*, 2021; Soares *et. al.*, 2021).

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática para analisar a eficácia do uso de fitoterápico na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos ao tratamento oncológico.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Complicações do tratamento antineoplásico

Durante o tratamento antineoplásico a radiação ionizante gera espécies reativas de oxigênio (ERO) quando passa pelos sistemas biológicos, estas espécies são altamente reativas e atacam macromoléculas cruciais nas células, como o DNA, resultando em danos e morte celular. A radiação e os medicamentos anticancerígenos não apenas visam as células tumorais, mas também afetam os tecidos bucais e peribucais, que consequentemente apresentam vários efeitos colaterais de curto e longo prazo nos tecidos normais. (Aghamohammadi & Hosseinimehr 2016)

Os pacientes submetidos à radioterapia (RT) enfrentam uma série de desafios, tanto agudos quanto específicos. Entre os efeitos agudos estão mucosite, secreções espessadas, infecções da cavidade oral, dor e perturbações sensoriais. Já os efeitos específicos de longo prazo incluem fibrose tecidual, disfunção das glândulas salivares, maior suscetibilidade a infecções na mucosas, dor neuropática, distúrbios sensoriais (Sroussi *et al.*, 2017)

As complicações orais da radioterapia são o resultado dos efeitos prejudiciais da radiação, que afetam não apenas a mucosa oral em si, mas também as glândulas salivares adjacentes, os ossos, dentição, musculatura e aparelhos mastigatórios. A mucosite é uma complicação grave frequente da radioterapia, que geralmente ocorre 2–3 semanas após o início da radioterapia (Elyasi *et al.*, 2016)

A quimioterapia convencional desenvolve mucosite oral em cerca de 20% a 40% nos pacientes, o que pode resultar em desafios como dificuldade na ingestão de alimentos sólidos, disartria e odinofagia relacionadas à alimentação líquida. Essas lesões orais não apenas impactam negativamente a qualidade de vida, mas também podem contribuir para quadros de depressão, especialmente em casos que requerem a inserção de sonda gastrostomia endoscópica percutânea (Razmara & Khayamzadeh 2019).

Sendo assim, o tratamento antineoplásico pode provocar quadros de distúrbios na integridade das funções da cavidade oral, levando ao desenvolvimento de mucosite oral, disgeusia, xerostomia, neurotoxicidade, infecções fúngicas, infecções virais, infecções bacterianas, trismo, cárie por radiação e osteorradioneecrose (Sroussi *et al.*, 2017; Wilberg *et al.*, 2014).

2.2 Considerações sobre a mucosite oral

A mucosite oral representa um processo inflamatório potencialmente ulcerativo que afeta negativamente a membrana da mucosa oral em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento com quimioterapia sem/ou com radioterapia concomitante. (Alkhouli *et al.*, 2021)

Esta doença emerge tanto de ações diretas quanto indiretas de agentes citotóxicos, resultando em uma mucosa edemaciada, eritematosa e friável, que acarreta dor, desconforto, disfagia e fraqueza sistêmica. Além desses impactos, há evidências de que a mucosite oral está frequentemente associada a déficit de higiene oral, desidratação e desnutrição, e até atraso no tratamento oncológico, culminando em uma drástica redução na qualidade de vida dos pacientes (Lan *et al.*, 2020; Yaylaa *et al.*, 2016)

Geralmente, a mucosite oral se desenvolve na mucosa bucal, labial, borda lateral e ventral da língua, palato mole e assoalho da boca (Figura 1). A dor intensa interfere na alimentação dos pacientes, podendo levar à necessidade de nutrição parenteral/enteral ou até mesmo à descontinuação do tratamento oncológico. (Barreto *et al.*, 2020; Elad *et al.*, 2022;)

Figura 1 - Mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia.



A) Mucosa jugal e labial; (B) mucosa labial e gengiva queratinizada; (C) mucosa bucal e palato mole; (D) região dorsal de língua. Fonte: Elad *et al.*, figura digital (2022)

A patogênese da mucosite oral começa com a fase de iniciação que envolve lesão das células, regulação positiva de citocinas inflamatórias, uma resposta primária ao dano, além de sinalização e amplificação da cascata inflamatória, seguida de ulceração e cicatrização da mucosa por proliferação epitelial, conforme ilustrado na Figura 2.

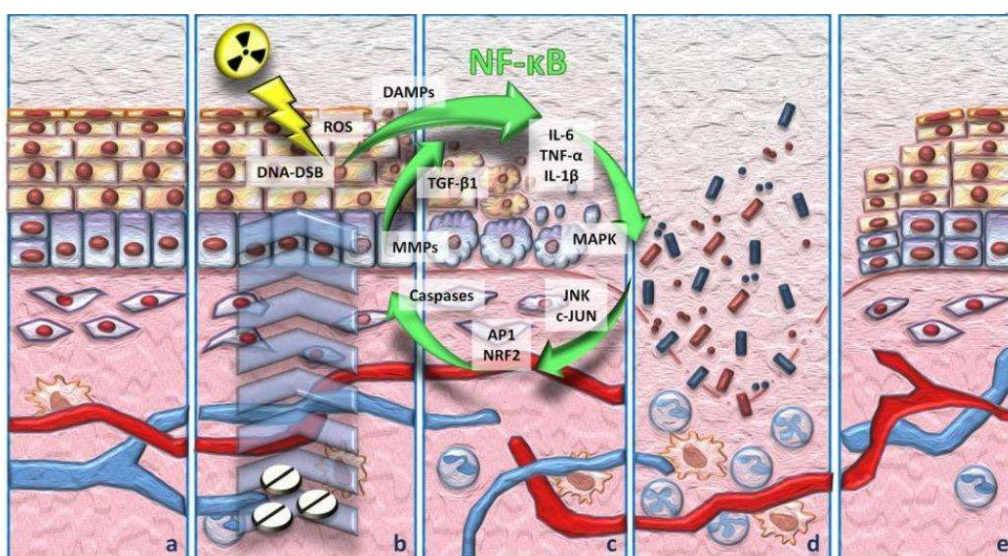
Na fase inicial representa a resposta primária à lesão, os danos são decorrentes dos tratamentos como a radioterapia e a quimioterapia, que causam quebras duplas nas cadeias de DNA e um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Esses eventos levam à apoptose, ou morte celular programada, e à liberação de moléculas endógenas que sinalizam danos (DAMPs). As DAMPs, em conjunto com as ROS, ativam o fator nuclear-kappa B (NF-

κB), desencadeando a transcrição de citocinas e iniciando a resposta ao dano (Pulito *et al.*, 2020).

A fase subsequente é marcada pela amplificação da sinalização de dano, a liberação de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) ativa a cascata de mitógeno-quinase (MAPK), mantendo elevada a atividade do NF- κB . Esta sinalização de dano é intensificada por mecanismos de retroalimentação positiva, que envolvem processos moleculares e celulares em cada etapa do processo de lesão e recuperação. (Singh *et al.*, 2020).

Durante a fase de ulceração, a integridade da submucosa é comprometida, facilitando a invasão por microrganismos e desencadeando uma resposta inflamatória com a presença de células mononucleares infiltradas. A fase de cicatrização, por outro lado, é estimulada por sinais provenientes da matriz extracelular da submucosa e do mesênquima, promovendo a reparação e a regeneração do tecido. (Elad *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2021).

Figura 2 - Patogênese da mucosite



(A) Tecido normal; (B) iniciação e resposta primária à lesão; (C) Amplificação do sinal da lesão; (D) Ulceração; (E) Reepitelização tecidual. Fonte: Pulito *et al.*, figura digital (2020)

A mucosite oral pode ser avaliada utilizando uma variedade de sistemas de classificação; no entanto, é comumente classificada de acordo com o sistema de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS). Este sistema classifica a apresentação e os sintomas da mucosite oral com base na gravidade, de grau 0 a IV (Quadro 1). O grau 0 indica ausência de achados objetivos de mucosite oral. O grau I implica a presença de ulcerações indolores, eritema ou desconforto leve sem lesões. O grau II denota a ocorrência de ulcerações dolorosas ou eritema que não prejudicam a capacidade alimentar do paciente. O grau III indica ulcerações pseudomembranosas confluentes dolorosas ou eritema que afetam a capacidade do paciente de

comer e beber. O grau IV implica ulcerações profundas e/ou necróticas graves que requerem suporte enteral ou parenteral. (Colella *et al.*, 2023)

Quadro 1 - Classificação de mucosite oral de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

Graus da mucosite oral	Características
Grau 0	Sem alterações
Grau I	Dor e eritema
Grau II	Dor, eritema, lesões ulceradas (dieta sólida tolerada)
Grau III	Dor, eritema, lesões ulceradas (dieta líquida tolerada)
Grau IV	Dor, eritema, lesões ulceradas (dieta enteral ou parenteral)

Fonte: Adaptado da OMS (1979).

A gravidade e a duração da mucosite oral podem causar problemas crônicos e permanentes danos à mucosa a longo prazo. Além disso, esses sintomas podem influenciar a eficácia do tratamento, causando reduções de dose na quimioterapia e interrupção da radioterapia (Blakaja *et al.*, 2019)

2.3 Tratamentos empregados para a mucosite oral

A prevenção da mucosite oral e a redução dos seus sintomas dependem de um conjunto de intervenções. Entre elas, o controle da dor, o suporte nutricional adequado, e a profilaxia ou tratamento precoce de infecções secundárias são fundamentais. No entanto, além desses pilares de manejo, pesquisas recentes têm destacado uma variedade de estratégias específicas com potencial para prevenir a ocorrência da mucosite ou atenuar sua severidade. (Chaveli Lopez & Bagan Sebastian, 2016)

Apesar dos avanços significativos na compreensão e tratamento da mucosite oral, as toxicidades relacionadas ao tratamento oncológico continuam a ser um desafio considerável. Muitos pacientes enfrentam dificuldades significativas devido à dor e às restrições alimentares causadas pela mucosite, destacando a necessidade de pesquisas contínuas e desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. (Razmara & Khayamzadeh, 2019)

A seguir, destacam-se algumas estratégias exploradas para o manejo da mucosite oral:

2.3.1 Gerenciamento da dor:

A mucosite oral é uma condição dolorosa, e para determinar o tratamento adequado, é necessário avaliar a intensidade da dor nestes pacientes. Para isso, em pacientes com dor leve, o paracetamol e a lidocaína podem ser utilizados. Em casos de dor moderada, o paracetamol

com suspensão de codeína pode ser uma opção. No entanto, quando a mucosite oral progride e causa dor intensa, opióides mais potentes como morfina ou fentanil podem ser necessários. Uma alternativa para tratar a dor causada pela mucosite oral é o uso de um enxaguatório bucal contendo morfina (0,2%). Essa solução pode ser eficaz para aliviar a dor localmente, reduzindo a necessidade de administração de morfina sistêmica. (Liu *et al.*, 2021)

Os analgésicos representam a classe de medicamentos mais utilizada para controlar a dor causada pela mucosite oral. Em muitos centros clínicos, são comumente empregados enxaguatórios bucais formulados especificamente com morfina para tratar a dor associada à mucosite oral de alto grau em pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia. Além disso, diversos enxaguantes bucais conhecidos como “mágicos” foram desenvolvidos para o alívio da dor nesses pacientes. Esses enxaguantes geralmente incluem um anestésico, antiácido e difenidramina, e em alguns casos, esteroides e antifúngicos. (Pulito *et al.*, 2020)

Outro enxaguatório bucal usado para controle tópico da dor de mucosite oral em pacientes oncológicos é a doxepina. A Doxepina é um antidepressivo tricíclico para o tratamento de depressão, ansiedade e prurido moderado. Ele funciona como um antidepressivo aumentando os níveis de concentração de serotonina e norepinefrina no nível da membrana neuronal pré-sináptica. Quando usado topicamente, demonstra ter efeitos anestésicos e analgésicos sequenciais ou simultâneos. Embora o mecanismo de ação da doxepina ainda não seja totalmente elucidado, acredita-se que ocorre um suprimento aos estímulos de dor nos nociceptores cutâneos ao atuar bloqueando os canais de sódio (Jayakrishnan *et al.*, 2015).

A doxepina apresenta um potencial na redução da dor da mucosite ora em pacientes submetidos à radioterápia com ou sem quimioterapia. No entanto, seu uso pode estar associado a efeitos colaterais como sonolência aumentada e sabor desagradável (Jayakrishnan *et al.*, 2015; Blakaj *et al.*, 2019).

2.3.2 Fatores de crescimento epitelial:

A Palifermina, conhecida também como Fator de Crescimento de Queratinócitos (KGF), é considerada o protótipo para o tratamento da mucosite oral devido à sua notável eficácia em reduzir tanto a duração quanto a gravidade dessa condição. Seu uso representa um avanço significativo no controle dos efeitos adversos associados aos tratamentos oncológicos (Colella *et al.*, 2023; Liu *et al.*, 2021).

