



UNIVERSIDADE  
FERNANDO  
PESSOA

# INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

[Non-pharmacological Interventions in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Oncological Patients: A Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Constance Dorothée Marie Alexandra Liziard

Orientadores:

Professora Maria do Céu dos Santos Silva Costa

Professora Sofia do Rosário Alves Pereira

Julho 2025



# **INTERVENÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

[Non-pharmacological Interventions in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Oncological Patients: A Systematic Review]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Constance Dorothée Marie Alexandra Liziard

Orientadores:

Professora Maria do Céu dos Santos Silva Costa

Professora Sofia do Rosário Alves Pereira

Julho 2025



## AGRADECIMENTOS

Quero começar por agradecer do fundo do coração aos meus pais, pela força, pela positividade e pelo apoio incondicional que me permitiram chegar ao fim dos meus estudos. Sempre acreditaram em mim e deram-me a confiança de que precisava. Obrigada, sempre.

Às minhas irmãs, Dorothée, Eléonore e Marie-Alix, obrigada por estarem sempre ao meu lado, pelos vossos conselhos, pelo vosso carinho nos momentos mais difíceis. Sem vocês, não seria quem sou hoje.

Uma grande obrigada aos meus amigos” les gonzs”, por todos os momentos felizes partilhados à distância, cheios de amor e carinho.

Às minhas amigas destes últimos cinco anos, Elsa, Mathilde e Sabine, entre Chaves e o Porto, obrigada por todos os momentos partilhados, as gargalhadas, as noites inesquecíveis. Um brinde à Super Bock, companheira fiel dos nossos melhores anos.

Um enorme beijo à Marie-Charlotte, pela tua presença, pelos teus risos, pelos nossos ataques de riso, e por todos os anos de partilha como colegas de casa que ficarão para sempre na minha memória.

Um pensamento muito especial para Titouan, que sempre acreditou em mim, que me apoiou, me elevou, e teve uma paciência infinita. Obrigada pelo teu amor e pela tua ajuda, que foram inestimáveis.

A minha parceira de clínicas, Axelle, a minha metade nesta aventura. Que orgulho terminar este percurso ao teu lado. Passámos por tantas coisas juntas, e hoje conseguimos. Desejo-te o melhor para o futuro !

Por fim, um enorme obrigada aos meus professoras Céu Costa e Sofia Pereira, pela disponibilidade, pela atenção e pela boa disposição. Foi um verdadeiro prazer trabalhar convosco.

## RESUMO

A mucosite oral é uma das manifestações mais comuns nos pacientes oncológicos submetidos a tratamentos de radioterapia, quimioterapia, ou terapias alvo, com grande impacto na qualidade de vida. Desta forma continua a ser um desafio encontrar estratégias de prevenção e tratamento nestes doentes. Nos últimos anos, tem crescido a preocupação em diminuir os fármacos no tratamento da mucosite, na tentativa de estimular o próprio sistema imunológico, reduzindo significativamente a dor, a severidade, bem como duração desta manifestação oral, permitindo uma cicatrização mais rápida.

Esta pesquisa propõe uma revisão sistemática que permita identificar e avaliar as diferentes intervenções não farmacológicas utilizadas na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos, identificando as vantagens e desvantagens de cada uma.

Para realizar este trabalho foi feita uma pesquisa bibliográfica eletrónica e manual em três bases de dados - PubMed, BVS e EBSCO. Foram incluídos artigos em inglês, português ou francês, publicados nos últimos 10 anos. A pesquisa foi efetuada tendo em conta os seguintes termos MESH/palavras-chave, combinados da seguinte forma: *cancer patients AND radiotherapy OR chemotherapy AND oral mucositis NOT oral mucositis pharmacological treatment*. Foram incluídos artigos que avaliassem intervenções não farmacológicas para a mucosite oral em pacientes oncológicos adultos, e excluídos estudos de mucosite resultantes de situações não oncológicas, tratamentos farmacológicos de mucosite, em crianças e em animais. Foram considerados estudos de coorte, ensaios randomizados, estudos de caso controlo e relatos de caso. As revisões e meta análises não foram incluídas. A estratégia PICO foi utilizada para realizar o fluxograma PRISMA tendo em atenção os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. O risco de viés foi avaliado seguindo as orientações de “The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools for Use in JBI Systematic Reviews”. O registo foi efetuado no PROSPERO.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 12 estudos foram incluídos nesta revisão. Como estratégias de prevenção/atuação na mucosite, destacam-se a fotobiomodulação, os cuidados orais preventivos, a crioterapia, práticas como o Baduanjin, abordagens nutricionais precoces, o uso de goteiras intraorais em impressão 3D, uso de melão de amora-preta e humedificação domiciliar. A fotobiomodulação foi a intervenção mais estudada e a mais eficaz, com forte suporte em ensaios clínicos randomizados.

As evidências analisadas sugerem que diversas intervenções não farmacológicas apresentam benefícios relevantes na prevenção e/ou tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos.

As intervenções não farmacológicas representam uma via promissora, entre elas, a fotobiomodulação, como a abordagem mais bem fundamentada em termos de eficácia. No entanto, mostrou-se necessário a realização de novos estudos com maior rigor metodológico para reforçar a verificação das intervenções alternativas no contexto clínico.

**Palavras-chaves:** Pacientes oncológicos da cabeça e pescoço; mucosite oral; radioterapia; quimioterapia; prevenção; tratamento não farmacológico.



## ABSTRACT

Oral mucositis is one of the most common manifestations in cancer patients undergoing radiotherapy, chemotherapy, or targeted therapies, with a significant impact on quality of life. Therefore, finding effective strategies for its prevention and treatment remains a challenge. In recent years, there has been a growing interest in reducing the use of drugs in the treatment of mucositis, aiming to stimulate the immune system itself, significantly reducing pain, severity, and duration of this oral condition, and allowing for faster healing.

This research proposes a systematic review aimed at identifying and evaluating different non-pharmacological interventions used for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients, highlighting the advantages and disadvantages of each. For this study, an electronic and manual bibliographic search was conducted in three databases – PubMed, BVS, and EBSCO. Articles published in English, Portuguese, or French within the last 10 years were included. The search strategy used the following MESH terms/keywords combined as follows: cancer patients AND radiotherapy OR chemotherapy AND oral mucositis NOT oral mucositis pharmacological treatment. Included studies evaluated non-pharmacological interventions for oral mucositis in adult cancer patients, while studies involving non-oncological mucositis, pharmacological treatments, children, and animals were excluded. Cohort studies, randomized controlled trials, case-control studies, and case reports were considered. Reviews and meta-analyses were not included. The PICO strategy was used to construct the PRISMA flowchart, considering the previously defined inclusion and exclusion criteria. The risk of bias was assessed following the “Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tools for Use in JBI Systematic Reviews”. The protocol was registered in PROSPERO. After applying the eligibility criteria, 12 studies were included in this review. Among the prevention/intervention strategies for mucositis, the most relevant were photobiomodulation, preventive oral care, cryotherapy, practices such as Baduanjin, early nutritional approaches, use of 3D-printed intraoral mouthguards, black mulberry syrup, and home humidification. Photobiomodulation was the most effective intervention, strongly supported by randomized controlled trials.

The evidence analyzed suggests that several non-pharmacological interventions offer relevant benefits in the prevention and/or treatment of oral mucositis in cancer patients. Non-pharmacological approaches represent a promising path, with photobiomodulation standing out as the best-supported strategy in terms of efficacy. Nevertheless, further studies with greater methodological rigor are needed to strengthen the validation of alternative interventions in clinical settings.

**Keywords:** Head and neck cancer patients; oral mucositis; radiotherapy; chemotherapy; prevention; non-pharmacological treatment.



## INDICE GERAL

RESUMO.....	I
ABSTRACT .....	III
INDICE GERAL .....	V
INDICE DE FIGURAS .....	VII
ÍNDICE DE TABELAS.....	IX
LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	XI
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO .....	5
2.1. Fundamentos teóricos.....	5
2.1.1. Definição da MO .....	5
2.1.2. Manifestações clínicas da MO.....	5
2.1.3. Fisiopatologia da MO .....	6
2.1.4. Grau da MO .....	6
2.1.5. Intervenções farmacológicas .....	8
2.1.6. Intervenções não farmacológicas.....	8
2.2. Metodologia.....	11
2.2.1. Desenho do estudo.....	11
2.2.2. Estratégia de pesquisa.....	12
2.2.3. Critérios de inclusão e exclusão .....	13
2.2.4. Seleção dos artigos e extração de dados.....	13
2.2.5. Análise de qualidade.....	13
2.2.6. Extração de dados e síntese .....	14
2.3. Resultados.....	15
2.3.1. Seleção dos estudos e diagrama do fluxo .....	15

2.3.2.	Risco de viés nos estudos .....	17
2.3.3.	Resultados da extração de dados .....	21
2.3.4.	Sínteses dos principais resultados.....	21
2.4.	Discussão .....	31
3.	CONCLUSÃO.....	35
4.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37
5.	ANEXOS .....	41

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de fluxo PRISMA com a informação sobre as diferentes fases da seleção dos artigos.....	16
---	----



## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Escala da OMS para a MO.....	7
Tabela 2. Escala NCI-CTCAE para a MO.....	7
Tabela 3. Escala RTOG para a MO.....	7
Tabela 4. Estratégia PICO para definir a pergunta da pesquisa.....	11
Tabela 5. Linha de pesquisa para cada base de dados .....	12
Tabela 6. Avaliação metodológica de estudos de ensaio clínico randomizado controlado de acordo com a ferramenta de avaliação crítica do JBI (Barker et al.,2023). .....	17
Tabela 7. Avaliação metodológica de estudo de caso controlo acordo com a ferramenta de avaliação crítica do JBI (Moola et al.,2020).....	18
Tabela 8. Avaliação metodológica de estudo de coorte acordo com a ferramenta de avaliação crítica JBI (Moola et al.,2020)l.....	19
Tabela 9. Classificação dos estudos incluídos segundo o risco de viés, conforme os critérios do JBI.....	20
Tabela 10. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.....	14



## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ALB** - Albumina

**BIA** - *Bioelectrical Impedance Analysis* (Análise de Impedância Bioelétrica)

**CO** - Candidíase oral

**ECW** - *Extracellular Water* (Água Extracelular)

**EORTC** - Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro

**FBM** - Fotobiomodulação

**HB** - Hemoglobina

**IMC** - índice de massa corporal

**ICW** - *Intracellular Water* (Água Intracelular)

**MDASI** - *MD Anderson Symptom Inventory* (Inventário de Sintomas do Monroe Dunaway Anderson)

**MO** - *Oral Mucositis* (Mucosite Oral)

**OMAS** - *Oral Mucositis Assessment Scale* (Escala de Avaliação da Mucosite Oral)

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**OMWQ-HN** - *Oral Mucositis Weekly Questionnaire – Head and Neck* (Questionário Semanal de Mucosite Oral – Cabeça e Pescoço)

**OSCC** - *Oral Squamous Cell Carcinoma* (Carcinoma oral de células escamosas)

**PA** - Pressão arterial

**PG-SGA** - *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (Avaliação Subjetiva Global Gerada pelo Paciente)

**POCP** - Protocolo de Cuidados Oraís Preventivos

**QV** - Qualidade de vida

**TBW** - *Total Body Water* (Água Corporal Total)

**TLBI** - Terapia Laser de Baixa Intensidade

**TP** - Tempo de protrombina



## 1. INTRODUÇÃO

Entende-se por mucosite oral (MO) lesões inflamatórias e/ou ulcerativas na cavidade oral. É uma das complicações não hematológicas mais graves associadas a doentes oncológicos com tumores da região da cabeça e pescoço submetidos a radioterapia e/ou quimioterapia. Embora estes regimes terapêuticos possam ser eficazes no controlo tumoral, estão frequentemente associadas a efeitos colaterais significativos, como a MO (Lalla et al., 2014). No entanto, esta entidade clínica pode ser desenvolvida por imunodeficiência secundária à neoplasia (Martinez et al, 2014.)

Diversos estudos epidemiológicos mostram que 100% dos pacientes submetidos a radioterapia na região da cabeça e pescoço e 40 a 80% dos pacientes que são sujeitos a quimioterapia, desenvolvem diferentes graus de MO (Marin-Conde et al., 2019; Morais et al., 2020; Wei et al., 2024). Contudo outros fatores, nomeadamente o *status* da cavidade oral e comorbilidades do próprio doente, podem contribuir para a esta diferença, (Elting et al, 2008; Elad et al., 2020).

A mucosite oral pode apresentar-se sob diversas formas clínicas, incluindo atrofia da mucosa, eritema, erosões e ulcerações, isoladas ou combinadas (Shetty et al., 2022).

As lesões de mucosite são normalmente encontradas em áreas não queratinizadas da mucosa oral (lábios, bochecha, assoalho da boca e língua), podem causar dor intensa e por consequência, a curto/médio prazo, desnutrição e perda de peso pelas dificuldades sentidas na mastigação, deglutição e na fala (Nascimento et al., 2024).

A condição pode ser agravada por traumas locais decorrentes de dentes afiados, bruxismo, resíduos alimentares, corpos estranhos e pela ação de microrganismos oportunistas, entre os quais *Candida albicans*, (Nascimento et al., 2024; Shetty et al.,2022). Um agravamento do grau de MO pode levar a hospitalizações mais prolongadas, necessidade de analgesia opioide, e até à interrupção temporária ou definitiva do tratamento oncológico, comprometendo o prognóstico do cancro, afetando negativamente a qualidade de vida (QV) do paciente (Wei et al., 2024; Menezes et al.,2014). A disfagia associada à MO pode contribuir para a progressão das lesões orais e para o agravamento de sintomas sistémicos, como fadiga e anorexia, bem como de manifestações psicológicas. Estima-se que cerca de metade dos doentes com MO apresentem sintomas relevantes de ansiedade e depressão (Chaitanya et al, 2016).

Vários fatores podem estar associados ao risco e à severidade da MO: aplicações, doses e campos de radiação, tipo de drogas quimioterápicas usadas (5-fluorouracil, cisplatina, metotrexato), tempo de ciclo, estado nutricional, doenças concomitantes, condições orais preexistentes, e outros (Nascimento et al., 2024). A presença de múltiplas úlceras orais dolorosas durante o tratamento compromete a capacidade do indivíduo para manter uma higiene oral adequada. Nesse sentido, as orientações da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* e da *International Society for Oral Oncology* (MASCC/ISOO) recomendam uma abordagem individualizada, com a implementação de um protocolo padronizado de cuidados orais, que inclua a escovagem com escova de cerdas suaves, o uso de fio dentário e bochechos não medicamentosos com soluções salinas (Elad et al., 2020).

Os medicamentos atualmente utilizados para tratar a MO têm uma eficácia limitada, com efeitos terapêuticos muitas vezes modestos. Além disso, estão frequentemente associados a efeitos secundários como a irritação e as náuseas. Foram estudadas várias moléculas, entre as quais o sucralfato, a amifostina, a glutamina, a palifermina (fator de crescimento dos queratinócitos) e vários antioxidantes. Contudo, os resultados destas investigações continuam a ser inconsistentes, o que não permite recomendar a sua utilização na prática clínica (Pinheiro et al., 2024).

Assim, as diretrizes do MASCC/ISOO, recomendam a incorporação de intervenções não farmacológicas, em particular a fotobiomodulação (FBM), entre as quais a terapia com laser de baixa intensidade (TLBI), para sua eficácia na prevenção da MO e na redução da dor em pacientes submetidos a radioterapia da cabeça e pescoço e/ou associada a quimioterapia para recomendações de adição de terapia não farmacológica ao tratamento padrão (Elad et al., 2020).

A TLBI é uma das estratégias utilizadas no tratamento MO. Esta técnica atua no metabolismo celular, tendo como um dos principais alvos a mitocôndria. A absorção da luz por este organelo estimula a atividade da cadeia respiratória, promovendo um aumento da produção de ATP e a proliferação celular. Além disso, esta FBM modula a resposta inflamatória, favorecendo a reparação tecidual e o alívio da dor (Marin-Conde et al., 2019).

Outras estratégias não farmacológicas foram estudadas, como o uso de caixas intraorais elaboradas por impressora 3D, que evita o contato com a mucosa radioterapêutica (Tino

et al., 2024). O Baduanjin simplificada, técnica tradicional chinesa, baseada em exercícios aeróbicos de baixa a média intensidade parece também ser eficaz na diminuição da severidade da mucosite nos pacientes e na melhoria de seu estado nutricional (Zhou et al., 2024).

Apesar de terem sido publicados muitos estudos nos últimos anos sobre tratamentos não farmacológicos para a MO, nem todos utilizam os mesmos métodos. Os protocolos são muito diferentes, os parâmetros medidos variam e as análises nem sempre são comparáveis. Estes factos reforçam ainda mais a necessidade de encontrar soluções eficazes e seguras para a prevenir e tratar a MO que continua a ser um grave problema o para os doentes oncológicos submetidos a radio e quimioterapia (Nascimento et al.,2024).

Não obstante os progressos alcançados nos últimos anos, a MO continua a representar um desafio relevante no contexto da quimioterapia ou radioterapia de alta dose (Lalla et al., 2014) Por este motivo, torna-se importante efetuar uma revisão sistemática para reunir os dados existentes e avaliar melhor a eficácia das abordagens preventivas e dos tratamentos não farmacológicos.

Com a finalidade de cumprir o propósito enunciado foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de identificar e avaliar a eficácia da prevenção e dos tratamentos não farmacológicos nos pacientes oncológicos da cabeça e pescoço submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia e/ou terapia alvos.

Intervenções não farmacológicas na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos:  
Uma Revisão Sistemática

## **2. DESENVOLVIMENTO**

### **2.1. Fundamentos teóricos**

#### **2.1.1. Definição da MO**

A MO é definida como um processo inflamatório agudo e multifatorial que compromete a integridade da mucosa oral, afetando principalmente pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia para o tratamento de neoplasias (Shetty et al., 2022). Essa condição caracteriza-se por uma quebra progressiva da integridade epitelial, que se manifesta inicialmente por eritema e evolui para lesões ulcerativas dolorosas, podendo resultar em necrose, formação de pseudomembranas e sangramento. Além de comprometer significativamente a capacidade funcional do paciente, afeta também a mastigação, deglutição, fala e higiene oral (Shetty et al., 2022). Essa complicação tem implicações sistêmicas importantes, como aumento do risco de infecções oportunistas, deterioração do estado nutricional, necessidade de hospitalização e, em casos mais graves, interrupção do tratamento oncológico, impactando negativamente o prognóstico global do paciente (Rodrigues-Oliveira et al, 2021).

#### **2.1.2. Manifestações clínicas da MO**

Do ponto de vista clínico, a MO apresenta uma sintomatologia variável, que inclui desde manifestações leves, como eritema da mucosa bucal, até ulcerações profundas e extensas que comprometem severamente o bem-estar do paciente. Inicialmente, o paciente pode referir ardor e sensação de queimação, principalmente em regiões não queratinizadas da cavidade oral, como a mucosa jugal, a superfície ventral da língua, os lábios e o assoalho da boca (Chaitanya et al., 2016). Com a progressão do quadro, surgem úlceras extremamente dolorosas que dificultam ou impedem a ingestão de alimentos sólidos e líquidos, desenvolvendo-se disfagia, odinofagia, xerostomia, e uma perda de peso. Estudos mostram que cerca de metade dos pacientes com mucosite desenvolvem sintomas psicológicos relevantes, como ansiedade e depressão, o que agrava ainda mais a QV e pode interferir na adesão ao tratamento oncológico (Suhaimi et al, 2025). Essa situação conduz, com frequência, à necessidade de uso de analgésicos opioides, suporte nutricional por via alternativa (sonda ou nutrição parenteral) e, em casos extremos, à hospitalização prolongada, como reforçado por Bowen et al. (2019).

### **2.1.3. Fisiopatologia da MO**

A fisiopatologia da MO, conforme descrita detalhadamente por Shetty et al. (2022), compreende uma cascata biológica organizada em cinco fases interdependentes que vão desde o dano inicial do DNA até à reepitelização da mucosa. Na fase de iniciação, a quimioterapia e a radioterapia induzem a clivagem do DNA das células basais e promovem a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), que desencadeiam peroxidação lipídica e alterações moleculares no tecido conjuntivo. Na fase de resposta ao dano, ocorre ativação de fatores de transcrição, como o NF- $\kappa$ B e o p53, levando à expressão de genes pró-apoptóticos e à libertação de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, que comprometem a oxigenação e a viabilidade celular da mucosa (Al-Dasooqi et al., 2013). Durante a fase de amplificação do sinal, há um aumento exponencial na produção de mediadores inflamatórios, que perpetuam o dano tecidular e promovem apoptose celular. A fase de ulceração corresponde à perda da integridade epitelial, expondo o tecido conjuntivo subjacente e criando um ambiente propício à colonização microbiana, o que agrava a inflamação local e aumenta o risco de infeções sistémicas (Villa & Sonis., 2015). Por fim, a fase de reestruturação ou cicatrização ocorre com a reepitelização progressiva da mucosa, que depende da sinalização adequada por fatores de crescimento e da capacidade regenerativa do tecido, muitas vezes prejudicada em pacientes imunocomprometidos ou desnutridos (Shetty et al., 2022; Bowen et al., 2019).