Nos Estados unido a palifermina é o único medicamento ou produto biológico aprovado como intervenção na mucosite. Embora seu uso seja restrito à prevenção de mucosite oral em pacientes com malignidades hematológicas que recebem regimes de condicionamento em

preparação para transplante de células-tronco hematopoiéticas, também demonstrou ser eficaz em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento de quimioterapia e radioterapia. (Blakaj *et al.*, 2019)

A palifermina desencadeia uma cascata de ações alinhadas com a proteção tecidual, particularmente é eficaz na mucosite oral devido aos seus impactos na mitigação da resposta ao estresse oxidativo, na modulação da resposta imune inata, e na regulamentação das citocinas pró-inflamatórias. Notavelmente, o KGF1, um fator de crescimento de queratinócitos, intensifica a atividade do Nrf2, interage com o TLR4 e modula os níveis de citocinas pró-inflamatórias, fundamentando o desenvolvimento de novos medicamentos para a mucosite oral com base nessas ações específicas. (Sonis 2021)

A palifermina tem se mostrado eficaz em diminuir significativamente a severidade da mucosite oral. Pois ela atua estimulando o NRF2 e o IL-13, o que reduz os danos causados pelas espécies reativas de oxigênio (ROS) e protege o DNA de ser quebrado, graças à ativação de enzimas reparadoras chamadas DNA polimerases. Além disso, a palifermina promove a ativação de fatores que impedem a morte celular programada, ou apoptose, como o Bcl-2, Bax e p53, contribuindo assim para a regeneração do tecido epitelial. (Shetty *et al.*, 2022)

Neste contexto, a ação terapêutica da palifermina é abrangente, pois ela promove proliferação e diferenciação do epitélio, acelerando a regeneração tecidual após os danos causados pela quimioterapia e radioterapia. Além disso, este agente terapêutico possui propriedades antioxidantes e antiapoptóticas, contribuindo para a proteção celular contra o estresse oxidativo e a morte celular indesejada. Paralelamente, exerce um efeito modulador sobre os processos inflamatórios, atuando na prevenção ou minimização da resposta inflamatória exacerbada, comum nestes contextos clínicos (Pulito *et al.*, 2020).

2.3.3 Terapia a laser de baixa intensidade (LLLT):

A Terapia a Laser de Baixa Intensidade (LLLT), conhecida também como fotobiomodulação, emprega a aplicação direcionada de luz monocromática de banda estreita para estimular a cicatrização de feridas e exercer efeitos anti-inflamatórios. Esta abordagem tem demonstrado resultados promissores no tratamento da mucosite oral, principalmente pela sua capacidade de acelerar a cicatrização. A LLLT facilita a redução do período da fase aguda da inflamação e promove um processo de reparo mais rápido. Isso é alcançado através da diminuição do estresse oxidativo induzido pelos radicais livres, estimulando a proliferação celular de queratinócitos, fibroblastos, osteoblastos e fomentando a angiogênese, além de oferecer um efeito analgésico significativo (Blakaj *et al.*, 2019, e Soares *et al.*, 2021).

Além de acelerar a cicatrização, o tratamento a laser serve como um impulso para a regeneração tecidual, atuando diretamente sobre os fibroblastos para promover sua rápida regeneração e estimular a diferenciação celular. Esse processo não apenas acelera a regeneração, mas também modula os mediadores inflamatórios, facilitando assim a recuperação das lesões mucosas. A fotobiomodulação, portanto, não só revitaliza as áreas afetadas, incentivando o processo de cicatrização, mas também oferece alívio significativo da dor associada à mucosite oral induzida por tratamentos de quimioterapia. A interação da luz com o tecido afetado regula a liberação de mediadores inflamatórios importantes, como TNF- α e NF- κ B, reduzindo a produção de óxido nítrico e, por consequência, atenuando a inflamação. (Shetty *et al.*, 2022). Essas propriedades fazem da LLLT uma abordagem terapêutica valiosa no manejo e na melhoria da qualidade de vida de pacientes submetidos a tratamentos oncológicos.

2.3.4 Uso da Crioterapia no tratamento da mucosite oral:

A crioterapia tem se destacado como uma abordagem eficaz na prevenção da mucosite oral para pacientes submetidos a certos tratamentos quimioterápicos, notavelmente nos regimes de condicionamento antes do transplante de células-tronco. (Sonis 2021)

Este método, envolve o resfriamento da cavidade oral com gelo durante as sessões de quimioterapia. Acredita-se que a crioterapia induz a vasoconstrição local, reduzindo assim o fluxo sanguíneo da mucosa oral e a exposição da mucosa ao agente citostático, e consequente ocorre a diminuição da toxicidade direta e a quantidade de quimioterápicos na região oral. (Colella *et al.*, 2023)

Focada principalmente na prevenção da mucosite oral, as Diretrizes de Prática Clínica da Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer e da Sociedade Internacional de Oncologia Oral (MASCC/ISOO) recomendam a crioterapia oral antes da administração de 5-FU ou em regimes de transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo com altas doses de melfalano. (Pulito *et al.*, 2020)

A aplicação prática da crioterapia envolve a colocação de pedaços de gelo na cavidade. Como a meia-vida do 5-fluorouracil é curta (5-20 minutos), a aplicação da crioterapia durante 5-10 minutos antes da administração do medicamento, 15-35 minutos durante a administração e até 30 minutos após administração, reduz significativamente a mucosite oral. (Chaveli Lopez & Bagan Sebastian, 2016)

Contudo, é importante notar que nem todos os pacientes toleram bem essa técnica, pois ela não é aplicável no caso da mucosite oral induzida por radioterapia. Apesar dessas limitações, a crioterapia oral pode oferecer uma redução significativa nos casos de mucosite oral,

especialmente no pré-condicionamento com melfalano e fluorouracil em pacientes submetidos a transplante alogênico de células-tronco. (Gholizadeh *et al.*, 2016)

2.3.5 Descontaminação oral:

A cavidade oral representa o ambiente mais complexo do corpo humano, onde o desenvolvimento da mucosite pode ser profundamente afetado pelas condições locais. Alterações na composição da saliva ou na microflora bucal desempenham um papel significativo na etiologia da mucosite oral, evidenciando a interconexão entre o ambiente oral e a progressão dessa condição (Singh & Singh 2020).

A relação entre o microbioma oral e o desenvolvimento da mucosite tem ganhado atenção, especialmente após observações de que a terapia do câncer altera a composição da flora oral. Após o surgimento de ulcerações ligadas a mucosite oral foi notado um aumento na carga bacteriana oral. Isso levanta a hipótese de que a colonização bacteriana secundária pode desempenhar um papel significativo tanto no prolongamento quanto na intensificação da mucosite já existente (Sonis 2021).

A higiene bucal desempenha um papel crucial na prevenção da mucosite oral, especialmente quando a radiação diminui a produção salivar, tornando a boca mais ácida e propensa à proliferação fúngica e bacteriana. Manter a boca alcalina através de uma higiene bucal rigorosa com a escovação, uso de fio dental, enxaguantes bucais para controle bacteriano, além de hidratação e lubrificação da mucosa oral pode diminuir significativamente o risco de mucosite. Uma rotina de cuidados bucais efetiva, focada na limpeza e manutenção da umidade oral, é essencial para prevenir infecções e proteger a integridade dos tecidos da mucosa oral. (Liu *et al.*, 2021)

Uma higiene bucal adequada, de fato, traz benefícios significativos, minimizando o risco de infecções ou episódios de sepse durante a ulceração da mucosa. Além disso, exames regulares da cavidade oral realizados por especialistas em higiene bucal, antes e ao longo do tratamento anticâncer, podem não só reduzir o risco de infecções, mas também facilitar a detecção precoce de mucosite. Este acompanhamento permite intervenções cruciais para preservar a saúde bucal e potencializar os resultados do tratamento oncológico. (Pulito *et al.*, 2020)

2.3.6 Agentes anti-inflamatórios:

A inflamação tem implicações significativas na radioterapia e na quimioterapia induzida mucosite oral, com citocinas pró-inflamatórias consideradas um fator que contribui para a

patogênese da doença. Portanto, foi proposto o uso de agentes anti-inflamatórios para prevenir e aliviar a mucosite oral, sendo a benzidamina eficaz na prevenção desta lesão induzida por radioterapia e quimiorradioterapia. (Colella *et al.*, 2023)

O cloridrato de benzidamina foi eficaz tanto no tratamento, quanto na prevenção da mucosite oral, mas resultados positivos apenas foram obtidos em pacientes que receberam radioterapia. Tais resultados do tratamento podem ser devido aos diferentes efeitos da quimioterapia e/ou radioterapia nos tecidos da mucosa oral (Daugèlaité *et al.*, 2019)

Há fortes evidências que apoiam o uso de enxaguatórios com cloridrato de benzidamina para prevenção de mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, mas não para aqueles tratados com quimioterapia ou com tratamento combinado de quimio e radioterapia. Notavelmente, descobriu-se que a ação anti-inflamatória da benzidamina inibe a atividade e a produção de várias citocinas pró-inflamatórias, reduzindo assim a frequência do desenvolvimento de mucosite grave. (Pulito *et al.*, 2020)

Outro agente anti inflamatório utilizado para a mucosite oral é a glutamina, que possui um efeito protetor contra danos na mucosa, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e seu metabólito glutathione regula o potencial redox intracelular, tamponando assim a ação de espécies reativas de oxigênio que desempenham um papel crítico no início da mucosite oral (Collela *et al.*, 2023)

2.3.7 Medicamentos fitoterápicos utilizados no tratamento da mucosite oral:

As plantas medicinais têm sido usadas há muito tempo para ajudar na recuperação da saúde e na prevenção de doenças em diferentes lugares do mundo. Cada vez mais, a ciência vem comprovando os benefícios dessas plantas que muitas culturas já conhecem e usam há gerações. A fitoterapia não só faz parte da tradição e identidade de vários povos, mas também é uma prática que vem se fortalecendo com o tempo. (Soares *et al.*, 2020).

As plantas, por meio de seus mecanismos de adaptação e sobrevivência, desenvolvem uma vasta gama de moléculas orgânicas em resposta a uma série de estímulos ambientais, tais como infecções por agentes microbianos, variações de temperatura, exposição à radiação solar, entre outros. Essas moléculas, muitas vezes são designadas como metabólitos secundários, que desempenham papéis cruciais na defesa da planta contra predadores e patógenos. Interessantemente, esses mesmos compostos podem ser extremamente benéficos para a saúde humana, atuando com propriedades farmacológicas notáveis tornando-os candidatos promissores na prevenção, mitigação e tratamento de uma ampla gama de doenças. (Belfiore *et al.*, 2024).

Nesta circunstancia, os medicamentos fitoterápicos emergem como um campo promissor, onde a utilização desses compostos naturais mostra-se fundamental. Estes medicamentos possuem uma gama variada de mecanismos de ação, abrangendo atividades antioxidantes, analgésicas, anti-inflamatórias, antifúngicas, anti-sépticas e anticarcinogênicas, e recentemente, tem havido um aumento significativo no estudo de agentes naturais presentes em plantas para o tratamento de condições específicas, como a mucosite oral. (Baharvand *et al.*, 2017).

O interesse na aplicação terapêutica da fitoterapia para o tratamento da mucosite oral é impulsionada por diversos fatores vantajosos, tais como a redução de efeitos colaterais adversos, custos mais acessíveis e uma ampla disponibilidade quando comparados às terapias farmacológicas sintéticas. A eficácia dos fitoterápicos no tratamento da mucosite oral é atribuída a uma diversidade de mecanismos de ação, que incluem propriedades antioxidantes, analgésicas, anti-inflamatórias, antifúngicas, antisépticas e anticancerígenas (Colella *et al.*, 2023).

Neste contexto, os fitoterápicos ajudam a melhorar a mucosite oral através de diversas vias, com destaque a sua capacidade anti-inflamatória. A habilidade desses tratamentos naturais de modular a resposta inflamatória do organismo é particularmente impressionante. Eles atuam por meio de uma abordagem dupla: diminuindo os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α , enquanto simultaneamente elevam a produção de citocinas anti-inflamatórias, incluindo IL-4, IL-13, IL-10 e TGF- β (Lan *et al.*, 2020; Baharvand *et al.*, 2017). Essa modulação do ambiente inflamatório não só alivia os sintomas dolorosos associados à mucosite oral, mas também pode acelerar o processo de cicatrização, destacando o valor terapêutico significativo dos fitoterápicos no manejo desta condição debilitante.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar e analisar a eficácia do uso de fitoterápicos no alívio da mucosite oral em pacientes submetidos ao tratamento oncológico.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão sistemática abrangente da literatura científica sobre o uso de fitoterápicos na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos.
- Investigar fitoterápicos específicos conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias e cicatrizantes que possam ser eficazes no alívio dos sintomas da mucosite oral em pacientes oncológicos.

4. METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática, que se define por uma pesquisa exaustiva da literatura científica pertinente para o tema em questão e a seleção das referências relevantes. Durante este processo foi necessário delinear uma estratégia de pesquisa metódica e rigorosa com bastante sensibilidade para a obtenção de artigos significativos.

4.1 Protocolo de Registo

Esta revisão sistemática foi registrada no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), sob o número de registro CRD 42024533100, garantindo transparência e aderência aos padrões de qualidade para revisões prospectivas. A metodologia adotada seguiu as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), assegurando uma abordagem padronizada e sistemática na seleção de estudos, coleta de dados, avaliação da qualidade dos estudos, síntese dos dados, e na apresentação dos resultados. E detalhes adicionais, como os critérios específicos de inclusão e exclusão, estratégias de busca nas bases de dados, métodos para avaliação do risco de viés nos estudos incluídos, serão explicitamente delineados no protocolo da revisão para assegurar uma compreensão clara do processo e facilitar a replicabilidade do estudo.

4.2 Questão de investigação

A pesquisa foi norteadada pela seguinte pergunta: “Quais fitoterápicos podem ser utilizadas para o alívio da mucosite oral em pacientes submetidos ao tratamento oncológico?” Para formulação e construção desta questão foi utilizado um modelo conceitual estratégico com foco em evidências científicas denominado PICOS (**P** = population or paient/ população ou paciente); (**I** = Intervention/Intervenção); (**C** = Control and compare/Controle e comparação) e (**O** = Outcomes/desfecho). Presentes no Quadro 2.

Quadro 2 - Descrição da estratégia PICOS

P- População/paciente	Pacientes oncológicos
I- Intervenção	Uso de fitoterápicos
C- Comparador	Controle, Placebo, Crioterapia, Laserterapia.
O- Desfecho	Alívio da mucosite oral
S- Tipo de estudo	Ensaio clinico randomizado

Fonte: Dias (2024)

4.3 Estratégia de pesquisa

A pesquisa foi conduzida utilizando as bases de dados de periódicos da CAPES, com foco nas seguintes plataformas renomadas: PubMed, Embase, Scopus, ScienceDirect, Web of Science e Cochrane presentes na Tabela 1. Os termos MeSH utilizados foram: Therapy Associated Neoplasms, Radiotherapy, Chemotherapy, Phytotherapy, Medicinal plants, Plant Extracts, Traditional Medicine Practitioners, Ethnopharmacology e Oral Mucositis or Stomatitis, com operadores booleanos AND e OR. Os artigos identificados foram exportados ao programa gerenciador de revisões sistemáticas RAYYAN® para facilitar a organização e seleção da leitura.

Tabela 1- Termos utilizados na busca nas bases de dados.

Base de dados	Formato de pesquisa
PUBMED (n=305)	("neoplasias, segundo primário"[Termos MeSH] OR ("neoplasias"[Todos os Campos] AND "segundo"[Todos os Campos] AND "primário"[Todos os Campos]) OR "segundas neoplasias primárias"[Todos os Campos] OR (" terapia"[Todos os campos] AND "associado"[Todos os campos] AND "neoplasias"[Todos os campos]) OR "neoplasias associadas à terapia"[Todos os campos] OR ("radioterapia"[Termos MeSH] OR "radioterapia"[Todos os campos] OR "radioterapias"[Todos os Campos] OR "radioterapia"[Subtítulo MeSH] OR "radioterapia s"[Todos os Campos]) OR ("quimioterapia s"[Todos os Campos] OR "terapia medicamentosa"[Termos MeSH] OR ("droga" [Todos os campos] AND "terapia"[Todos os campos]) OR "terapia medicamentosa"[Todos os campos] OR "quimioterapias"[Todos os campos] OR "terapia medicamentosa"[Subtítulo MeSH] OR "quimioterapia"[Todos os campos])) AND ("fitoterapia"[Termos MeSH] OR "fitoterapia"[Todos os Campos] OR "fitoterapias"[Todos os Campos] OR ("plantas, medicinais"[Termos MeSH] OR ("plantas"[Todos os Campos] AND "medicinal"[Todos os Campos]) OR "plantas medicinais"[Todos os Campos] OR ("medicinal"[Todos os Campos] AND "plantas"[Todos os Campos])) OR ("extratos de plantas"[Termos MeSH] OR ("planta"[Todos os Campos] AND "extratos"[Todos os Campos]) OR "extratos de plantas"[Todos os Campos]) OR ("praticantes de medicina tradicional"[Termos MeSH] OR ("tradicional"[Todos os Campos] AND "medicina"[Todos os Campos] AND "praticantes "[Todos os campos]) OR "praticantes de medicina tradicional"[Todos os campos]) OR ("etnofarmacologia"[Termos MeSH] OR "etnofarmacologia"[Todos os campos])) AND ("estomatite"[Termos MeSH] OR "estomatite"[Todos os campos] OU ("oral"[Todos os campos] AND "mucosite"[Todos os campos]) OR "mucosite oral"[Todos os campos] OU ("estomatite"[Termos MeSH] OR "estomatite"[Todos os campos] OU "estomatites "[Todos os campos]))
EMBASE (n=304)	('therapy associated neoplasms' OR 'radiotherapy'/exp OR radiotherapy OR 'chemotherapy'/exp OR chemotherapy) AND ('phytotherapy'/exp OR phytotherapy OR 'medicinal plants'/exp OR 'medicinal plants' OR 'plant extracts'/exp OR 'plant extracts' OR 'traditional medicine practitioners'/exp OR 'traditional medicine practitioners' OR 'ethnopharmacology'/exp OR ethnopharmacology) AND ('oral mucositis'/exp OR 'oral mucositis' OR 'stomatitis'/exp OR stomatitis)
WEB OF SCIENCE (n=31)	1: 'Therapy Associated Neoplasms' or Radiotherapy or Chemotherapy (Topic) 2: Phytotherapy or 'Medicinal plants' or 'Plant Extracts' or 'Traditional Medicine Practitioners' or Ethnopharmacology (Topic) 3: 'Oral Mucositis' or Stomatitis (Topic)

6: #1 AND #2 AND # Results: 31				
SCOPUS	(TÍTULO-ABS-KEY	("Neoplasias	Associadas	à
(n=72)	Terapia" OU radioterapia OU quimioterapia)	)	E	(TÍTULO-ABS-KEY
	(fitoterapia OU "Plantas	medicinais"))	E	(TÍTULO-ABS-KEY ("Mucosite
	Oral" OU estomatite))			
Science	'Oral Mucositis' and Radiotherapy or Chemotherapy and Phytotherapy or 'Medicinal plants'			
Direct				
(n=22)				
COCHRANE	'Therapy Associated Neoplasms' or Radiotherapy or Chemotherapy in Title Abstract Keyword			
(n=60)	AND Phytotherapy or 'Medicinal plants' or 'Plant Extracts' or 'Traditional Medicine			
	Practitioners' or 'Ethnopharmacology' in Title Abstract Keyword AND 'Oral Mucositis' or			
	Stomatitis			

Fonte: Dias (2024)

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Foram estabelecidos critérios de inclusão, conforme detalhado no Quadro 3, ensaios clínicos elencando a população específica de pacientes oncológicos submetidos ao tratamento com fitoterápicos para a prevenção e, ou tratamento da mucosite oral; Artigos científicos nos idiomas inglês, espanhol e português publicados no período de 2014 a 2024, para abranger a literatura mais recente, garantindo a integridade e relevância dos dados selecionados.

Definimos como critérios de exclusão de artigos, conforme detalhado no Quadro 3. Artigos que não se relacionam com a população-alvo do presente estudo; Estudos que empregam tipos de intervenção diferentes no tratamento da mucosite oral, especialmente aqueles que não utilizam fitoterápicos; Publicações que são capítulos de livros, revisões de literatura, estudos conduzidos in vitro (em laboratório) e estudos in vivo (em animais), pois buscamos focar em pesquisas aplicadas diretamente a humanos e que envolvam o uso de fitoterápicos.

Quadro 3 - Critérios de inclusão e exclusão de estudos/artigos

Critério de seleção	Critério de inclusão	Critério de exclusão
População	Artigos que envolvem pacientes oncológicos submetidos ao uso de fitoterápicos para a prevenção ou tratamento da mucosite oral.	Artigos que não se relacionam com a população-alvo do nosso estudo;
Intervenções	Uso de fitoterápico na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos	Estudos que empregam tipos de intervenção diferentes no tratamento da mucosite oral, especialmente aqueles que não utilizam fitoterápicos;
Tipo de estudos	Ensaio clínico	Publicações como capítulos de livros, revisões de literatura, estudos conduzidos in vitro (em laboratório) e estudos in vivo (em animais)
Período de tempo	Artigos publicados nos períodos de 2014 a 2024	Artigos publicados nos anos anteriores ao de 2014.

Fonte: Dias (2024)

4.5 Avaliação da elegibilidade do estudo

A pesquisa foi realizada em três fases por dois avaliadores (S. D. D. e C. Y. C. S), o resultado foi avaliado de maneira independente para verificar a sensibilidade e especificidade do estudo. Não houve discordância quanto à decisão de incluir ou excluir um estudo.

Na primeira fase, foram analisados os títulos para eliminar os artigos claramente irrelevantes que não preenchiam os critérios de elegibilidade. A segunda fase consistiu na avaliação dos resumos dos artigos, considerando o tipo de estudo, características da população, intervenções e resultados requeridos. Na terceira fase, os textos completos foram analisados utilizando um formulário de extração de dados. Para os estudos incluídos, foi realizada uma avaliação da qualidade metodológica e extraídos dados detalhados sobre as características do estudo e os resultados obtidos.

4.6 Avaliação do risco de viés

Para garantir que os resultados de cada pesquisa analisada fossem confiáveis, avaliamos cuidadosamente o risco de viés. Para isso, a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi realizado utilizando o manual Cochrane (Review Manager) com os seguintes itens avaliados os seguintes:

Viés de seleção: a geração de sequência aleatória e ocultação de alocação;

Viés de desempenho: o cegamento de participantes e profissionais;

Viés de detecção: o cegamento dos avaliadores de resultados;

Viés de atrição: resultados incompletos;

Viés de relato: o relato de resultados seletivos;

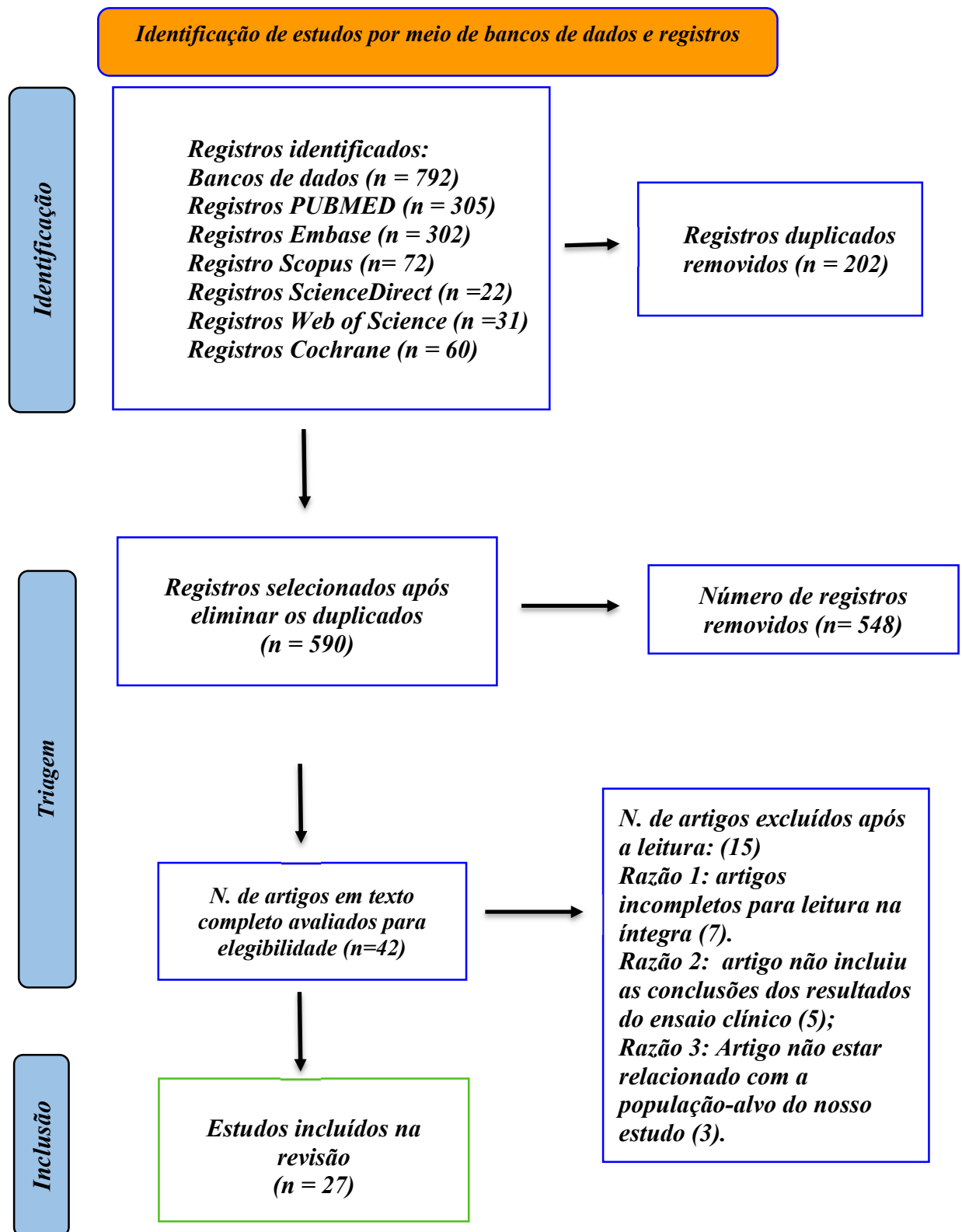
Outros preconceitos.