### **2.1.4. Grau da MO**

A avaliação da severidade da MO é fundamental para planear o tratamento clínico desta lesão de forma a ajustando as intervenções terapêuticas e a monitorizando a resposta ao tratamento oncológico. Para isso, diferentes escalas de classificação foram desenvolvidas, baseando-se em critérios como a extensão das lesões, a dor e o comprometimento funcional. Entre as mais utilizadas na prática clínica estão a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS), a escala do *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* e os critérios do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*, elaborados pelo *National Cancer Institute (NCI)* (Cheng et al., 2020; Shetty et al., 2022,).

A escala da OMS é simples e prática, avalia tanto a aparência clínica da mucosa quanto a capacidade funcional do paciente e é avaliada em 5 graus (cf. Tabela 1).

### **Tabela 1**

*Escala da OMS para a MO*

<b>Grau</b>	<b>Critérios clínicos</b>
0	Sem alteração
1	Eritema e dor leve; alimentação normal
2	Eritema e úlceras; o paciente consegue ingerir alimentos sólidos
3	Úlceras extensas e dor intensa; somente líquidos tolerados
4	Mucosite severa; alimentação impossível (nem líquidos)

A escala NCI-CTCAE é mais detalhada e avalia a MO em 6 graus (cf. Tabela 2).

### **Tabela 2**

*Escala NCI-CTCAE para a MO*

<b>Grau</b>	<b>Critérios clínicos</b>
0	Sem alteração
1	Eritema leve ou ulceração superficial; sem dor significativa
2	Ulceração moderada com dor; o paciente ainda consegue ingerir alimentos
3	Ulceração grave com dor intensa; apenas líquidos tolerados
4	Necrose extensa ou hemorragia; alimentação impossível, pode haver hospitalização
5	Óbito relacionado à complicação da mucosite (raro, mas possível)

A escala do RTOG é frequentemente usada em protocolos de radioterapia, especialmente para cancro de cabeça e pescoço. A MO é avaliada em 5 graus (cf. Tabela 3).

### **Tabela 3**

*Escala RTOG para a MO*

<b>Grau</b>	<b>Critérios clínicos</b>
0	Mucosa normal
1	Eritema leve
2	Eritema moderado com úlceras leves, dor moderada
3	Úlceras confluentes com dor severa, interferência significativa na alimentação
4	Necrose, hemorragia, ou dor extrema; cuidados intensivos necessários

### **2.1.5. Intervenções farmacológicas**

As intervenções farmacológicas surgem como uma estratégia importante tanto na prevenção como no tratamento desta lesão. Entre os fármacos mais utilizados destacam-se os analgésicos tópicos e sistêmicos, anti-inflamatórios e agentes antimicrobianos. A escolha do tratamento farmacológico deve ser baseada no grau da mucosite, nas características clínicas do paciente e na evidência científica disponível. A abordagem deve ser multidisciplinar e sempre com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e os resultados clínicos do doente oncológico (Suhaimi et al, 2025). A benzydamina, um anti-inflamatório não esteroide com ação tópica, demonstrou ser eficaz na prevenção da mucosite em pacientes submetidos à radioterapia, especialmente em doses inferiores a 50 Gy. O uso de enxaguantes orais com morfina a 0,2% tem-se mostrado útil para o alívio da dor, enquanto doxepina tem efeito analgésico com potencial ação antidepressiva. Outro agente com forte evidência é o palifermin, um fator recombinante de crescimento de queratinócitos (KGF-1), que atua promovendo proliferação celular e reepitelização da mucosa oral (Shetty et al., 2022).

Para além destes, a morfina tópica 0,2% mostrou-se eficaz no controlo da dor (Sio et al., 2019). Antioxidantes como vitaminas A e E, bem como os miméticos de superóxido, entre os quais o GC4419, oferecem proteção celular contra o stress oxidativo, enquanto os fatores estimuladores de colónias (G-CSF, GM-CSF) favorecem a regeneração epitelial e reduzem o tempo de cicatrização (Campos et al., 2020; Shetty et al., 2022).

### **2.1.6. Intervenções não farmacológicas**

As estratégias não farmacológicas constituem um campo em expansão na prevenção e tratamento da MO, oferecendo alternativas seguras e com um custo-benefício positivo. A FBM, utilizando laser de baixa intensidade, é uma das intervenções mais bem estabelecidas, atuando na modulação da inflamação, na redução da dor e na aceleração da cicatrização tecidual (Campos et al., 2020).

A crioterapia oral, baseada na aplicação de gelo durante a infusão de determinados quimioterápicos, promove vasoconstrição local e reduz a absorção dos agentes citotóxicos, diminuindo a incidência da mucosite (Al-Rudayni et al., 2021). O uso de *stents* intraorais personalizados durante a radioterapia pode proteger a mucosa normal ao desviar o feixe de radiação, prevenindo lesões em tecidos adjacentes (Inoue et al., 2020).

A administração de probióticos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, tem demonstrado capacidade de modular a microbiota oral, reduzir a inflamação local e fortalecer a imunidade da mucosa (Xia et al., 2021). Plantas medicinais como camomila, mel, calêndula e curcuma têm sido utilizadas como colutórios orais, embora os dados clínicos sobre sua eficácia ainda sejam limitados (Münstedt et al., 2019). Por fim, protocolos de pré-habilitação oral, incluindo educação em higiene oral, cessação tabágica, aplicação tópica de flúor neutro e controle de focos infecciosos, têm-se mostrado eficazes na redução da gravidade e duração da mucosite, além de ampliar a tolerância do paciente aos regimes antineoplásico (Antunes et al., 2016; Shetty et al., 2022).

Intervenções não farmacológicas na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos:  
Uma Revisão Sistemática

## 2.2. Metodologia

### 2.2.1. Desenho do estudo

O protocolo relativo à metodologia desta revisão sistemática encontra-se registado na plataforma PROSPERO e foi de encontro às guidelines PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A lista de verificação e o diagrama de fluxo PRISMA foram utilizados para garantir um relato abrangente e transparente do processo de revisão.

A questão de pesquisa formulada para a prossecução desta revisão sistemática foi baseada na estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) e foi a seguinte: “Quais são os efeitos das intervenções não farmacológicas na prevenção e no tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos da cabeça e pescoço em comparação com nenhuma intervenção, placebo ou tratamentos-padrão?”(cf Tabela 1).

**Tabela 4** *Estratégia PICO para definir a pergunta da pesquisa.*

Parâmetro	Avaliação
P – População	Pacientes oncológicos da cabeça e pescoço adultos submetidos a tratamentos como quimioterapia, radioterapia ou terapias alvo que apresentam risco de desenvolver MO.
I – Intervenção	Intervenções não farmacológicas para a prevenção ou tratamento da MO (laser de baixa intensidade, fotobiomodulação, terapia nutritiva, intervenções comportamentais ou físicas, como massagem oral ou dispositivos de barreira).
C – Comparação	Nenhuma intervenção (controlo), tratamento padrão ou placebo, outras intervenções farmacológicas.
O – Resultado	Primário: Incidência e gravidade da MO Secundários: alívio da dor, qualidade da vida, necessidade de suspensão ou ajuste do tratamento oncológico.

### 2.2.2. Estratégia de pesquisa

A pesquisa bibliográfica para a presente revisão sistemática foi realizada em três bases de dados eletrônicas: *PubMed*, *BVS*, *EBSCO*, no período compreendido entre fevereiro 2025 e abril 2025. A pesquisa foi efetuada tendo em conta os seguintes termos MESH/palavras chave e os marcadores booleanos, combinados da seguinte forma: *cancer patients AND radiotherapy OR chemotherapy AND oral mucositis NOT oral mucositis pharmacological treatment*. Os filtros utilizados foram: o limite temporal dos últimos 10 anos (2015-2025), idioma em inglês, português e francês.

A Tabela 5 apresenta os resultados obtidos na pesquisa realizada.

**Tabela 5** Linha de pesquisa para cada base de dados

Linha de pesquisa para cada base de dados		
Bases de dados	Linha de pesquisa	Filtros
<i>PubMed</i>	<i>((((cancer patients) AND (radiotherapy)) OR (chemotherapy)) AND (oral mucositis)) NOT (oral mucositis pharmacological treatment)</i>	<i>The last 10 years, Books and Documents, Case Reports, Classical Article, Clinical Conference, Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, Observational Study, Practice Guideline, Preprint, Randomized Controlled Trial, Humans, Adult: 19+ years.</i>
<i>BVS</i>	<i>(cancer patients) AND (radiotherapy) OR (chemotherapy) AND (oral mucositis) NOT (oral mucositis pharmacological treatment)</i>	<i>("risk_factors_studies" OR "observational_studies" OR "prognostic_studies" OR "diagnostic_studies" OR "qualitative_research") AND la:("en"OR "pt") AND (year_cluster: [2015 TO 2025]) AND instance:"lilacsplus".</i>
<i>EBSCO</i>	<i>(cancer patients OR oncology patient s OR patients with cancer) AND (radiotherapy OR radiation therapy OR cancer radiotherapy) OR (chemotherapy OR chemo OR cancer treatment) AND (oral mucositis OR stomatitis) NOT oral mucositis pharmacological treatment</i>	<i>Head and neck neoplasms; English, French, Portuguese; All adult; Referências Disponíveis; Últimos 10 anos; Revistas Científicas (Analisadas pelos Pares).</i>

### **2.2.3. Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos artigos que avaliaram intervenções não farmacológicas para a MO em pacientes oncológicos de cabeça e pescoço adultos, publicados entre 1 de janeiro de 2015 e 30 de abril de 2025 em inglês, português e francês. Apenas foram considerados três estudos de coorte, sete de ensaios clínicos randomizados controlado, e dois estudos de caso controle com texto integral disponível.

Foram excluídos estudos de mucosite resultantes de situações oncológicas que não de cabeça e pescoço e não oncológicas, tratamentos farmacológicos de mucosite, e em crianças ou em animais. Revisões e meta análises não foram incluídas.

### **2.2.4. Seleção dos artigos e extração de dados**

Para auxiliar na organização deste processo, foi utilizado o software Rayyan® QCRI, desenvolvido para apoiar revisões sistemáticas e outras.

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases: a primeira consistiu na análise dos títulos e resumos, com a eliminação de publicações repetidas ou não pertinentes. Na segunda fase, procedeu-se à leitura integral dos artigos considerados relevantes, a fim de confirmar se estavam de acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos.

Após a triagem e com base na seleção de artigos realizada, foi desenvolvido o fluxograma PRISMA (PRISMA 2020) (cf Figura 1).

### **2.2.5. Análise de qualidade**

Foi realizada uma avaliação crítica da qualidade metodológica de todos os artigos incluídos, utilizando as ferramentas elaboradas pelo *Joanna Briggs Institute (JBI)* desenvolvidas por Moola et al. (2020).

Esta revisão sistemática inclui artigos de ensaios clínicos randomizados controlados, estudo retrospectivo observacional do tipo caso-controle, e estudo observacional prospectivo. Para avaliação crítica, foram aplicadas as *checklists* específicas do *JBI* correspondentes a cada tipo de estudo (*Checklist for Randomised controlled trial, Case-control study, Cohort study for use in JBI Systematic Reviews*). O objetivo desta análise permitiu avaliar o risco de viés e a confiabilidade metodológica dos estudos incluídos na síntese final. Todas as revisões sistemáticas devem incorporar um processo rigoroso de avaliação crítica das evidências incluídas. Nesta revisão, todos os artigos incluídos foram

avaliados de forma independente por três revisores. As *checklists* JBI para uso nos diferentes tipos de estudos podem ser consultadas nos anexos A, B e C.

Cada *checklist* é composta por treze parâmetros de avaliação nos estudos de ensaio clínico randomizado controlado, dez no estudo de caso controlo e onze parâmetros no estudo de coorte, com o objetivo de preencher cada um dos parâmetros com “*Yes*”, nos casos em que o artigo possua a totalidade da informação a ser avaliada; “*No*”, quando o artigo não possui quaisquer referências à informação em avaliação, “*Unclear*”, em casos nos quais a informação em avaliação está apenas mencionada de forma parcial e, por último, “*Not applicable*”, quando o parâmetro não é passível de ser aplicado ao artigo em avaliação por determinantes metodológicos.

Para garantir que as revisões sistemáticas tenham um risco mínimo de viés, estes instrumentos de avaliação são fundamentais e ajudam a identificar possíveis fontes de viés aumentando a confiança nos resultados apresentados.

Com base nessa avaliação, considera-se que um estudo tem baixo risco de viés quando mais de 75% das respostas forem “*Yes*”. Quando esse valor estiver entre 50% e 75%, o risco de estudo é classificado como moderado. Quando apresenta menos de 50% de repostas positivas, o estudo é considerado de baixa qualidade metodológica e, por isso, deve ser excluído da revisão.

#### **2.2.6. Extração de dados e síntese**

Para cada estudo incluído, extraímos as informações essenciais como os nomes dos autores, o ano de publicação, o país de origem, o tipo de estudo, o tipo de intervenção, as características da população estudada (o tipo de lesão), a presença de um grupo de controlo e os objetivos, os principais resultados obtidos e a conclusão.

Dada a diversidade metodológica dos estudos, nomeadamente no que se refere aos tipos de intervenção, métodos de avaliação e critérios de clínico, privilegiámos uma síntese descritiva narrativa, de forma a reproduzir fielmente os resultados (cf. Tabela 6).

Sempre que possível, os estudos foram agrupados de acordo com o tipo de intervenção não farmacológica, facilitando assim a comparação entre abordagens preventivas e terapêuticas. Esta estruturação visa proporcionar uma visão clara das diferentes estratégias utilizadas para melhorar a qualidade de vida dos doentes com cancro da cabeça e pescoço.

## **2.3. Resultados**

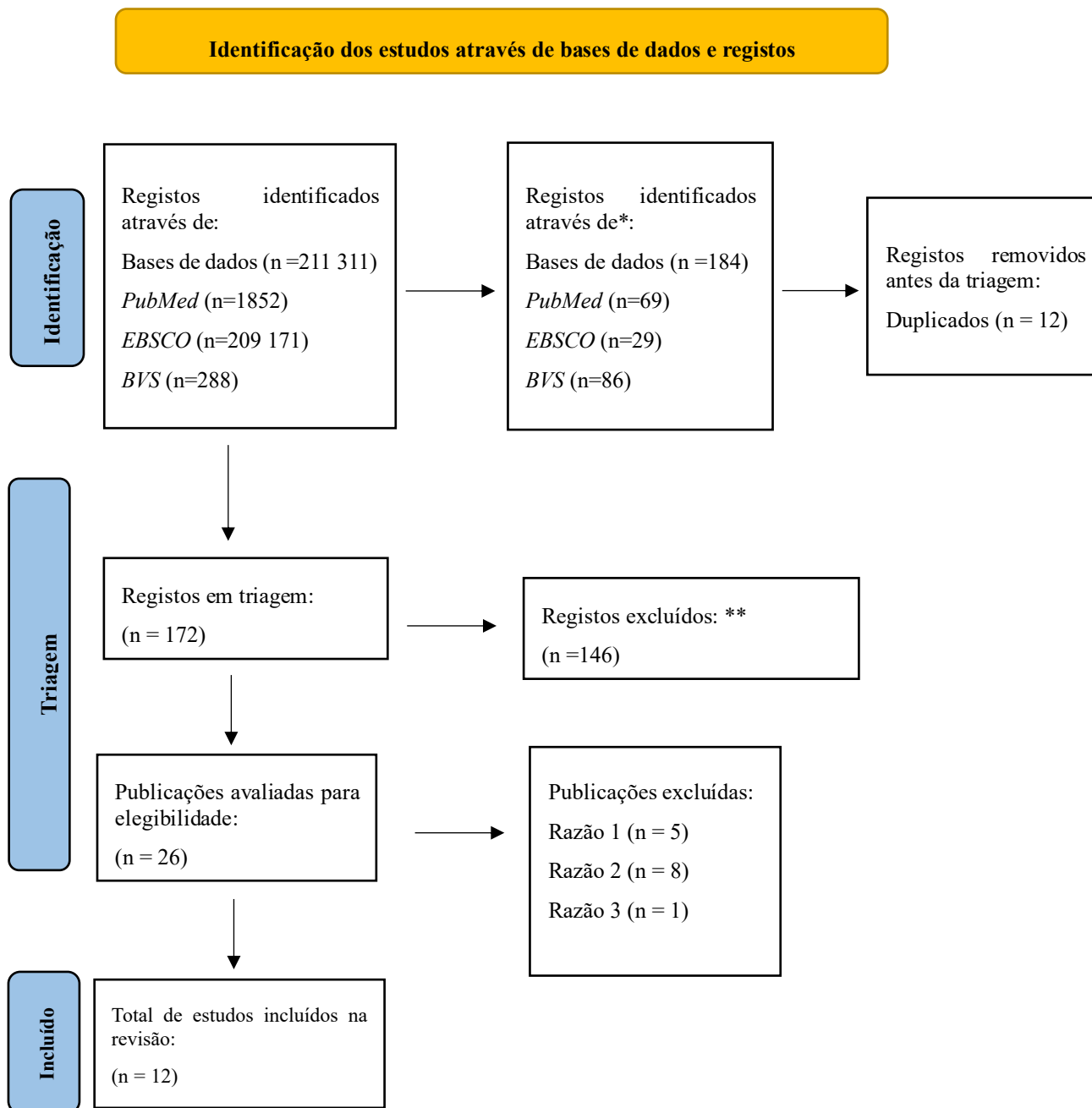
### **2.3.1. Seleção dos estudos e diagrama do fluxo**

Todas as orientações PRISMA foram cuidadosamente seguidas na seleção dos artigos como é demonstrado pelo diagrama de fluxo ilustrado na figura 1.

Inicialmente, foram identificados 211 311 registos através das três bases de dados selecionados, *PubMed* (1852 registos), *EBSCO* (209 171 registos) e *BVS* (288 registos). Após a aplicação dos filtros e critérios de elegibilidade, o número resultante foi de 184 registos - 69 na *PubMed*, 29 na *EBSCO* e 86 na *BVS*. De seguida, foram removidos 12 estudos duplicados, resultando em 172 artigos e foram excluídos 146 artigos após leitura do título e do resumo. Assim, foram selecionados 26 artigos para a leitura completa. No final, foram incluídos nesta revisão sistemática 12 artigos. As principais razões de exclusão na fase de leitura integral dos estudos incluíram uma população não específica de pacientes oncológicos com cancro da cabeça e pescoço (5 artigos), ausência de foco na MO (8 artigos) e o uso de intervenções farmacológicas (1 artigo).

**Figura 1**

Diagrama de fluxo PRISMA com a informação sobre as diferentes fases da seleção dos artigos.



\*: Pacientes oncológicos com cancro de cabeça e pescoço com MO; doentes adultos; MO com tratamento não farmacológico; 10 anos; não revisão sistemática.

\*\* : Excluído após leitura do título e do resumo.

Razão 1: População não específica de pacientes oncológicos com cancro da cabeça e pescoço.

Razão 2: O estudo não se centrou na prevenção ou no tratamento da MO.

Razão 3: A intervenção foi farmacológica e não farmacológica.

### 2.3.2. Risco de viés nos estudos

Dos sete artigos incluídos nesta revisão sistemática, sete eram estudos de ensaio clínico randomizado controlado (Antunes et al., 2016; Demir Dogan et al., 2017; Macann et al., 2017; Marin-Conde et al., 2019; Nugent et al., 2022; Wei et al., 2024; Zhou et al., 2024), dois eram estudos de caso-controle (Gonzalez- Arriagada et al., 2018; Nascimento et al., 2024) e três eram estudos de coorte (Brandão et al., 2018; Moraes et al., 2020; Tino et al., 2024).

A avaliação metodológica dos estudos de relatos de caso, como apresentada no anexo A, foi feita com base nas respostas a 13 itens (cf. Tabela 6).

**Tabela 6**

*Avaliação metodológica de estudos de ensaio clínico randomizado controlado de acordo com a ferramenta de avaliação crítica do JBI (Barker et al., 2023) – S= Sim; N= Não; N. A= Não aplicável.*

Pergunta n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	TOTAL	%
Antunes et al., (2016)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	13/13	100%
Demir Dogan et al., (2017)	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	S	S	S	10/13	77%
Macann et al., (2017)	S	N	S	N	N	S	N	S	S	S	S	S	S	9/13	69%
Marin-Conde et al., (2019)	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	N	10/13	77%
Nugent et al., (2022)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	13/13	100%
Wei et al., (2024)	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	S	S	S	10/13	77%
Zhou et al., (2024)	S	S	S	N	N	S	N	S	S	S	S	S	S	10/13	77%

Relativamente ao estudo realizado por o risco de viés é baixo pois não apresentou nenhuma resposta negativa.

No que concerne aos artigos dos autores Antunes et al. (2016), Nugent et al. (2022), Demir Dogan et al. (2017), Wei et al. (2024) e Zhou et al. (2024), o risco de viés é baixo, sendo que os dois primeiros não apresentaram resposta negativa As respostas “Não” dos outros trabalhos referem-se principalmente a ausência de identificação ou controle de fatores de

confusão para as questões 4 e 5. Para a resposta da questão 7, observou-se que os pacientes não foram incorporados de forma aleatória.