5. RESULTADOS

As buscas nas bases de dados identificaram um total de 792 artigos: Capturados pelo PUBMED (305), EMBASE (302), SCOPUS (72), SCIENCEDIRECT (22), WEB OF SCIENCE (31) e COCHRANE (60) conforme mostrado no Fluxograma 1. Os artigos identificados foram exportados ao programa gerenciador de revisões sistemáticas RAYYAN®, e em seguida foi realizado a exclusão de 202 amostras duplicadas, resumindo em um total de artigos. Durante a leitura dos títulos e resumos foram removidos 548 artigos por não atender aos critérios de inclusão, obtendo-se (42) artigos para leitura completa integral dos textos.

Durante as análises, excluimos um total de (15) artigos por motivos específicos: (7) quatro deles foram descartados por não estarem completos, impossibilitando a leitura integral; (5) artigo foi excluído por não incluir as conclusões dos resultados do ensaio clínico; (3) por não estar relacionado com a população-alvo do nosso estudo. Em resumo, foram incluídos para revisão 27 estudos para extração dos dados, de acordo com a Tabela 2, onde elencam-se os autores, ano dos artigos, País, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados.

Fluxograma 1 - Sistematização da metodologia utilizada para selecionados para extração de dados relevantes.



Fonte: PRISMA, 2020 (Adaptado e traduzido)

Tabela 2- Autores, Ano dos artigos, País de origem, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão.

Autor/ Ano/ País	Objetivo do estudo	Grupos de comparação	Extrato vegetal (nome popular)	Amostra inicial e final	Desfecho do estudo
Alkhouli et al., 2021, Síria	Este ensaio clínico randomizado teve como objetivo avaliar a eficiência do <i>Aloe Vera</i> e do Azeite no manejo da mucosite oral induzida por quimioterapia.	Grupo A: <i>aloe vera</i> Grupo B: Azeite Grupo C: Bicarbonato de sódio	<i>Aloe vera</i> (babosa) <i>Olea europaea L.</i> (oliveira)	36 (33)	Tanto o <i>Aloé Vera</i> como o Azeite apresentam diferenças significativas no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em comparação com os tratamentos com bicarbonato de sódio.
Aghamohammadi et al., 2017, Irã	Avaliar a eficácia do enxaguatório bucal com extrato de <i>Zataria multiflora</i> na prevenção e redução de mucosite oral relacionada à radioterapia local no tratamento de pacientes com câncer de cabeça e pescoço	Grupo experimental: enxaguante com <i>zataria multiflora</i> Grupo controle: Placebo	<i>Zataria multiflora</i> (flora mundial)	(63) 52	A incidência de mucosite oral em pacientes que usaram enxaguatório bucal medicamentoso com <i>Zataria multiflora</i> foi significativamente menor do que no grupo placebo após 6 semanas de tratamento.
Arantes et al., 2021, Brasil	Este estudo teve como objetivo investigar a ocorrência de efeitos adversos e a eficácia clínica da formulação mucoadesiva contendo curcuminóides e extrato de <i>Bidens pilosa L.</i> para prevenção da mucosite oral induzida por radioquimioterapia	Grupo experimental: FITOPROT Grupo controle: placebo	<i>Curcuma longa L.</i> (açafrão-da-terra) e <i>Bidens pilosa L.</i> (picão-preto)	62 (33)	O FITOPROT na forma de enxaguatório bucal não promove efeitos adversos em pacientes com câncer e que apresenta eficácia clínica na redução da gravidade da mucosite oral e eficácia biológica no controle da inflamação quando comparado ao placebo.
Ardakani et al., 2020, Irã	Investigar os efeitos de <i>Matricaria recutita</i> e <i>Mentha piperita</i> na mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)	Grupo experimental: Enxaguante bucal <i>Matricaria recutita</i> e <i>Mentha piperita</i> Grupo controle: placebo	<i>Matricaria recutita</i> (camomila) <i>Mentha piperita</i> (hortelã-pimenta)	70 (60)	Os pacientes que receberam enxaguatório bucal contendo bucal <i>Matricaria recutita</i> e <i>Mentha piperita</i> apresentaram menos complicações e sintomas associados à mucosite oral.

Tabela 2- Autores, Ano dos artigos, País de origem, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão.

(Continuação)

Autor/ Ano/ País	Objetivo do estudo	Grupos de comparação	Extrato vegetal (nome popular)	Amostra inicial e final	Desfecho do estudo
Arun et al., 2020, Índia	Determinar o papel do extrato de cúrcuma na redução da mucosite em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço	Grupo experimental: 500 mg de extrato de cúrcuma Grupo controle: Placebo	<i>Curcuma longa L.</i> (açafrão da terra)	64 (61)	O extrato de cúrcuma reduz a incidência e a gravidade da mucosite induzida por radiação, o que pode beneficiar pacientes submetidos à radiação para câncer de cabeça e pescoço.
Braga et al 2015, Brasil	foi identificar a dosagem do extrato líquido de <i>C. recutita</i> em enxaguatório bucal necessária para reduzir a incidência e intensidade da mucosite oral em pacientes adultos submetidos ao TCTH alogênico	Grupo 1: <i>Chamomilla recutita</i> 0,5% Grupo 2: <i>Chamomilla recutita</i> 1% Grupo 3: <i>Chamomilla recutita</i> 2% Grupo controle: tratamento padrão	<i>Chamomilla recutita</i> (camomila)	40 (40)	O grupo experimental na dosagem de 1% demonstrou redução na incidência, intensidade e duração da mucosite oral em comparação com o grupo controle.
Dog̃yan et al., 2017, Turquia	Avaliar a eficácia do melaço de amora preta na prevenção da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebendo RT.	Grupo experimental: Enxaguante com melaço de amora preta Grupo controle: Apenas radioterapia	<i>Morus nigra L.</i> (amora preta)	83 (80)	O melaço de amora preta pode ser uma intervenção eficaz na prevenção da mucosite oral induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço
Ebert et al., 2020, Alemanha	Determinar o efeito do chá Cystus® (Naturprodukte Dr. Pandalis GmbH & Co. KG) como enxaguatório bucal em comparação ao chá de sálvia na mucosite oral em pacientes submetidos à radio(quimioterapia) para câncer de cabeça e pescoço	Grupo 1: chá de sálvia Grupo 2: chá de cystus	<i>Cistus crispus L.</i> (roselha) <i>Salvia officinalis</i> (sálvia)	57 (57)	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o chá de Cystus® e chá de sálvia, com baixa incidência de mucosite grau 3 em geral e ambos os chás foram bem tolerados.

Tabela 2- Autores, Ano dos artigos, País de origem, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão.

(Continuação)

Autor/ Ano/ País	Objetivo do estudo	Grupos de comparação	Extrato vegetal (nome popular)	Amostra inicial e final	Desfecho do estudo
Elhadad et al. 2020, Egito	Avaliar clinicamente a eficácia do gel tópico oral de camomila na prevenção da mucosite oral induzida por quimioterapia	Grupo 1: tratamento convencional (antifúngicos, anestésicos tópicos e agente anti-inflamatório) Grupo 2: 3% de camomila tópica por via oral Grupo 3: tratamento sintomático convencional e gel oral tópico de camomila	<i>Matricaria chamomila</i> (camomila)	45 (45)	O gel tópico de camomila a 3% demonstrou neste estudo reduzir a gravidade da mucosite com menores escores de dor. Adicionalmente, a camomila promoveu a capacidade de cura, resultando em recuperação causado pelos danos teciduais com o benefício de ser muito tolerável para o paciente sem sinais de toxicidade.
Elyasi et al., 2016, Irã	Avaliar a eficácia da <i>silimarina</i> na prevenção da mucosite induzida por radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.	Grupo experimental: Capsula de <i>silimarina</i> Grupo controle: Placebo	<i>Silybum marianum</i> (Cardo Mariano)	30 (27)	A formulação oral de <i>silimarina</i> na dose diária de 420 mg pode reduzir a gravidade da mucosite oral induzida por radioterapia e retardar sua ocorrência em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
Eslami et al., 2022, Irã	Avaliar o efeito do extrato de semente de uva na mucosite induzida por radiação	Grupo experimental: enxaguante com extrato de semente de uva Grupo controle: Placebo	<i>Vitis vinifera</i> (uva)	78 (78)	O enxaguatório bucal com extrato de semente de uva revelou um efeito terapêutico adequado na gravidade e incidência da mucosite, melhorando na quantidade de dor.

Tabela 2- Autores, Ano dos artigos, País de origem, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão.

(Continuação)

Autor/ Ano/ País	Objetivo do estudo	Grupos de comparação	Extrato vegetal (nome popular)	Amost a inicial e final	Desfecho do estudo
Hajisalem et al., 2017, Irã	Avaliar a eficácia do enxaguatório bucal <i>Achillea millefolium</i> na prevenção e tratamento da mucosite oral, induzida por quimioterapia em pacientes com leucemia mieloide aguda	Grupo experimental: enxaguatório bucal <i>Achillea millefolium</i> Grupo controle: enxaguatório bucal com clorexidina	<i>Achillea millefolium</i> (mil-folhas)	32 (29)	O enxaguatório bucal <i>Achillea millefolium</i> diminui a gravidade da mucosite oral. Posteriormente, os pacientes se recuperam mais rapidamente e as complicações relacionadas à mucosite foram reduzidas.
Hasheminasab et al., 2020, Irã	Investigar os efeitos de uma preparação fitoterápica do hidrocolóide <i>Plantago ovata</i> na prevenção e tratamento da OM, em pacientes com câncer de mama submetidos a quimioterapia com regime incluindo adriamicina.	Grupo experimental: Enxaguatorio bucal 500 mg de casca de <i>P. ovate</i> em 30 mL de água mais três gotas de vinagre Grupo controle: Placebo	<i>Plantago ovata</i> (psílio)	28 (19)	O protocolo de higiene bucal e o composto fitoterápico à base de <i>P. ovata</i> são formas eficazes de prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos à terapia oncológica.
Jaime et al., 2018, Espanha	O objetivo deste estudo foi comparar a eficácia do extrato de <i>Plantago major</i> versus clorexidina 0,12% versus bicarbonato de sódio 5% no tratamento sintomático da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de tumor sólido.	Grupo A: bicarbonato de sódio aquoso a 5% Grupo B: bicarbonato de sódio aquoso a 5% mais extrato de <i>Plantago major</i> Grupo C: bicarbonato de sódio aquoso a 5% mais clorexidina 0,12%	<i>Plantago major</i> (Tanchagem)	60 (50)	A solução que contém bicarbonato de sódio fez com que a cicatrização acontecesse um pouco mais rápido, comparado com outros dois tipos de enxágues bucais. Com base no que observamos, parece ser o momento de repensar se realmente devemos usar o extrato de <i>Plantago major</i> para tratar a mucosite oral.

Tabela 2- Autores, Ano dos artigos, País de origem, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão.