Em relação ao estudo realizado por Marin-Conde et al. (2019), o risco de viés também é baixo. As respostas 5,10 e 13 foram negativas. Para a questão 5, foi declarado que o médico responsável não fez de forma aleatória a alocação dos grupos. Na questão 10, não descreve de forma detalhada os motivos de perdas nem se estas foram distribuídas igualmente entre os grupos. E por fim para a questão 13, a amostra final foi bastante reduzido devido a perda de participantes ao longo do tratamento o que poderá afetar a validade dos resultados.

No que diz respeito ao estudo realizado por Macann et al. (2017), identificou-se um risco de viés médio. A resposta “Não” da questão 2 refere-se à ausência de descrição sobre qualquer método de ocultação da alocação dos participantes aos grupos. E para as questões 4, 5, e 7, observou-se que os pacientes não foram submetidos a qualquer forma de aleatoriedade.

A avaliação metodológica dos estudos de caso controlo, como apresentada no anexo B, é feita com base nas respostas a 10 itens (cf. Tabela 4).

### **Tabela 7**

*Avaliação metodológica de estudo de caso controlo acordo com a ferramenta de avaliação crítica do JBI (Moola et al.,2020) – S= Sim; N= Não; N. A= Não aplicável.*

Pergunta nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL	%
Gonzalez- Arriagada et al., (2018)	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	8/10	80%
Nascimento et al., (2024)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10	100%

Relativamente ao estudo de Gonzalez- Arriagada et al. (2018), os parâmetros avaliados apresentam um risco de viés baixo. A resposta à questão 2 e 7 foram negativas: os grupos foram definidos em períodos diferentes sem pareamento direto por idade e por tipo de tratamento; o estudo não apresentou estratégias específicas para lidar com potenciais fatores de confusão. A ausência de pareamento entre os grupos e a não utilização de métodos como regressão logística compromete o controlo dos fatores de confusão.

Em relação ao estudo Nascimento et al. (2024), o risco de viés é baixo, sem respostas negativas.

A avaliação metodológica dos estudos de coorte, como apresentada no anexo C, é feita com base nas respostas a 11 itens (cf. Tabela 8).

### Tabela 8

*Avaliação metodológica de estudo de coorte acordo com a ferramenta de avaliação crítica JBI (Moola et al., 2020) – S= Sim; N= Não; N. A= Não aplicável.*

Pergunta n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL	%
Brandão et al., (2018)	N	N	S	S	S	S	S	S	N	N	S	7/11	63%
Morais et al., (2020)	N	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	8/11	73%
Tino et al., (2024)	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	9/11	82%

No estudo de Brandão et al. (2018), o risco de viés é médio. As repostas 1, 2, 9 e 10 foram negativos. Não havendo um grupo controlo comparativo não foi possível avaliar se os grupos eram semelhantes no momento de inclusão (questão 1) nem se a exposição foi comparável entre grupos expostos e não expostos (questão 2). Também, não foram fornecidas informações claras sobre o acompanhamento dos participantes e não foram descritas estratégias para lidar com dados incompletos.

No estudo do Moraes et al. (2020), identificou-se um risco de viés baixo. As repostas 1, 2 e 9 foram negativas. Não há informação se todos os participantes completaram o seguimento até o final de protocolo. Também não foram descritas possíveis perdas ao longo do acompanhamento e nem os motivos para as desistências. A ausência de referência a instrumentos validados para medir os efeitos adversos limita a confiança nos resultados.

Já no estudo realizado por Tino et al. (2024), os parâmetros avaliados conduziram a um risco de viés baixo. As repostas 1 e 2 foram negativas. Todos os participantes incluídos receberam a mesma intervenção durante a fase inicial do ensaio, sem presença de grupo controlo ou comparação entre grupos distintos. Assim não foi possível avaliar a semelhança entre grupos e nem medir a exposição de forma comparativa.

Neste contexto, os artigos foram classificados com os riscos de viés (cf. Tabela 9).

### Tabela 9

*Classificação dos estudos incluídos segundo o risco de viés, conforme os critérios do JBI.*

<b>Classificação do Risco de Viés</b>	<b>Critério de Avaliação</b>	<b>Estudos</b>
<b>Baixo risco de viés</b>	> 75% de respostas positivas	Antunes et al. (2016), Demir Dogan et al. (2017), Gonzalez-Arriagada et al. (2018), Marin-Conde et al. (2019), Morais et al. (2020), Nascimento et al. (2024), Nugent et al. (2022), Tino et al. (2024), Wei et al. (2024), Zhou et al. (2024)
<b>Risco de viés médio</b>	Entre 50% e 75% de respostas	Macann et al. (2017), Brandão et al. (2018)
<b>Alto risco de viés</b>	< 50% de respostas positivas	Nenhum dos estudos incluídos foi classificado com alto risco de viés

Com base na avaliação do risco de viés, verificou-se que os doze estudos selecionados, apresentavam qualidade para serem incluídos na revisão sistemática.

### **2.3.3. Resultados da extração de dados**

Os resultados da extração de dados de cada artigo estão representados na tabela 10 por ordem cronológica de modo a permitir uma compreensão clara dos estudos selecionados. Estes serão analisados e discutidos posteriormente.

**Tabela 10**

*Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.*

Autor/ ano	Título	País	Tipo de estudo	Tipo de intervenção	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/Conclusão
<b>Antunes et. al., 2016</b>	Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation	Brasil	Ensaio clínico de fase III. prospetivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	TLBI	94 pacientes com cancro (ca) da cabeça e pescoço: nasofaringe, orofaringe e hipofaringe submetidos a QT.	Estimar a relação custo-eficácia da TLBI na prevenção da mucosite oral (MO) grau 3-4 em pacientes com ca cabeça e pescoço submetidos a QT.	<p>Incidência da MO grau 3-4 é de 6,4% no grupo laser e 40.5% no placebo grupo.</p> <p>Menor morbidade no Grupo Laser e a TLBI foi mais rentável do que o placebo até um limite de pelo menos US\$ 5000 por caso de MO evitado.</p>	<p>- A TLBI reduziu a incidência de MO e os custos associados a opioides, gastrostomia e hospitalização</p> <p>- Potencial estratégia preventiva para MO.</p> <p>- A inclusão da TLBI na lista de procedimentos reembolsáveis poderia aumentar a acessibilidade e reduzir custos.</p>

Intervenções não farmacológicas na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos: Uma Revisão Sistemática

Autor/ ano	Título	Pais	Tipo de estudo	Tipo de intervenção	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/Conclusão
<b>Demir Dogan et al., 2017</b>	Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients	Turquia	Ensaio clínico randomizado controlado (RCT)	Uso de melaço de amora-preta	80 pacientes com ca da cabeça e pescoço submetidos a RT para a mucosa orofaríngea.	Avaliar a eficácia do melaço de amora preta na prevenção da MO em pacientes com ca de cabeça e pescoço submetidos à RT.	Incidência e o grau da MO significativamente menores no grupo experimental; o risco relativo da MO é reduzido em 38%.  Sem diferença na qualidade da vida dos pacientes (só na 6ª semana no grupo experimental).	- O melaço de amora preta parece ser uma intervenção eficaz na prevenção da MO induzida por RT.  - No entanto são necessários mais estudos para confirmar estes resultados.
<b>Macann et al., 2017</b>	Humidification mitigates acute mucosal toxicity during radiotherapy when factoring volumetric parameters. Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG)	Nova Zelândia	Ensaio clínico de fase III multicêntrico.	Humidificação domiciliária: humidificador (modelo MR880 e fonte de fluxo HC211; Fisher & Paykel Healthcare)	39 pacientes com ca de cabeça e pescoço submetidos a RT $\geq 70$ Gy.	Avaliar, com um modelo de regressão ordinal, a associação entre o uso de humidificação domiciliar e o grau de MO em pacientes submetidos à RT para ca de cabeça e pescoço e avaliar o efeito da humificação na nutrição e hospitalização.	Redução significativa da MO funcional (OR 0,29; $p < 0,001$ ), e do uso de alimentação por sonda (OR 0,24; $p < 0,0001$ ) e das hospitalizações (OR: 0,09; $p = 0,013$ ).	- Recomenda-se como intervenção não farmacológica promissora durante a RT.  - Necessário mais estudos.

Intervenções não farmacológicas na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos: Uma Revisão Sistemática

Autor/ ano	Título	País	Tipo de estudo	Tipo de intervenção	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/Conclusão
<b>Gonzalez-Arriagada et al., 2018</b>	Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy	Chile	Estudo observacional retrospectivo de caso-controle	TLBI	216 pacientes com ca da cabeça e pescoço submetidos a RT	Avaliar a eficácia da TLBI no tratamento dos efeitos secundários agudos em pacientes submetidos à RT	O grupo com LTBI apresentou menor frequência de interrupção de tratamento oncológico (p=0,030); menor necessidade da sonda nasogástrica (p=0,027) e menor incidência de trismo (p=0,023), embora a presença e severidade da mucosite tenham sido semelhantes ao do grupo controle.	- O estudo conclui que a TLBI oferece benefícios para os pacientes e para o sistema médico, ao reduzir a morbidade e os custos associados aos efeitos secundários da RT.
<b>Brandão et al., 2018</b>	Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses.	Brasil	Estudo clínico retrospectivo e observacional	FBM	152 pacientes com OSCC avançado submetidos a RT.	Avaliar o resultado de pacientes com (OSCC) localmente avançado e submetidos a QT e RT tratados com FBM para a prevenção MO	FBM foi associada a um atraso no aparecimento da MO grave (graus 3/4), com taxa de sobrevida global de 46,7% e sobrevida livre de doença de 51,8%. Este tratamento não teve impacto na incidência de controle local-regional ou distante e nos resultados de sobrevivência em pacientes com OSCC em comparação com intervenções convencionais isoladas.  Todos os pacientes desenvolveram algum grau de mucosite	- Pode ser considerada como uma estratégia segura e eficaz para a prevenção da MO.  - São necessários estudos Futuro prospectivos, randomizados e controlados para validar ainda mais os resultados

Intervenções não farmacológicas na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos: Uma Revisão Sistemática

Autor/ ano	Título	Pais	Tipo de estudo	Tipo de intervenção	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/Conclusão
<b>Marin-Conde et al., 2019</b>	Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial.	Espanha	Estudo experimental, prospetivo, duplo-cego, controlado e randomizado	TLBI.	26 pacientes com OSCC /orofaríngeo submetidos a RT e QT	Avaliar a eficácia da TLBI como medida preventiva e terapêutica na MO induzida por RT e QT	A partir da 5ª semana de tratamento, 72,7% do grupo TLBI apresentaram mucosa normal (grau 0) versus 20% no grupo controle; menos infecções orais e menor tempo total com MO.	- Mostrou eficácia significativa na redução da gravidade e duração da MO sem efeitos adversos - é uma opção segura.
<b>Morais et al., 2020</b>	A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol	Brasil	Estudo observacional prospetivo	POCP e FBM	61 pacientes com ca espinocelular de cabeça e pescoço submetidos a Rt e QT (>60 Gy e 5x/ semana).	Avaliar a ocorrência e gravidade e complicações orais, interrupções de RT e QV com POCP + FBM.	Melhoria significativa nas condições orais. Após a 7ª sessão, 45,9% apresentaram MO de grau 1 ou 2 e grau 3 não foi registada.	- POCP com FBM contribuiu para menor severidade da MO, menos interrupções da RT e melhor QV dos pacientes