(Continuação)

Autor/ Ano/ País	Objetivo do estudo	Grupos de comparação	Extrato vegetal (nome popular)	Amostra inicial e final	Desfecho do estudo
Karbasizade et al. 2021, Irã	Nosso objetivo aqui foi comparar os efeitos terapêuticos da atorvastatina e do enxaguatório bucal com <i>aloe vera</i> na mucosite oral induzida por quimioterapia	Grupo 1: comprimidos de atorvastatina e enxaguatório bucal com placebo. Grupo 2: enxaguatório bucal com <i>aloe vera</i> mais comprimidos de placebo. Grupo 3: enxaguatório bucal com placebo e comprimidos de placebo.	<i>Aloe vera</i> (babosa)	120 (120)	Os tratamentos com enxaguatório bucal de <i>aloe vera</i> podem ser uma escolha eficaz na prevenção da mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia.
Kia et al., 2021, Irã	Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos da nanomicela curcumina na quimioterapia relacionada à mucosite oral e na radioterapia de cabeça e pescoço.	GE: capsula de nanomicela curcumina GC: Placebo	<i>Curcuma longa L</i> (açafrão-da-terra)	50 (50)	As cápsulas de nanomicelas de curcumina foram eficazes na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia e podem ser uma alternativa aceitável para os atuais tratamentos paliativos e locais.
Martins et al., 2023, Brasil	Avaliar o impacto de um fitoterápico mucoadesivo, composto por curcuminóides e um extrato glicerinado de <i>Bidens pilosa L.</i> (denominado FITOPROT), quando utilizado em conjunto com a terapia de fotobiomodulação (PBM), comparado com tratamento PBM isoladamente combinado com um Programa de Cuidado Bucal Preventivo no manejo da mucosite oral induzida por radioterapia e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados.	Grupo 1: fotobiomodulação e Cuidado Bucal Preventivo Grupo 2: Fotobiomodulação Cuidado bucal preventivo e FITOPROT	<i>Curcuma longa L</i> (açafrão-da-terra) e <i>Bidens pilosa L</i> (picão-preto)	60 (52)	Os resultados encontrados indicam que o PBM deve ser um protocolo padrão para controle da mucosite oral, e que o PBM associado ao FITOPROT também pode controlar a gravidade da mucosite oral e ambos estabilizar a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Tabela 2- Autores, Ano dos artigos, País de origem, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão.

(Continuação)

Autor/ Ano/ País	Objetivo do estudo	Grupos de comparação	Extrato vegetal (nome popular)	Amostra inicial e final	Desfecho do estudo
Marucci et al., 2016, Itália	Testar uma mistura de agentes naturais (própolis, <i>aloe vera</i> , <i>calêndula</i> e camomila) versus placebo na prevenção da mucosite oral induzida por quimioterapia.	Grupo experimental: Agente naturais. Grupo controle: placebo	Própolis, <i>Aloe vera</i> (basosa), <i>Matricaria chamomilla</i> (camomila) <i>Calendula officinalis</i> (calêndula)	107 (104)	A pesquisa constatou que camomila, <i>aloe vera</i> , <i>calêndula</i> e própolis não foram eficazes na prevenção de mucosite aguda de grau 3, mas isso não afetou negativamente o controle do tumor. É importante destacar que esses tratamentos naturais podem ter outros benefícios durante o tratamento.
Miranzadeh et al., 2014 - Irã	Investigar o efeito da solução destilada de <i>Achillea millefolium</i> no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia.	Grupo experimental: uma mistura do enxaguatório bucal e destilado de <i>A. millefolium</i> (50/50). Grupo controle: enxaguatório bucal de rotina.	<i>Achillea millefolium</i> (mil-folhas)	56 (56)	O destilado de <i>A. millefolium</i> curou a mucosite oral muito mais do que a solução de rotina. Portanto, sugere seu uso em pacientes com mucosite oral induzida por quimioterapia. Além disso, sugere-se o uso do destilado de <i>A. millefolium</i> seja testado sozinho para definir claramente seu efeito na mucosite oral.
Pourdeghatkar et al., 2017, Irã	Comparar os efeitos do enxaguatório bucal tópico e do enxaguatório bucal com camomila na prevenção da mucosite oral causada pela quimioterapia em crianças com câncer	Grupo experimental: Enxaguante com camomila Grupo controle: Enxaguatório bucal tópico (sucralfato, alopurinol, bicarbonato e soro fisiológico)	<i>Matricaria chamomilla</i> (camomila)	31 (31)	O enxaguatório bucal com camomila em comparação ao enxaguatório bucal tópico (sucralfato, alopurinol, bicarbonato 7,5% e soro fisiológico) é um composto eficaz na prevenção da mucosite oral em crianças com câncer.
Raessi et al., 2014, Irã	Comparar os efeitos terapêuticos de nossas modalidades de tratamento (esteróide tópico, mel, mel e café) em pacientes que sofrem de mucosite oral	Grupo 1: ampola de betametazona Grupo 2: café e mel Grupo 3: Mel	<i>Coffea arabica</i> (café)	75 (62)	A mucosite oral pode ser tratada com sucesso “combinação de mel e café” em pouco tempo. Comparado com esteróides tópicos.

Tabela 2- Autores, Ano dos artigos, País de origem, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão.

(Continuação)

Autor/ Ano/ País	Objetivo do estudo	Grupos de comparação	Extrato vegetal (nome popular)	Amostra inicial e final	Desfecho do estudo
Ressen & Mahmood 2023, Iraque	Avaliar o efeito do uso de óleo de cravo na cura da mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia	Grupo experimental: Óleo de cravo Grupo controle: Placebo	<i>Syzygium aromaticum</i> (cravo-da-índia)	20 (20)	O cuidado bucal com óleo de cravo é potente e eficaz na diminuição do grau de mucosite oral e na promoção da cura da mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia.
Sahebnasagh et al. 2023, Irã	Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito dos enxaguatórios bucais poliherbal (contendo camomila, óleo de hortelã-pimenta, <i>Aloe vera</i> e mel) e zinco em comparação com os grupos controle (clorexidina) e placebo para prevenção de mucosite oral induzida por radiação.	Grupo 1: sulfato de zinco; Grupo 2: enxaguatórios bucais poliherbal Grupo 3: clorexidina Grupo 4: placebo	<i>Matricaria chamomila</i> (camomila), <i>aloe vera</i> (babosa), <i>Mentha × piperita</i> (hortelã-pimenta)	67 (67)	O uso de enxaguatórios bucais com sulfato de zinco ou poliherbal (contendo camomila, óleo de hortelã-pimenta, <i>A. vera</i> e mel) em pacientes oncológicos mostrou uma redução significativa nos escores de gravidade da mucosite oral e na dor relacionada nas semanas 2 a 7.
Sahebjameca et al., 2015, Irã	Comparar a eficácia de um enxaguatório bucal com <i>Aloe vera</i> com um enxaguatório bucal com benzidamina no alívio da mucosite induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço	Grupo experimental: Enxaguante com <i>Aloe vera</i> Grupo controle: Enxaguante com benzidamina	<i>Aloe vera</i> (babosa)	26 (25)	Tanto <i>Aloe vera</i> quanto benzidamina podem ser prescritos para mucosite oral induzida por radiação. Como o <i>Aloe vera</i> é menos caro, mais facilmente aceito pelos pacientes como medicamento antioxidante e fitoterápico e com menos efeitos colaterais, pode ser utilizado como boa alternativa para o tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos à RT de cabeça e pescoço.
Soares et al. 2021, Brasil	Avaliar os efeitos terapêuticos do gel de andiroba (<i>Carapa guianensis Aubl</i>) na sintomatologia e evolução da mucosite oral em crianças com leucemia submetidas a quimioterapia e compará-lo aos efeitos do laser de baixa potência.	Grupo experimental: gel de andiroba Grupo controle: laser de baixa potência.	<i>Carapa guianensis Aubl</i> (andiroba)	60 (60)	O uso do óleo de andiroba reduziu efetivamente a gravidade da mucosite oral e aliviou a dor, o que resultou em diminuição da gravidade dos sinais e sintomas nos pacientes do grupo andiroba, em comparação ao grupo laser.

Tabela 2- Autores, Ano dos artigos, País de origem, principais objetivos, grupo de comparação, extrato vegetal, amostra experimental inicial e final, e Desfecho dos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão.

(Conclusão)

Autor/ Ano/ País	Objetivo do estudo	Grupos de comparação	Extrato vegetal (nome popular)	Amostra inicial e final	Desfecho do estudo
Soltania et al., 2020, Irã	Avaliar a eficácia do <i>plantago major</i> nos sintomas de mucosite induzida por radiação em pacientes com câncer	Grupo experimental: xarope de <i>plantago major</i> Grupo controle: Placebo	<i>plantago major</i> (Tanchagem)	46 (44)	O xarope de <i>Plantago major</i> L foi eficaz na redução dos sintomas de mucosite induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
Taghados et al., 2022, Irã	Determinar o efeito do óleo de semente de romã (PSO) na melhoria da mucosite induzida por quimioterapia	Grupo experimental: Enxaguante bucal de rotina e óleo de semente de romã (50:50) Grupo controle: Enxaguante bucal de rotina	<i>Punica granatum</i> (Romã)	35 (31)	O enxaguatório bucal contendo semente de romã melhorou ainda mais a mucosite induzida pela quimioterapia do que o enxaguatório bucal de rotina.

Fonte: Dias (2024)

Dentre 792 trabalhos identificadas nos dados eletrônicos bases, apenas 27 atenderam aos critérios de inclusão e foram submetidos à análise qualitativa. Vinte dos estudos (74,1%) avaliaram a ação de tratamentos realizados com uma única espécie vegetal presente no Quadro 4, e sete estudos (25,9%) avaliaram mais de um composto vegetal, presente no Quadro 5.

Quadro 4- Espécies vegetais avaliadas.

Espécie vegetal	Número de estudo	Ensaio clínico randomizado
<i>Chamomilla recutita</i>	03	(Braga et al., 2015; Pourdeghatkar et al., 2017; Elhadad et al., 2020)
<i>Aloe vera</i>	02	Sahebamee et al., 2015; Karbasizade et al., 2021),
<i>Achillea millefolium</i>	02	(Miranzeh et al., 2014; Hajisalem et al., 2017),
<i>Curcuma longa</i>	02	(Arun et al., 2020; Kia et al., 2021)
<i>Plantago major</i>	02	(Jaime et al., 2018; Soltania et al., 2020)
<i>Morus nigra</i> L.	01	(Dogyan et al., 2017)
<i>Zataria multiflora</i>	01	(Aghamohammadi et al., 2017)

<i>Silybum marianum</i>	01	(Elyasi <i>et al.</i> , 2016)
<i>Carapa guianensis Aubl</i>	01	(Soares <i>et al.</i> , 2021)
<i>Vitis vinífera</i>	01	(Eslami <i>et al.</i> , 2022)
<i>Punica granatum</i>	01	(Taghados <i>et al.</i> , 2022)
<i>Plantago ovata</i>	01	(Hasheminasab <i>et al.</i> , 2020)
<i>Coffea arábica</i>	01	(Raecessi <i>et al.</i> , 2014)
<i>Syzygium aromaticum</i>	01	(Ressen & Mahmood, 2023)

Fonte: Dias (2024)

Quadro 5- Espécies vegetais avaliadas em conjunto.

Espécies vegetais	Número de estudo	Ensaio clínico randomizado
<i>Curcuma longa L e Bidens pilosa L</i>	02	(Arantes <i>et al.</i> , 2021; Martins <i>et al.</i> , 2023)
<i>Aloe vera, Chamomilla recutita e Calendula officinalis</i>	01	(Marucci <i>et al.</i> , 2016)
<i>Aloe vera e Olea europaea L.</i>	01	(Alkhouli <i>et al.</i> , 2021)
<i>Chamomilla recutita, Aloe vera e Mentha piperita</i>	01	(Sahebhasagh <i>et al.</i> 2023)
<i>Chamomilla recutita e Mentha piperita</i>	01	(Ardakani <i>et al.</i> , 2020)
<i>Cystus e sálvia</i>	01	(Ebert <i>et al.</i> , 2020).

Fonte: Dias (2024)

Em relação as características da população foram reportadas no total de 1.311 participantes submetidos a terapia com uso de fitoterápico para prevenção e/ou tratamento da mucosite oral. Vinte e quatro (88,9 %) ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão recrutaram apenas pacientes adultos, e três estudos (11,1%) incluíram crianças. Quanto ao tipo de câncer para o qual os pacientes estavam sendo tratados, treze (48,2%) estudos abordaram exclusivamente câncer de cabeça e pescoço, seis (22,2%) ensaios leucemia, um (3,7 %) estudos abordaram câncer gástrico, um (3,7%) estudo câncer de mama, um (3,7 %) câncer de tumor sólido, três (11,1 %) estudos envolveram diversos tipos de cânceres e dois (7,4%) estudos não descreveram o tipo de neoplasia maligna.

O protocolo da radioterapia e/ou quimioterapia foi descrito na maioria dos ensaios, contudo os agentes quimioterápicos nem sempre foram descritos em detalhes. Entre os agentes

quimioterápicos usados com mais frequência nos estudos pode-se citar: a 5-fluorouracil (5-FU) presente em cinco estudos (Marucci *et al.*, 2016; Jaime *et al.*, 2018; Elhadad *et al.*, 2020; Karbasizade *et al.*, 2021; Kia *et al.*, 2021) Já nos ensaios em que os pacientes foram submetidos à radioterapia, a dose total foi geralmente compreendida entre 50 a 70 Gy.