Autor/ ano	Título	Pais	Tipo de estudo	Tipo de intervenção	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/Conclusão
<b>Nugent et al., 2022</b>	Photobiomodulation in the management of oral mucositis for adult head and neck cancer patients receiving irradiation: the LiTEFORM RCT	Reino Unido	Ensaio de superioridade de fase III, multicêntrico, controlado por placebo e randomizado individualmente.	TLBI	87 pacientes com ca da cabeça e pescoço submetidos a RT com dose $\geq 60$ Gy ou QT.	Avaliar a eficácia clínica, viabilidade e custo da TLBI intraoral na prevenção/tratamento da MO.	O <i>score</i> médio de OMWQ-HN foi pior no grupo TLBI (33,2 vs. 27,4). A incidência de MO grave (graus III/IV) foi 10% menor no grupo TLBI. Alta necessidade de alimentação por sonda em ambos os grupos (66%). Adesão limitada ao protocolo completo de TLBI. Sem eventos adversos graves. Qualidade de vida e função de deglutição diminuíram em ambos os grupos ao longo do tratamento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A TLBI é segura, barata e pode reduzir a gravidade da MO.</li> <li>- A adesão limitada e as barreiras logísticas impedem sua implementação ampla.</li> <li>- Estudos com maior poder estatístico são necessários para confirmar eficácia clínica</li> </ul>
<b>Wei et al., 2024</b>	Effects of early nutritional intervention on oral mucositis and basic conditions in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Randomized controlled trial	China	Ensaio clínico controlado randomizado, prospetivo, de centro único	Intervenção nutricional precoce vs tardia	100 pacientes com ca da cabeça e pescoço submetidos RT.	Avaliar os efeitos da intervenção nutricional precoce sobre a MO e o estado nutricional de pacientes com ca da cabeça e pescoço.	Menor incidência de MO grau III/IV no grupo intervenção precoce (2% vs 14%). Menor perda de peso e de IMC na semana 7. PG-SGA indicou melhor nutrição no grupo intervenção precoce. Melhoria na QV (semana 4: $P < 0.001$ ; semana 7: $P = 0.008$ ). Função imune e sobrevida melhores no grupo intervenção precoce, mas sem diferença estatisticamente significativa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A intervenção nutricional precoce melhorou o estado nutricional e reduziu a MO grave e melhorou a QV.</li> </ul>

Intervenções não farmacológicas na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos: Uma Revisão Sistemática

Autor/ ano	Título	Pais	Tipo de estudo	Tipo de intervenção	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/Conclusão
<b>Zhou et al., 2024</b>	. Effect of modified Baduanjin exercise on nutritional status in patients with nasopharyngeal carcinoma: a randomized controlled trial	China	Ensaio clínico randomizados controlados	Exercício Baduanjin modificado	106 pacientes com ca nasofaríngeo sob RT e/ou QT.	Avaliar o efeito do exercício Baduanjin modificado sobre o estado nutricional de pacientes com ca nasofaríngeo durante a RT	O grupo Baduanjin apresentou menor incidência de MO grau III (26,4% vs. 56,6%) e menor dor orofaríngea. Apresentou também melhor estado nutricional (PG-SGA, Hb, ALB, TP e PA), menor perda de peso e melhoria na anorexia.	- O Baduanjin modificado é eficaz na melhoria do estado nutricional, redução da MO, e para intervenção não farmacológica.
<b>Tino et al., 2024</b>	Development and clinical implementation of a digital workflow utilizing 3D-printed oral stents for patients with head and neck cancer receiving radiotherapy	EUA	Estudo observacional prospectivo	Goteiras orais personalizadas impressas em 3D	10 pacientes com ca da cabeça e pescoço submetidos a RT e QT.	Desenvolver e implementar workflow digital para produção de goteiras orais 3D e avaliar seu impacto na MO	As goteiras foram bem toleradas. A mucosite (OMAS) e os sintomas (MDASI) aumentaram durante o tratamento, como esperado. Porém, as goteiras permitiram estabilização da MO entre a 3ª semana e o final da RT.	- Pode reduzir complicações como MO. - Necessário de fazer mais de estudos.

Intervenções não farmacológicas na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos: Uma Revisão Sistemática

Autor/ ano	Título	Pais	Tipo de estudo	Tipo de intervenção	População estudada (tipo de lesão)	Objetivos	Resultados	Discussão/Conclusão
<b>Nascimento et al., 2024</b>	Might photobiomodulation therapy interfere with the frequency of severe mucositis and oral candidiasis? A retrospective analysis in patients with head and neck carcinoma	Brasil	Estudo seccional retrospectivo	FBM com laser terapêutico	74 pacientes com ca de cabeça e pescoço submetidos a RT (com ou sem QT).	Avaliar se a localização do tumor e o uso da FBM interferem na frequência da MO e candidíase oral (CO) durante a RT e/ou QT	A FBM não reduziu a incidência geral de MO nem de candidíase, mas ajudou a diminuir os casos graves de mucosite (graus 3 e 4). A MO foi mais frequente e severa nos pacientes com ca da cavidade oral, independente do uso de FBM. A candidíase foi mais comum após a 12ª sessão de RT. Houve correlação positiva entre metástases e MO/CO na cavidade oral.	- Contribui a reduzir casos severos da MO.  - A FBM é ferramenta útil no controlo da MO em pacientes oncológicos.

NOTA: ALB- albumina; Ca- cancro; CO- Candidase oral; ; Hb- hemoglobina; MDASI Inventário de Sintomas do Monroe Dunaway Anderson); MO – Mucosite oral  
 OMAS - Escala de Avaliação da Mucosite Oral; OMWQ-HN Questionário Semanal de Mucosite Oral – Cabeça e Pescoço; OSCC- *Oral Squamous Cell Carcinoma* (Carcinoma oral de células escamosas)-PA-pressão arterial PG-SGA-Avaliação Subjetiva Global Gerada pelo Paciente; POCP Protocolo de Cuidados Oraís Preventivos-  
 QT – quimioterapia; QV- qualidade da vida; RT – radioterapia; TLBI – Terapia laser baixa intensidade; TP- Tempo de protrombina;

-

### **2.3.4. Sínteses dos principais resultados**

#### **Antunes et. al., 2016**

A pesquisa deste estudo foi realizada no Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, com 94 pacientes divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo recebeu sessões diárias de TLBI durante o tratamento, e o outro grupo recebeu um placebo. Todos os participantes foram submetidos à radioterapia combinada com cisplatina.

Os resultados mostraram que o grupo tratado com laser apresentou uma incidência significativamente menor de MO severa (apenas 6,4%, contra 40,5% no grupo placebo). Além disso, este grupo teve menos necessidade de opioides, gastrostomias e hospitalizações.

A conclusão do estudo é que a TLBI, quando aplicada preventivamente, reduz significativamente as complicações do tratamento oncológico, melhora a qualidade de vida dos pacientes e representa uma estratégia economicamente justificável para o sistema de saúde.

#### **Demir Dogan et al., 2017**

Este estudo clínico randomizado teve como objetivo avaliar a eficácia do melaço de amora-preta na prevenção da MO induzida por radioterapia em pacientes com cancro de cabeça e pescoço.

A pesquisa incluiu 80 pacientes, divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo controle, que recebeu apenas radioterapia, e um grupo experimental, que recebeu o mesmo tratamento aliado à ingestão controlada de melaço de amora-preta. O protocolo de uso da substância consistia em mantê-la na cavidade bucal por alguns minutos, três vezes ao dia, antes e após a sessão de radioterapia, e novamente seis horas mais tarde.

Os resultados revelaram que o uso do melaço reduziu de forma significativa tanto a incidência como a gravidade da mucosite. Especificamente, observou-se que a mucosite surgiu de forma mais tardia no grupo experimental e que os sintomas, como a dor na mucosa oral, foram menos intensos. A análise estatística demonstrou que o uso do melaço foi o único fator independente associado à prevenção da mucosite, com uma redução de risco estimada em 38%.

Além disso, a qualidade de vida foi mais preservada entre os participantes do grupo experimental, particularmente na sexta semana de tratamento, fase em que os sintomas costumam atingir maior intensidade.

### **Macann et al., 2017**

O presente estudo teve como finalidade avaliar o impacto do uso de humidificação domiciliar na atenuação da toxicidade mucosa aguda durante a radioterapia em pacientes com cancro de cabeça e pescoço. Baseando-se nos princípios do cuidado de feridas húmidas, a humidificação foi proposta como estratégia para manter a integridade mucosa e reduzir a inflamação exacerbada induzida pelo tratamento.

Para isso, os autores analisaram um subconjunto de 39 pacientes tratados com radioterapia de dose  $\geq 70$  Gy no Hospital da Cidade de Auckland. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente por um grupo controlo (tratamento padrão) ou por um grupo experimental que utilizava humidificadores de alto fluxo (MR880 da Fisher & Paykel Healthcare) a partir do primeiro dia de radioterapia, predominantemente durante o sono.

Os resultados demonstraram que o uso de humidificação esteve associado a uma redução significativa na gravidade da mucosite funcional, avaliada pela escala CTCAE v3.0. Os pacientes que usaram humidificador tinham 3,45 vezes menos risco de apresentar aumento no grau de mucosite em comparação ao grupo controlo. Além disso, o risco de hospitalização foi 11 vezes menor, e a necessidade de alimentação por sonda também foi significativamente reduzida entre os pacientes que utilizaram a humidificação.

As análises estatísticas consideraram parâmetros volumétricos e dosimétricos da radioterapia que incluiu o volume do alvo planeado (PTV70) e as doses equivalentes uniformes (EUD) em regiões da mucosa oral (MOIST) e estruturas de deglutição (TSV). A modelagem revelou que maiores volumes irradiados estavam correlacionados com piores desfechos clínicos, mas que a humidificação mitigava esses efeitos adversos.

Este estudo reforça a hipótese de que a humidificação contínua durante a radioterapia contribui para atenuar os sintomas relacionados à mucosite, preservar o estado nutricional e reduzir internamentos hospitalares. Assim, mesmo em presença de altos volumes irradiados, a humidificação representa uma estratégia viável com melhor custo-benefício no manuseamento de toxicidades orais em cancro da cabeça e pescoço.

### **Gonzalez- Arriagada et al., 2018**

Este estudo retrospectivo de caso-controlo incluiu 216 pacientes tratados entre 2009 e 2012, divididos em dois grupos: 108 que receberam cuidados convencionais sem o uso de laser (grupo

controle) e 108 foram submetidos à TLBI três vezes por semana durante o tratamento com radioterapia. A intensidade da mucosite, a presença de trismo, candidíase, xerostomia e outros efeitos adversos foram avaliados semanalmente, segundo os critérios padronizados da OMS.

Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa na incidência ou gravidade da mucosite entre os grupos, a introdução da terapia com laser esteve associada a benefícios clínicos importantes como menor taxa de interrupção da radioterapia (11,1% no grupo laser vs. 23,1% no grupo controle,  $p = 0,030$ ), menor necessidade de sonda nasogástrica (5,6% vs. 15,7%,  $p = 0,027$ ) e menor incidência de trismo severo (0,9% vs. 8,3%,  $p = 0,023$ ). Estes dados sugerem que o TLBI pode não prevenir a ocorrência da MO em si, mas reduzir significativamente a morbidade associada, em especial a dor e seus impactos funcionais.

Além disso, é importante destacar que o grupo que recebeu a terapia a laser incluía maior proporção de pacientes com fatores de risco para MO grave (doses de radiação superiores a 7000 cGy, doenças mais avançadas e localização oral dos tumores), o que reforça ainda mais o impacto positivo do TLBI na gestão dos sintomas.

De acordo com estes resultados, a TLBI emerge como uma estratégia complementar promissora no cuidado de suporte ao paciente oncológico. Mesmo que sua aplicação não elimine os efeitos adversos da radioterapia, ela oferece uma melhoria significativa na tolerância ao tratamento, diminui os custos indiretos e favorece a manutenção da continuidade terapêutica. Estes são fatores centrais que sustentam tanto a eficácia da abordagem clínica quanto a saúde global do paciente.

### **Brandão et al., 2018**

Este estudo retrospectivo teve como objetivo analisar a segurança e os resultados clínicos do uso profilático da TLBI em pacientes com carcinoma espinocelular avançado da cavidade oral submetidos à radioterapia.

A pesquisa incluiu 152 pacientes tratados entre 2009 e 2014 numa instituição do Brasil. Todos os participantes receberam FBM profilática durante o tratamento com radioterapia, aplicada diariamente antes de cada sessão.

Os autores tentaram perceber se o uso do FBM poderia influenciar a evolução do cancro, em especial em relação ao risco de recidiva tumoral, desenvolvimento de novos tumores primários, ou impacto na sobrevida. Após um seguimento médio de 41 meses, os resultados demonstraram

que os índices de recidiva loco-regional (29,6%), metástases à distância (6,6%) e sobrevida global (46,7%) foram comparáveis aos de séries de outros pacientes em que FBM não foi aplicada. Além disso, nenhum novo tumor foi identificado nas áreas tratadas com FBM. No entanto, como não houve grupo controle interno, os autores realizaram uma análise comparativa indireta com séries previamente publicadas de pacientes tratados sem FBM, a fim de avaliar a segurança oncológica da intervenção. Essa comparação a posteriori indica que os desfechos oncológicos dos pacientes submetidos à FBM foram semelhantes aos relatados em estudos com tratamento convencional, sugerindo que a utilização da FBM não impactou negativamente o controle tumoral ou a sobrevivência.

Esses achados sugerem que a utilização da FBM não compromete a segurança oncológica, mesmo em pacientes com doença localmente avançada, e pode ser considerada uma estratégia eficaz e segura para o manuseamento de complicações orais sem interferir negativamente nos resultados do tratamento antineoplásico.

#### **Marin-Conde et al., 2019**

O estudo clínico randomizado, duplo-cego e prospectivo conduzido por Marín-Conde et al. (2019) teve como objetivo avaliar a eficácia da FBM com TLBI na prevenção e tratamento da MO e orofaríngea causada por radioquimioterapia em pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular da cavidade oral.

A amostra final contou com 26 pacientes tratados com radioterapia associada ou não à quimioterapia, divididos em dois grupos: o grupo experimental recebeu aplicações de TLBI intraoral durante e após o tratamento oncológico, enquanto o grupo controle foi submetido à simulação do procedimento com o laser desligado. O protocolo de aplicação utilizou um laser de diodo com comprimento de onda de 940 nm, distribuído em 72 pontos da mucosa, evitando a área do tumor.

Os resultados demonstraram que a incidência e gravidade da mucosite foram significativamente menores no grupo TLBI, especialmente a partir da quinta semana de tratamento. Enquanto 72,7% dos pacientes tratados com laser apresentavam mucosa normal (grau 0), apenas 20% dos pacientes do grupo controle alcançaram essa mesma classificação. Além disso, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas quanto ao uso de medicação analgésica ou à ocorrência de efeitos adversos, confirmando a segurança e boa tolerância do TLBI.

A FBM também esteve associada a uma menor taxa de infecções orais e menor duração clínica da mucosite. O impacto positivo foi ainda mais relevante considerando que a MO é uma das principais causas de interrupção do tratamento oncológico em pacientes com cancro de cabeça e pescoço.

Os achados deste ensaio clínico reforçam o papel da FBM com TLBI como uma estratégia segura, eficaz e não invasiva para reduzir os efeitos colaterais agudos da radioquimioterapia, especialmente a MO, sem comprometer os desfechos clínicos ou oncológicos. Esses dados sustentam a incorporação da TLBI como medida preventiva padrão no tratamento de pacientes com carcinoma espinocelular da cavidade oral, contribuindo para a manutenção da qualidade de vida e da adesão ao tratamento.

### **Morais et al., 2020**

O estudo observacional prospectivo teve como finalidade avaliar a ocorrência e a gravidade de complicações orais, interrupções do protocolo radioterápico e impactos na qualidade de vida de pacientes com cancro de cabeça e pescoço submetidos a um programa preventivo de cuidados orais (POCP), associado à terapia de FBM.

A amostra foi composta por 61 pacientes tratados com radioquimioterapia, que receberam medidas preventivas sistemáticas como controlo da placa bacteriana, remoção de focos infecciosos, restaurações dentárias, terapia periodontal, fluoroterapia, remoção de próteses à noite e hidratação oral, sempre acompanhadas de aplicações diárias de PBMT com laser vermelho de baixa potência.

Os resultados mostraram que o POCP foi eficaz na melhoria das condições de saúde oral ao longo do tratamento, com redução significativa da inflamação gengival e da presença de biofilme. A MO apareceu progressivamente até a 14<sup>a</sup> sessão de radioterapia, mas poucos pacientes atingiram os graus mais severos. A interrupção do tratamento devido à MO foi observada apenas em 5% dos pacientes, e o tempo máximo de interrupção foi de 10 dias. A sobrevida global foi de 77% e a sobrevida livre de doença de 73,8%, com piores resultados associados apenas à ausência de resposta à radioterapia e não às complicações orais.

Além disso, os impactos negativos na qualidade de vida, especialmente dor, disfagia, odinofagia e xerostomia, foram discretos e permaneceram estáveis a partir da metade do protocolo. Tais achados reforçam a eficácia da combinação POCP + PBMT na redução dos efeitos colaterais

orais agudos, manutenção da qualidade de vida e continuidade terapêutica em pacientes oncológicos da de cabeça e pescoço.

### **Nugent et al., 2022**

Este estudo pretende analisar as práticas clínicas internacionais relacionadas à implementação da FBM para prevenção e tratamento da MO em pacientes submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia. A pesquisa consistiu num levantamento global, envolvendo profissionais de centros oncológicos de diferentes países que por meio de questionários estruturados que procuravam compreender o uso atual da FBM, os protocolos utilizados e as limitações que impediam sua aplicação quotidiana.

Embora haja evidências científicas robustas demonstrando a eficácia da FBM na prevenção da MO, o estudo revelou uma adoção heterogênea da técnica em diferentes regiões do mundo.

Entre os principais resultados, os autores destacam que, embora a maioria dos profissionais reconheça os benefícios da FBM, ainda existem barreiras importantes à sua implementação, como a falta de equipamentos adequados, a ausência de formação profissional específica, e a carência de diretrizes clínicas padronizadas. Além disso, a frequência e os protocolos de aplicação variam consideravelmente entre instituições, dificultando a consolidação de uma prática uniforme baseada em evidências.

### **Wei et al., 2024**

O presente ensaio clínico randomizado teve como objetivo avaliar os efeitos da intervenção nutricional precoce na ocorrência de MO induzida por radioterapia e na manutenção do estado nutricional em pacientes com cancro de cabeça e pescoço. A pesquisa envolveu 100 pacientes divididos igualmente em dois grupos: um grupo recebeu suporte nutricional enteral desde o início da radioterapia, enquanto o outro grupo iniciou a intervenção nutricional apenas quando houve restrição alimentar significativa devido à toxicidade do tratamento.

Os resultados demonstraram que os pacientes do grupo de intervenção precoce apresentaram uma menor incidência de MO grave (graus III/IV), com apenas 2% dos casos contra 14% no grupo de intervenção tardia. Além disso, a perda de peso até a sétima semana de tratamento foi significativamente menor no grupo precoce (diferença média de 1,08 kg;  $p = 0,035$ ), e a proporção de pacientes bem nutridos no final da radioterapia foi significativamente maior ( $p =$

0,002). Os indicadores de função imunológica (como células T CD3+, CD4+/CD8+ e células B CD19+) foram ligeiramente superiores no grupo precoce, mas sem significância estatística.

Embora a diferença nas taxas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão não tenha sido estatisticamente significativa, os pacientes do grupo de intervenção precoce apresentaram melhores resultados. As avaliações de qualidade de vida, medidas pela escala da EORTC (Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro), também foram significativamente mais altas no grupo precoce durante e após o tratamento.

#### **Zhou et al., 2024**

O estudo randomizado visou avaliar os efeitos do exercício Baduanjin modificado sobre o estado nutricional de pacientes com carcinoma nasofaríngeo submetidos à radioterapia.

Durante o tratamento, 106 pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo controlo, que recebeu apenas cuidados convencionais e exercícios aeróbicos leves, e um grupo experimental, que praticou o exercício Baduanjin adaptado três vezes por semana, do início ao fim da radioterapia. Esta forma tradicional de atividade física chinesa, caracterizada por movimentos suaves e coordenados com a respiração, foi ajustada para se adequar à tolerância física dos pacientes oncológicos.