A distribuição geográfica dos estudos incluídos concentrou-se principalmente nos países do Irã com 15 estudos (Quadro 6). Quanto aos demais estudos, pode-se verificar a distribuição dos locais no quadro abaixo:

Quadro 6- Países onde os ensaios clínicos foram realizados.

País	Número de estudo	Ensaio clínico randomizado
Irã	15	Aghamohammadi <i>et al.</i> , 2017; Ardakani <i>et al.</i> , 2020; Elyasi <i>et al.</i> , 2016; Eslami <i>et al.</i> , 2022; Hajisalem <i>et al.</i> , 2017; Hasheminasab <i>et al.</i> , 2020; Karbasizade <i>et al.</i> , 2021; Kia <i>et al.</i> , 2021; Miranzadeh <i>et al.</i> , 2014; Pourdeghatkar <i>et al.</i> , 2017; Raessi <i>et al.</i> , 2014; Sahebhasagh <i>et al.</i> , 2023; Sahebiamea <i>et al.</i> , 2015; Soltania <i>et al.</i> , 2020; Taghados <i>et al.</i> , 2022.
Brasil	04	Arantes <i>et al.</i> , 2021; Braga <i>et al.</i> , 2015; Martins <i>et al.</i> , 2023; Soares <i>et al.</i> , 2021.
Itália	01	Marucci <i>et al.</i> , 2016.
Índia	01	Arun <i>et al.</i> , 2020.
Alemanha	01	Ebert <i>et al.</i> , 2020.
Turquia	01	Dogyan <i>et al.</i> , 2017.
Iraque	01	Ressen & Mahmood 2023.
Síria	01	Alkhouli <i>et al.</i> , 2021.
Egito	01	Elhadad <i>et al.</i> , 2020.
Espanha	01	Jaime <i>et al.</i> , 2018.

Fonte: Dias (2024)

5.1 Análise do risco de viés:

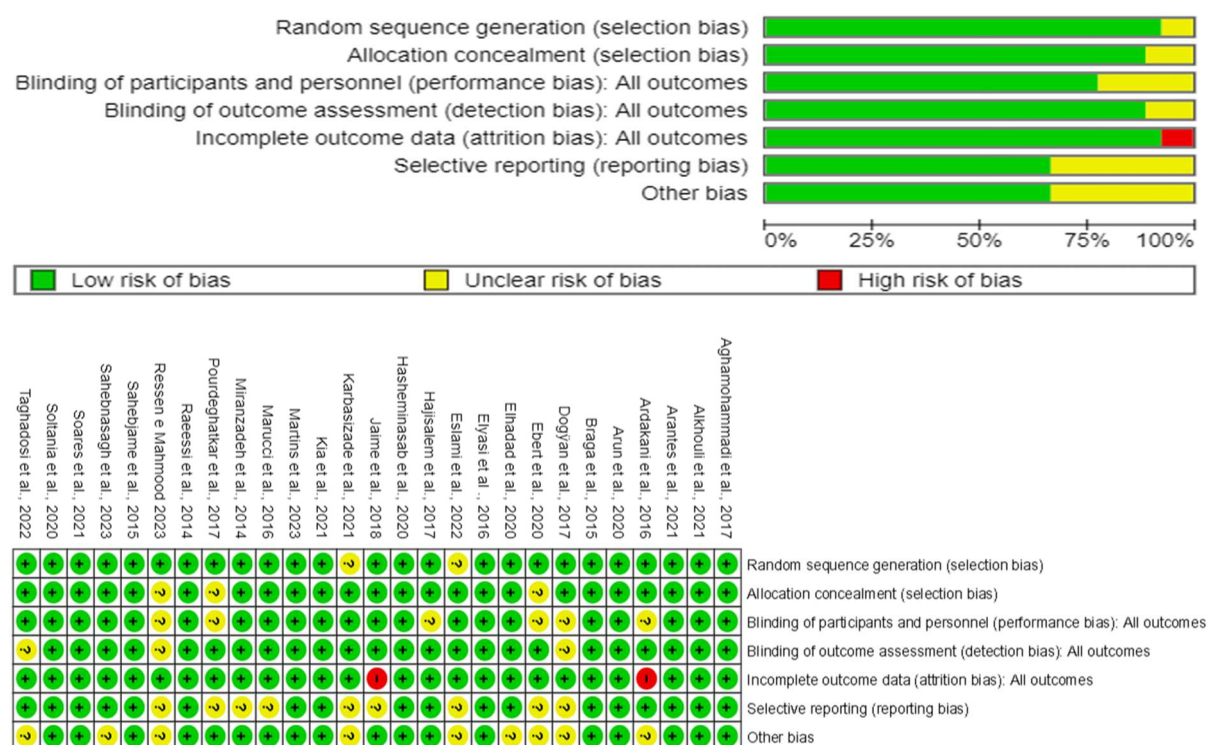
O resumo da avaliação do risco de viés é ilustrado na Figura 3. Nesta figura, a indicação de baixo risco é mostrada em verde, risco pouco claro em amarelo e alto risco em vermelho. A seguir estão os detalhes da análise:

- **Geração de sequência:** 92,6% dos estudos apresentaram baixo risco de viés, enquanto 7,4% apresentaram risco pouco claro.

- **Ocultação de alocação:** 89% dos estudos demonstraram baixo risco, e 11,1% apresentaram risco pouco claro.
- **Cegamento de participantes e profissionais:** 77,8% dos estudos apresentaram baixo risco, e cerca de 22,2% dos estudos tiveram risco pouco claro.
- **Cegamento dos avaliadores de resultados:** 89% dos estudos apresentaram baixo risco, e 11,1% dos estudos apresentaram risco pouco claro.
- **Resultados incompletos:** 92,6% apresentaram baixo risco de viés, e 7,4% dos estudos mostraram alto risco.
- **Relato de resultados seletivos e outros preceitos:** 66,7%, dos estudos apresentaram baixo risco 33,3% dos estudos apresentaram risco pouco claro.

Esses dados oferecem uma visão abrangente do risco de viés nos estudos analisados, ajudando a avaliar a qualidade e a confiabilidade das evidências. A análise revela que, em geral, há uma predominância de baixo risco de viés em várias áreas importantes. No entanto, há algumas exceções notáveis como o risco pouco claro ou alto risco de viés pronunciado em relação aos resultados incompletos e ao relato de resultados seletivos e outros preceitos. Esses achados destacam tanto os pontos fortes quanto as áreas que podem precisar de mais atenção para garantir a robustez das evidências.

Figura 3 - Avaliação de risco de viés dos estudos incluídos na revisão sistemática.



6. DISCUSSÃO

Nos últimos anos, houve um aumento significativo nos estudos de plantas medicinais para o tratamento da mucosite oral. Esses compostos têm sido alvo de investigação devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que podem atenuar os sintomas associados a essa condição. Esse interesse crescente é motivado por uma série de fatores, incluindo os elevados custos dos medicamentos convencionais, a busca por opções terapêuticas menos agressivas e a crescente valorização de um estilo de vida mais saudável. (Eubank *et al.*, 2021)

De acordo com nossos resultados, a *Chamomilla Recutita* (camomila) foi o produto fitoterápico mais frequentemente usado no tratamento da mucosite oral. A camomila é amplamente reconhecida por suas propriedades anti-inflamatórias e tem sido utilizada no tratamento de várias condições inflamatórias da pele e mucosas. Seus extratos contêm componentes com propriedades anti-inflamatórias, antifúngicas e antibacterianas, incluindo camazuleno, óxidos de bisabolol, alfa-bisabolol, espiroéteres e flavonoides. (Barreto *et al.*, 2020; Elhadad *et al.*, 2020).

Os resultados dos estudos conduzidos pelos autores (Braga *et al.*, 2015; Pourdeghatkar *et al.*, 2017; Elhadad *et al.* 2020) demonstraram resultados promissores indicando o potencial da camomila como um tratamento complementar eficaz na gestão da mucosite oral, merecendo atenção para futuras pesquisas e aplicações clínicas.

O *Aloe Vera*, também conhecida como babosa, foi segundo composto herbal mais utilizado para o tratamento de pacientes nestas condições orais. Esta planta é amplamente reconhecida e valorizada por suas diversas propriedades terapêuticas e cosméticas. (Vangipuram & Bhashyam 2016).

Os Estudos realizados por Sahebjameea *et al.* (2015), Karbasizade *et al.* (2021) e Alkhouli *et al.* (2021), têm explorado a eficácia do *Aloe vera*, comparando-o com outros tratamentos, como as estatinas, benzidamina, azeite de oliva e soluções de bicarbonato de sódio. A partir das evidências existentes o *Aloe vera* é um composto herbal eficaz que pode ser usado como um tratamento alternativo ou adjuvante, e como o *Aloe vera* possui um custo menor, mais facilmente aceito pelos pacientes como medicamento antioxidante e fitoterápico e com menor efeitos colaterais, pode ser utilizado como boa alternativa para o tratamento da mucosite oral.

A *Curcuma longa L.* conhecido como açafrão-da-terra, destacou-se na prevenção e no tratamento da mucosite oral. A mesma possui um composto bioativo denominado curcumina que é extraído diretamente da raiz da *Curcuma longa L.*, e vem sendo reconhecida por suas robustas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, o que sugere um potencial terapêutico

significativo em contextos clínicos específicos. Nos estudos conduzido por Arun *et al.* (2020) e Kia *et al.* (2021), foi investigado o impacto do uso de cápsulas com extrato de cúrcuma tanto na prevenção quanto para o tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia. Os resultados obtidos destacam que as cápsulas contendo extrato de cúrcuma demonstraram eficácia tanto na prevenção quanto no tratamento da mucosite oral.

Além desses estudos, Arantes *et al.*, 2021 investigaram a segurança e eficácia de um fitomedicamento mucoadesivo contendo curcuminóides e *Bidens pilosa* L., a pesquisa demonstrou evidências de que o FITOPROT na forma de enxaguatório bucal, não promove efeitos adversos em pacientes com câncer, apresentando eficácia clínica na redução da gravidade da mucosite oral e eficiência biológica no controle da inflamação quando comparado ao placebo.

Martins *et al.*, 2023 avaliou o efeito de um fitoterápico mucoadesivo contendo curcuminóides e extrato glicerinado de *Bidens pilosa* L. (FITOPROT) em associação com terapia de fotobiomodulação (PBM). Os resultados encontrados indicam que o PBM deve ser um protocolo padrão para controle da mucosite oral e que o PBM associado ao FITOPROT, também pode controlar a gravidade da mucosite e ambos estabilizar o quadro para pacientes com câncer da cabeça e pescoço.

Estudo, como de Miranzadeh *et al.*, 2014 e Hajisalem *et al.*, 2019 apontam o uso da *Achillea millefolium* como método promissor para o tratamento da mucosite oral, a mesma é conhecida popularmente como mil-folhas é uma erva da família das asteráceas e tem atraído atenções devidas à seu principal efeito antibacteriano sobre uma ampla gama de patógenos. Nestes estudos os autores avaliaram o efeito do enxaguante bucal contendo *Achillea millefolium* no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia, e como resultado a gravidade da mucosite oral foi reduzida no grupo experimental que recebeu a solução contendo A. *millefolium*.

Jaime *et al.*, (2018) e Soltania *et al.*, (2020), avaliaram a *Plantago major*, comumente conhecida como tanchagem, é uma planta valorizada por suas propriedades anti-inflamatórias, utilizada no tratamento de afecções bucais como gengivite e aftas. A comparação realizada por Jaime *et al.*, 2018 com *Plantago major*, clorexidina 0,12%, e uma solução de bicarbonato de sódio 5% para o tratamento da mucosite oral, revelou que o grupo tratado com bicarbonato de sódio obteve tempo de cicatrização menor comparado aos outros grupos. Sugerindo que talvez seja hora de reconsiderar o uso do extrato de *Plantago major* no tratamento da mucosite oral.

Por outro lado, o estudo de Soltania *et al.*, (2020) investigou o xarope de *Plantago major* L para a mucosite induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os

resultados mostraram que o xarope foi eficaz na redução dos sintomas da mucosite, indicando que pode ser uma opção promissora para o manejo da mucosite oral em contextos oncológicos.

Raessi *et al.*, (2014) exploraram várias abordagens terapêuticas, incluindo esteróides tópicos, mel e uma combinação de mel e café. O estudo revelou que a combinação de mel e café foi particularmente eficaz na cicatrização rápida da mucosite oral. Este achado sugere que a combinação de tratamentos pode potencializar os efeitos benéficos de cada componente, oferecendo uma abordagem alternativa que pode ser útil quando as terapias convencionais não são adequadas ou desejáveis.

Marucci *et al.*, (2016) avaliaram a eficácia de quatro agentes naturais própolis, *aloe vera*, calêndula e camomila em comparação com um placebo. Os resultados indicaram que, apesar da popularidade desses agentes naturais, eles não foram eficazes na prevenção da mucosite oral. Isso sugere que, embora esses tratamentos sejam amplamente utilizados e bem aceitos, sua eficácia clínica pode ser limitada em comparação com outras abordagens terapêuticas.

Em contraste, o estudo de Sahebnaasagh *et al.*, (2023) investigou enxaguatórios bucais polisherbais contendo camomila, óleo de hortelã-pimenta, *aloe vera* e mel, além do sulfato de zinco. Este estudo comparou esses tratamentos com um grupo controle que recebeu clorexidina e outro que recebeu placebo, na prevenção da mucosite oral induzida por radiação. Os achados mostraram que tanto o sulfato de zinco quanto os enxaguatórios polisherbais foram eficazes na redução dos escores de gravidade e da dor associada à mucosite oral. Estes resultados destacam o potencial dos tratamentos polisherbais e do sulfato de zinco como alternativas promissoras para o manejo da mucosite oral.

O estudo conduzido por Soares *et al.* (2020) investigou os efeitos terapêuticos do óleo de *Carapa guianensis* Aubl., conhecida como andiroba, uma planta nativa da região Amazônica com reconhecimento propriedades anti-inflamatórias, antialérgicas e analgésicas. Os resultados mostraram que o óleo de andiroba foi eficaz na redução da gravidade da mucosite oral e no alívio da dor associada, demonstrando uma melhoria significativa nos sinais e sintomas em comparação com o tratamento a laser. Estes achados ressaltam o potencial do óleo de andiroba como uma alternativa eficaz para o manejo da mucosite oral.

Outros agentes naturais foram avaliados suas propriedades benéficas no tratamento da mucosite oral como a *Silybum marianum* L., (Elyasi *et al.*, 2016), melão de amora preta (Dogyan *et al.*, 2017), extrato de semente de uva (Eslami *et al.*, 2022), *Zataria multiflora* (Aghamohammadi *et al.*, 2017), óleo de semente de romã (Taghados *et al.*, 2022), *Plantago ovata* (Hasheminasab *et al.*, 2020) e óleo de cravo (Ressen & Mahmood, 2023). Esses vegetais

demonstraram que podem ser eficazes na redução da gravidade da mucosite oral e oferecer alternativas seguras e bem toleradas para a gestão dessa condição.

Os estudos mencionados oferecem uma visão abrangente sobre alternativas promissoras para o manejo da mucosite oral, uma condição frequentemente debilitante para pacientes submetidos a tratamentos de quimioterapia e radioterapia. Cada pesquisa destacou abordagens distinta, utilizando agentes naturais em formas diversas, como enxaguatórios bucais, xaropes, óleo, chás e cápsulas. A investigação e validação contínua desses agentes naturais é essencial para sua integração na prática clínica de maneira segura e eficaz.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da análise detalhada da literatura científica, foi possível identificar que as espécies como *Chamomilla Recutita* (camomila), *Aloe vera* (babosa), *Curcuma longa* L. (Açafrão-da-terra), representam uma boa alternativa para a prevenção e tratamento complementar da mucosite oral, pois essas espécies apresentam efeitos anti-inflamatórios, e apesar dos poucos ensaios clínicos em humanos, não apontam efeitos deletérios para os pacientes que utilizam.

Carapa guianensis Aubl (Andiroba), *Achillea millefolium* (mil-folhas), *Silybum marianum* L (cardo-mariano), *Zataria multiflora* (flora mundial), *Vitis vinifera* (uva), *Plantago ovata* (psílio). apresentam evidências promissoras para o tratamento e prevenção da mucosite oral, porém mais estudos são necessários para fundamentar ou refutar estes resultados.

Este estudo ressalta a importância de abordagens complementares na prevenção e no tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos, destacando o papel relevante dos fitoterápicos como opções terapêuticas menos invasivas e com menor incidência de efeitos colaterais. A inclusão de tratamentos fitoterápicos, com base em evidências científicas sólidas, pode contribuir para um manejo mais eficiente e humanizado da mucosite oral.

Em suma, as evidências apresentadas neste trabalho reforçam o potencial dos fitoterápicos como coadjuvantes valiosos no tratamento da mucosite oral, abrindo novos horizontes para pesquisas futuras e para a prática clínica, na busca incessante por terapias mais eficazes, seguras e com melhor aceitação por parte dos pacientes oncológicos.

REFERÊNCIAS

1. AGHAMOHAMAMDI, Azar; HOSSEINIMEHR, Seyed Jalal. Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Integrative cancer therapies**, v. 15, n. 1, p. 60–68, Mar. 2016.
2. AGHAMOHAMMADI, Azar; MOSLEMI, Daryush; AKBARI, Jafar; GHASEMI, Arash; AZADBAKHT, Mohammad; ASGHARPOUR, Askari; HOSSEINIMEHR, Seyed Jalal. The effectiveness of Zataria extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: a randomized placebo-controlled double-blind study. **Clinical oral investigations**, v. 22, n. 6, p. 2263–2272, Jul. 2018.
3. ALKHOULI, Muaaz; LAFLOUF, Mohannad; COMISI, John C. Assessing the topical application efficiency of two biological agents in managing chemotherapy-induced oral mucositis in children: A randomized clinical trial. **Journal of oral biology and craniofacial research**, v. 11, n. 3, p. 373–378, Jul. 2021.
4. ARANTES, Diego Antônio Costa; SILVA, Artur Christian Garcia; FREITAS, Nilceana Maya Aires; LIMA, Eliana Martins; OLIVEIRA, Aline Carlos; MARRETO, Ricarda Neves; MENDONÇA, Elismauro Francisco; VALADARES, Marize Campos. Safety and efficacy of a mucoadhesive phytomedication containing curcuminoids and *Bidens pilosa* L. extract in the prevention and treatment of radiochemotherapy-induced oral mucositis: Triple-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial. **Head & neck**, v. 43, n. 12, p. 3922–3934, Oct. 2021.
5. ARDAKANI, Maria Tavakoli; Ghassemi, Sara; MEHDIZADEH, Mahshid; MOJAB, Faraz; SALAMZADEH, Jamshid; GHASSEMI, Samaneh; HAJIFATHALI, Abbas. Evaluating the effect of Matricaria recutita and Mentha piperita herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. **Complementary therapies in medicine**, v. 29, p. 29–34, Aug. 2016.
6. ARUN, P.; SAGAYARAJ, A.; AZEEM MOHIYUDDIN, S. M.; SANTOSH, D. Role of turmeric extract in minimising mucositis in patients receiving radiotherapy for head and neck squamous cell cancer: a randomised, placebo-controlled trial. **The journal of laryngology and otology**, v. 134, n. 2, p. 1–6, Feb. 2020.
7. BAHARVAND, Maryam; JAFARI, Soudeh; MORTAZAVI, Hamed. Herbs in Oral Mucositis. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**. V. 11, n. 3, p. ZE05 - ZE11, Mar. 2017.
8. BARRETO, Rafael Andrade Baião; DANTAS, Juliana Borges Lima; MARTINS, Gabriela Botelho; SANCHES, Ana Carla Barletta; CARRERA, Manoela; REIS, Sílvia Regina Almeida;

MEDRADO, Alena Ribeiro Alves Peixoto. Avaliação do Impacto da Higiene Oral Associada ao Uso do Chá de Camomila no Desenvolvimento de Mucosite Oral: Estudo-Piloto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 66, n. 1, Mar. 2020.

9. BELFIORE, Elena; PRIMA, Giulia Di; ANGELLOTTI, Giuseppe; PANZARELLA, Vera; CARO, Viviana. Plant-derived polyphenols to prevent and treat oral Mucositis induced by chemo- and radiotherapy in head and neck cancers management. **Cancers**, v. 16, n. 2, p. 260, Jan. 2024.

10. BLAKAJ, Adriana; BONOMI, Marcelo; GAMEZ, Mauricio E; BLAKAJ, Dukagjin M. Oral mucositis in head and neck cancer: Evidence-based management and review of clinical trial data. **Oral oncology**, v. 95, p. 29–34, Aug. 2019.

11. BRAGA, Fernanda TMM; SANTOS, Ana CF; BUENOS, Paula CP; SILVEIRA, Renata CCP; SANTOS, Cláudia B; BASTO, Jairo K; CARVALHO, Emília C. Use of chamomilla recutita in the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, controlled, phase II clinical trial. **Cancer nursing**, v. 38, n. 4, p. 322–329, Jul-Aug. 2015.

12. CHAVELI-LOPEZ, B.; BAGAN-SEBASTIAN, J. V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. **Journal of clinical and experimental dentistry**, v 8, n 2, p. 201–206, Apr. 2016.

13. COLELLA, Giuseppe; BOSCHETTI, Ciro Emiliano; VITAGLIANO, Rita; COLELLA, Chiara; JIAO, Lebei; SMITH, Natalie King; LI, Chong; LAU, Yii Nuoh; LAI, Zaqueu; MOHAMMED, Ali Ibrahim; CIRILLO, Nicola. Interventions for the prevention of oral mucositis in patients receiving cancer treatment: Evidence from randomised controlled trials. **Current oncology (Toronto, Ont.)**, v. 30, n. 1, p. 967–980, Jan. 2023.

14. DAUGÈLAITE, Deusa; UZKURAITYTĖ, Kristė; JAGELAVICIENE, Eglė; FILIPAUSKAS, Aleksas. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**. v. 55, n. 2, p. 25. Jan. 2019., p. 25. doi:10.3390/medicina55020025.

15. DOGAN, Melike Demir; PODE, Gulbeyaz; MERAL, Rasim. Effectiveness of black mulberry molasses in prevention of radiotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled study in head and neck cancer patients. **Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)**, v. 23, n. 12, p. 971–979, Dec. 2017.

16. EBERT, Nadja; KENSCHKE, Ana; LÖCK, Steffen; HADIWIKARTA, Wahyu Wijaya; HANSCH, Dorr, Wolfgang; KRAUSE, Mechthild; HANNIG, Christian; BAUMANN, Michel. Results of a randomized controlled phase III trial: efficacy of polyphenol-containing cystus® tea mouthwash solution for the reduction of mucositis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy. **Strahlentherapie und Onkologie**, v. 197, n. 1, p. 63–73, Jan. 2021

17. ELAD, Sharon; YAROM, Noam; ZADIK, Yehuda; SHORRER, Michal Kuten; SONIS, Stephen T. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 72, n. 1, p. 57–77, 29 oct. 2021.
18. ELHADAD, Mahmoud Ahmed; EL-NEGOUMY, Ehsan; TAALAB, R Maha; IBRAHIM, Reham S; ELSAKA, Rash O. Effect of oral silymarin administration on prevention of radiotherapy induced mucositis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. **Phytotherapy research: PTR**, v. 30, n. 11, p. 1879–1885, Jan. 2016.
19. ELYASI, Sepideh; HOSSEINI, Sara; MOGHADAM, Mohammad Reza Niazi; ALEDAVOOD, Seyed Amir; KARIMI, Gholamreza. Effect of oral silymarin administration on prevention of radiotherapy induced mucositis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. **Phytotherapy research: PTR**, v. 30, n. 11, p. 1879–1885, Nov. 2016.
20. ESLAMI, Hosein; JAMALI, Zahra; BABAEI, Hossein; FAKHRZADEH, Vahid; AHAMDI, Javad; TAVAKOLI, Fatemeh. Evaluation of the effect of grape seed extract (GSE) on oral mucositis in patients with head and neck radiotherapy history- A randomized clinical trial. **International journal of cancer management**, v. 15, n. 11, oct. 2022.
21. Estimativa 2023: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. **Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva**. 26 de set. de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa> Acesso em: 05 fev 2024.
22. EUBANK, Patrícia Leão Castillo; ABREU, Lucas Guimaraes; VIOLANTE, Ivana Povia; VOLPATO, Luiz Evaristo Ricci. Medicinal plants used for the treatment of mucositis induced by oncotherapy: a systematic review. **Support Care Cancer**. v. 29. P. 6981-6993. Nov. 2021.
23. FERREIRA, Ana Sofia; MACEDO, Catarina; SILVA, Ana Margarida; MATOS, Cristina Delerue; COSTA, Paulo; RODRIGUES, Francisca. Natural products for the prevention and treatment of oral mucositis A review. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 8, p. 4385, Apr. 2022.
24. GHALAYANI, Parichehr; EMAMI, Hamid; PAKRAVAN, Fahimeh; ISFAHANI, Mehdi Nasr. Comparison of triamcinolone acetone mucoadhesive film with licorice mucoadhesive film on radiotherapy-induced oral mucositis: A randomized double-blinded clinical trial. **Asia-Pacific journal of clinical oncology**, v. 13, n. 2, Apr. 2017.
25. GHOLIZADEH, Narges; SHEYKHBAHAIEI, Nafiseh; SADRZADEH-AFSHAR, Mariam-Sadat. New treatment approaches of oral mucositis: A review of literature. **Advances in human biology**, v. 6, n. 2, p. 66, Jan. 2016.
26. HAJISALEM, Telka; GHAFFARY, Saba; NEJATI, Babak; MASHAYEKHI Simin Ozar; FATHIAZAD, Fatemeh; SHOKRI, Javad; BATENI, Amin. Effect of Achillea millefolium mouthwash on oral induced by chemotherapy in AML patients. **Jundishapur journal of natural pharmaceutical products**, v.14, n. 1, p. e14077 Feb. 2019.
27. HASHEMINASAB, Fatemeh Sadat; HASHEMI, Seyed Mehdi; DEHGHAN, Azizallah; SHARIFAR, Fariba; SETAYESH, Mohammad; SASANPOUR, Pegah; TASBANDI, Mojtaba; RAEISZADEH, Mohboobeh. Effects of a Plantago ovata-based herbal compound in prevention

and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer receiving chemotherapy: A double-blind, randomized, controlled crossover trial. **Journal of integrative medicine**, v. 18, n. 3, p. 214–221, May. 2020.

28. JAIME, Cabrera Sandra; MARTÍNEZ, Cristina; GARCÍA, Tarsila Ferro; BOYA, Pilar Giner; ISERN, Teresa Icart; MASLLORENS, Joan M Estrada; ORTEGA, Paz Fernández. Efficacy of *Plantago major*, chlorhexidine 0.12% and sodium bicarbonate 5% solution in the treatment of oral mucositis in cancer patients with solid tumour: A feasibility randomised triple-blind phase III clinical trial. **European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society**, v. 32, p. 40–47, Feb. 2018.

29. JAYAKRISHNAN, Ritujiith; CHANG, Kenneth; UGURLUER, Gamze; MILLER, Robert C.; SIO, Terence T. Doxepin for radiation therapy-induced mucositis pain in the treatment of oral cancers. **Oncology reviews**. v. 9, n. 1, p. 290, Dec. 2015.

30. KARBASIZADE, Setare; GHORBANI, Fatemeh; DARESTANI, Nadia Ghasemi; MANSOURI-TEHRANI, Mohammad Masih; KAZEMI, Amir Hooman. Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis. **International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology**, v. 13, n. 4, p. 110–116, Aug. 2021.

31. KIA, Seyed Javad; BASIRAT, Maryam; SAEDI, Hamid Saeidi; ARAB, Seyed Ali. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. **BMC complementary medicine and therapies**. v. 21. n. 1, p. 232, Sep. 2021.

32. LAN, Xiang-Yun; CHUNG, Tzu-Ting; HUANG, Chien-Ling; LEE, Yi-Jang; LI, Wan-Chun. Traditional Herbal Medicine mediated regulations during head and neck carcinogenesis. **Biomolecules**, v. 10, n. 9, p. 1321, Sep. 2020.

33. LIU, Shiyu; ZHAO, Qin; ZHENG, Zhuangzhuang; LIU, zijing; MENG, lingbin; DONG, Lihua; JIANG, Xin. Status of treatment and prophylaxis for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. **Frontiers in oncology**, v. 11, Mar. 2021.

34. MARTINS, allison Felipe Lopes; PEREIRA, Carlos Henrique; MORAIS, Marília Oliveira; SOUSA-NETO, Sebastião Silvério, VALADARES, Marize Campos; FREITAS, Nilceana Maya Aires; LELES, Cláudio Rodrigues. et al. Effects of a mucoadhesive phytomedicine (*Curcuma longa* L. and *Bidens pilosa* L.) on radiotherapy-induced oral mucositis and quality of life of patients undergoing head and neck cancer treatment: randomized clinical trial. **Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 31, n. 9, Aug. 2023.

35. MARUCCI, Laura; FARNETI, Alessia; RIDOLFI, Paolo Di; PINNARO, Paola; PELLINI, Raul; GIANNARELLI, Diana; VICI, Patrizia; CONTE, Mario; LANDONI, Valeria; SANGUINETI, Giuseppe. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer: Natural agents to prevent acute mucositis during chemoradiotherapy. **Head & neck**, v. 39, n. 9, p. 1761–1769, Sep 2017.

36. MIRANZADEH, Sedigheh; ADIB-HAJBAGHERY, Mohsen; SOLEYMANPOOR, Leyla; EHSANI, Majid. Effect of adding the herb *Achillea millefolium* on mouthwash on

chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients: A double-blind randomized controlled trial. **European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society**, v. 19, n. 3, p. 207–213, Jun. 2015.

37. POURDEGHATKAR, Fatemeh; MOTAGHI, Minoo; DARBANDI, B.; BAGHERSALIMI, A. Comparative Effect of Chamomile Mouthwash and Topical Mouth Rinse in Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Iranian Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. **Iranian Journal of Blood & Cancer**, v. 9, n 3, p 84-88. Sep. 2017.

38. PULITO, Cláudio; CRISTAURO, Antonio; PORTA, Caterina La; ZAPPERI, Stefano; BLANDINO, Giovanni; MORRONE, Aldo; STRANO, Sabrina. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. **Journal of experimental & clinical cancer research: CR**, v. 39, n. 1, p. 210, Oct. 2020.

39. QUEIROZ, Núbia de Cassia Almeida; JORGE, Michelle Pedroza; SOUSA, Ilza Maria de Oliveira; LIMA, Carmen Silvia Passos; MATIAS, Maria Christina de Miranda; RIO, Ana Cristina Dal; PEREIRA, Eduardo Baldon; GALASSI, Victória Hahn Kakas; CARVALHO João Ernesto; GALVAO, Tais Freire. *Arrabidaea chica* for oral mucositis in patients with head and neck cancer: a protocol of a randomised clinical trial. **BMJ aberto**, v. 8, n. 10, p. e019505, Nov. 2018.

40. RAEESSI, Mohammad Ali; RAEESSI, Neda; PANAHI, Yunes; HOMA, Gharaie; DAVOUDI, Seyyed Masoud; SAADAT, Alireza; ZARCHI, Ali Akbar Karimi; RAEESSI, Seyyed Mostafa Ahmadi; JALALIAN, Hamidreza. “Coffee plus honey” versus “topical steroid” in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 1, p. 293, Aug. 2014.

41. RAZMARA, Farnoosh; KHAYAMZADEH, Mina. An investigation into the prevalence and treatment of oral mucositis after cancer treatment. **International journal of cancer management**, v. 12, n. 11, Nov. 2019.

42. REIS, Paula Eliane Diniz; CIOL, Márcia A; MELO, Nilce Santos; FIGUEIREDO, Paulo Tadeu De Souza; LEITE, André Ferreira; MANZI, Natália de Melo. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. **Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 10, p. 4393–4398, Oct. 2016.

43. RESSEN, Omni Abd; MAHMOOD, Fatma Makee. The effect of using clove oil on oral mucositis healing among patients undergoing chemotherapy: A randomized control trial. **Journal of Genetic and Environmental Resources Conservation**, v. 11, n. 1, p. 44-52, 2023.

44. SAHEBJAMEE, Mahnaz; MANSOURIAN, Arash; HAJIMIRZAMOHAMMAD, Mohammad; ZADEH, Mohsen Taghi; BEKHADI, Reza; KAZEMIAN, Ali; MANIFAR, Soheila; ASHNAGAR, Sajjad; DOROUDGAR, Kiavash. Comparative efficacy of Aloe vera and benzydamine mouthwashes on radiation-induced oral mucositis: A triple-blind, randomised, controlled clinical trial. **Oral health & preventive dentistry**, v. 13, n. 4, p. 309–315, 2015.

45. SAHEBNASAGH, Marzieh; AKSI, Vahideh; ESLAMI, Fetemeh; LASHKARDOOST, Hossein; KASAIAN, Jamal; GOLMOHAMMADZADEH, Shiva; PARKAM, Bahareh;

NEGARANDEH, Reza; SAGHAFI, Fatemeh Saghafi; SAHEBNASAGH, Adeleh. Prevention of radiotherapy-related oral mucositis with zinc and polyherbal mouthwash: a double-blind, randomized clinical trial. **European journal of medical research**, v. 28, n. 1, Mar. 2023.

46. SHAHBAZI, Foroud; SADIGHI, Sanambar; DASHTI-KHAVIDAKI, Simin; SHAHI, Farhad; MIRZANIA, Mehrzad; ABDOLLAHI, Alireza; GHAHREMANI, Mohammad-Hossein. Effect of silymarin administration on cisplatin nephrotoxicity: Report from A pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial: Silymarin against cisplatin nephrotoxicity. **Phytotherapy research: PTR**, v. 29, n. 7, p. 1046–1053, Jul. 2015.

47. SHANKA, Abhishek; SHUBHAM, Roy; BHANDARI, Menal; RATH, Gk; BISWAS, Aalekya Sharma; KANODIA, Ravi; ADHIKARI, Narayan; SACHAN, Rashika. Current trends in management of oral mucositis in cancer treatment. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 18, n. 8, p. 2019–2026, Aug. 2017.

48. SHETTY, Sammep S.; MARUTHI, Meghana; DHARA, Vasantha; ARRUDA, José Alcides Almeida; ABREU, Lucas Guimarães; MESQUITA, Ricardo Alves; TEIXERA, Antonio Lúcio; SILVA, Tarcília Aparecida; YASH, Comerciante. Oral mucositis: Current knowledge and future directions. **Disease-a-month: DM**, v. 68, n. 5, p. 101300, May. 2022.

49. SINGH, Vibha; SINGH, Akhilesh Kumar. Oral mucositis. **Natl J Maxillofac Surg**. v. 11, n. 2, p. 159-168. Jul-Dec 2020.

50. SOARES, Artur Dos Santos; WANZELER, Ana Márcia Viana; CAVALCANTE, Gabriel Henrique Soares; BARROS, Elsa Maria da Silva; CARNEIRO, Rita De Cássia Matos; TUJI, Fabrício Mesquita. Therapeutic effects of andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) oil, compared to low power laser, on oral mucositis in children underwent chemotherapy: A clinical study. **Journal of ethnopharmacology**, v. 264, n. 113365, p. 113365, Jan. 2021.

51. SOARES, Jéssica Aline Silva; CIMBLERIS-ALKMIM, Ana; OLIVEIRA, Djenane Ramalho; MENDONÇA, Simone De Araújo Medina; RODRIGUES, Ivanildes Vasconcelos. Potencialidades da prática da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais. **Journal Of Applied Pharmaceutical Sciences**. Minas Gerais, p. 10-21, Ago. 2020.

52. SOLTANI, Gholamreza Mohammad; HEMATI, Simin; SARVIZADEH, Mostafa; KAMALINEJAD, Mahammad; TAFAZOLI, Vahid; LATIFI, Seied, Amir Hossein. Efficacy of the plantago major L. syrup on radiation induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. **Complementary therapies in medicine**, v. 51, n. 102397, p. 102397, Apr. 2020.

53. SROUSSI, Hervé Y.; EPSTEIN, Joel B.; BENSADOUN, René Jean; SAUNDERS, Débora P.; LALLA, Rajesh V.; MIGLIORATI, Cesar A.; HEAVILIN, Natalie; ZUMSTEG, Zachary S. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. **Cancer medicine**, v. 6, n. 12, p. 2918–2931, Dec. 2017.

54. TAGHADOSI, Mohsen; AKBARI, Hossein; GANJOORI, Fahimeh; FAKHARIAN, Masoud. Effects of the Mouthwash Containing Pomegranate Seed Oil on Improving Oral

Mucositis in Patients Undergoing Chemotherapy **J Adv Med Biomed Res.** v. 30, n. 142, p. 423-430, Sep. 2022.

55. VANGIPURAM, Swathi; JHA, Abhishek; BHASHYAM, Mamtha. Comparative efficacy of aloe vera mouthwash and chlorhexidine on periodontal health: A randomized controlled trial. **J Clin Exp Dent**, v. 8, p. e442–e447, Oct. 2016.

56. WILBERG, Petter; HJERMSTAD, Marianne J.; OTTERSEN, Stig; HERLOFSON, Bente Brokstad. Chemotherapy-associated oral sequelae in patients with cancers outside the head and neck region. **Journal of pain and symptom management**, v. 48, n. 6, p. 1060–1069, Dec. 2014.

57. YAYLA, Ezgi Mutluay; IZGU, Nur; OZDEMIR, Leyla; ERDEM, Sinem Aslan; KARTAL, Murat. Sage tea–thyme–peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. **Complementary therapies in medicine**, v. 27, p. 58–64, Aug. 2016.