Os resultados indicaram que os pacientes do grupo Baduanjin apresentaram melhor evolução no *score* PG-SGA, com menor incidência de desnutrição grave no final da radioterapia. Além disso, registrou-se uma redução significativa da MO grau III, menor intensidade de dor orofaríngea, melhores níveis de ingestão calórica e proteica, e uma queda menos acentuada no peso e no IMC quando comparados com o grupo controlo. Marcadores bioquímicos como hemoglobina, albumina e pré-albumina também se mantiveram em níveis superiores no grupo que realizou os exercícios, sugerindo efeitos fisiológicos positivos sobre a saúde metabólica e imunológica dos pacientes.

#### **Tino et al., 2024**

O estudo clínico descreveu o desenvolvimento e a implementação clínica de um fluxo digital para a fabricação de placas orais personalizadas impressas em 3D, destinadas a pacientes com cancro de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia. O objetivo principal foi avaliar a viabilidade técnica e os efeitos clínicos da utilização desses dispositivos, com foco na

ocorrência de MO induzida pela radiação (RIOM) e na experiência dos pacientes ao longo do tratamento.

Durante a fase piloto do ensaio clínico randomizado multicêntrico, 18 pacientes foram recrutados em seis centros clínicos nos Estados Unidos. Quinze deles utilizaram dispositivos orais fabricados sob medida por impressão tridimensional, a partir de um protocolo digital que incluía um *scanner* intraoral (IOS), desenho computadorizado (CAD), impressão com estereolitografia (SLA) e pós-processamento especializado. O tempo médio de produção foi de 7,5 horas por dispositivo, com um custo médio de material de 11 dólares por paciente.

Os resultados clínicos foram avaliados por meio da Escala de Avaliação de MO (OMAS) e do Inventário de Sintomas do MD Anderson (MDASI). Entre os 10 pacientes com dados completos, observou-se um aumento significativo das pontuações de mucosite e dos sintomas relatados ao longo das semanas de tratamento, com destaque para a semana 3 e o término da radioterapia. No entanto, o uso dos dispositivos orais foi considerado bem tolerado, sem eventos adversos graves atribuídos exclusivamente ao dispositivo, e sem impacto negativo na continuidade do tratamento.

Os resultados iniciais da fase *lead-in* demonstram que a adoção de um fluxo de trabalho digital com dispositivos orais impressos em 3D é factível, segura e replicável em ambientes clínicos multicêntricos. Embora o estudo ainda não tenha terminado, os dados já ajudam a comparar futuros testes e indicam que essa tecnologia pode melhorar a distribuição da radiação, reduzir danos nos tecidos saudáveis e tornar a radioterapia mais confortável para o paciente.

#### **Nascimento et al., 2024**

Este estudo retrospectivo teve como objetivo avaliar se a terapia com FBM na frequência e gravidade da MO e da candidíase oral em pacientes com cancro de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia. Considerando que a localização tumoral, particularmente na cavidade oral, pode ser um fator agravante na manifestação dessas toxicidades, os autores investigaram também a relação entre o local do tumor e a ocorrência das lesões.

Foram analisados os registros de 74 pacientes tratados em serviço público entre 2016 e 2019, divididos em grupos com e sem aplicação de FBM. O protocolo fotobiomodulador utilizou laser de baixa potência aplicado em 28 pontos da mucosa oral, com frequência de três vezes por semana durante as primeiras 24 sessões de RT, respeitando uma margem de segurança para evitar aplicação direta sobre tumores.

Os resultados mostraram que a FMB não reduziu significativamente a incidência global de MO nem de candidíase, embora tenha sido associada a uma menor frequência de mucosites graves (grau 3/4). A ocorrência de candidíase foi mais comum após a 12<sup>a</sup> sessão de RT, e observou-se uma correlação significativa entre tumores localizados na cavidade oral e maior gravidade das mucosites, independentemente do uso de laser.



## 2.4. Discussão

A MO permanece uma das complicações mais prevalentes, debilitantes e desafiadoras nos pacientes oncológicos submetidos a terapias como quimioterapia, radioterapia ou terapias-alvo. Para além da dor intensa e das ulcerações, a MO compromete a alimentação, a fala, a higiene oral, e pode inclusive levar à interrupção dos tratamentos oncológicos, com impacto direto na cura e na qualidade de vida (Antunes et al., 2016). É essencial continuar a procurar estratégias eficazes, bem toleradas e seguras para prevenir e/ou tratar esta complicação.

No presente estudo, nos 12 artigos incluídos, identificou-se vários tipos de intervenções promissoras.

Entre as abordagens, a FBM, designadamente a LTBI destacou-se como uma das intervenções mais estudadas. Trata-se de uma abordagem física que utiliza radiação luminosa em comprimentos de onda específicos (vermelho ou infravermelho) para estimular a regeneração celular, modular a inflamação e reduzir a dor (Demir Dogan et al., 2017; Tino et al., 2024). Os resultados de Antunes et al. (2016) demonstraram uma redução significativa na incidência de mucosite grave (grau III-IV), com melhoria na cicatrização e no conforto oral. Estudos mais recentes, como os de Zhou et al. (2024) e Tino et al. (2024), corroboram estes achados, sustentando o uso preventivo da FBM especialmente em tumores de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.

Apesar da eficácia comprovada, a FBM ainda enfrenta barreiras importantes à sua implementação. A ausência de padronização nos parâmetros técnicos como a potência, a dose, e tempo de aplicação dificulta a comparação entre estudos e a replicação dos resultados em diferentes instituições. Além disso, a necessidade de equipamentos específicos e de formação qualificada limita a sua adoção em contextos de baixos recursos (Wei et al., 2024).

O estudo enfatiza a necessidade urgente de uniformizar os protocolos clínicos, investir na capacitação e infraestrutura para integrar com segurança a FBM no tratamento da MO, contribuindo para a oncologia de suporte e valorizando terapias não invasivas que melhoram a qualidade de vida (Nugent et al., 2022).

A adoção precoce de cuidados orais preventivos é um fator chave para minimizar a gravidade da MO. O protocolo descrito por Morais et al. (2020), que inclui o controlo da placa bacteriana, remoção de focos infecciosos, fluoroterapia e educação do paciente, mostrou-se eficaz na redução

da incidência da mucosite. Estas estratégias, embora simples e de baixo custo, requerem envolvimento multidisciplinar e adesão contínua por parte dos pacientes, o que pode ser um desafio em contextos de sobrecarga emocional ou física.

A crioterapia oral, que utiliza o frio para induzir vasoconstrição local e limitar a absorção dos agentes quimioterápicos pela mucosa, é outra estratégia promissora. Nugent et al. (2022) demonstraram uma redução significativa na incidência de mucosite em pacientes tratados com 5-fluorouracil.

No entanto, a sua aplicabilidade é restrita a determinados protocolos, sendo pouco útil em radioterapia ou quimioterapia contínua. Ainda assim, sua simplicidade, baixo custo e boa tolerância tornam-na uma intervenção atrativa em protocolos selecionados.

Além das técnicas convencionais, alguns estudos exploraram métodos complementares, com base na medicina tradicional ou em terapias integrativas. O estudo de Nascimento et al. (2024) sobre o Baduanjin, uma prática chinesa que combina respiração, meditação e movimentos corporais suaves mostrou melhorias na qualidade de vida, no estado nutricional e a redução do stress oxidativo, o que pode ter impacto indireto na gravidade da MO.

A efetividade de intervenções não invasivas como a humidificação nasal (Macann et al., 2017) e o uso de melão de amora-preta (Demir Dogan et al., 2017) também foi explorada. Ambas as abordagens apresentaram redução na incidência de mucosite funcional ou ulcerativa, indicando o seu potencial como coadjuvantes na terapia oncológica.

Os pacientes oncológicos frequentemente enfrentam uma deterioração nutricional significativa, causada tanto pela doença, quanto pelos efeitos adversos da RT, como a MO, a anorexia, a dor orofaríngea e a perda de peso. Entre as intervenções com maior impacto na manutenção do estado geral dos pacientes, destaca-se a intervenção nutricional precoce relatada por Wei et al. (2024). Pacientes que iniciaram suporte nutricional desde o início da RT apresentaram menor perda de peso, melhor estado nutricional e menor incidência de mucosite grau III/IV. Esses achados reforçam a importância de estratégias nutricionais proativas em pacientes com cancro de cabeça e pescoço, evidenciando que a intervenção nutricional iniciada precocemente pode contribuir para reduzir a toxicidade mucosa, manter o estado nutricional e melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante a radioterapia. A adoção sistemática deste modelo de cuidado pode representar um avanço relevante na abordagem multidisciplinar desses pacientes.

Inovações tecnológicas também surgem como promissoras. O uso de goteiras intraorais personalizadas em impressão 3D, como relatado por Tino et al. (2024), proporcionou redução da severidade da mucosite após três semanas de RT, com boa tolerância e adesão clínica. Esses dispositivos são particularmente úteis para isolar regiões irradiadas, protegendo estruturas mucosas sensíveis.

A análise crítica dos estudos revela uma significativa heterogeneidade metodológica. As intervenções variam quanto ao tipo, frequência, duração, instrumentos de avaliação (OMAS, WHO, NCI-CTCAE), bem como o tipo de tumor e tratamento associado. A maioria dos estudos apresenta amostras pequenas, ausência de grupos controle ou follow-up limitado, o que compromete a validade e pertinência dos resultados (Macann et al., 2017; Marin-Conde et al., 2019). A carência de estudos custo-efetividade ou de investigações multicêntricas reforça a necessidade de mais pesquisas com desenhos metodológicos mais rigorosos.

Apesar das limitações, os dados indicam que as intervenções não farmacológicas têm um papel relevante no cuidado e suporte oncológico. A FBM já é recomendada por entidades como a MASCC/ISOO, e outras técnicas, como os cuidados orais integrados, crioterapia e terapias complementares, mostram um potencial promissor (Yarom et al., 2020). Para consolidar estas práticas, é fundamental desenvolver ensaios clínicos multicêntricos, randomizados e com protocolos padronizados que incluam critérios de avaliação objetivos, além de aspectos como custo e impacto na adesão ao tratamento.

A identificação de fatores preditivos, como alterações na hidratação tecidual associadas à inflamação, como demonstrado por Brzozowska et al. (2019), pode no futuro orientar decisões terapêuticas ou o uso precoce de intervenções não farmacológicas em populações de risco.

As intervenções não farmacológicas oferecem alternativas viáveis, seguras e, em muitos casos, eficazes para a prevenção e tratamento da MO. O seu uso mais amplo poderá melhorar a tolerância aos tratamentos oncológicos, reduzir as interrupções terapêuticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, para que estas estratégias possam ser incorporadas de forma sistemática nas práticas clínicas, é imprescindível investir em mais evidência científica de qualidade, formação de profissionais e sensibilização institucional.



### 3. CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática teve como objetivo identificar e analisar as intervenções não farmacológicas utilizadas na prevenção e/ou tratamento da MO em pacientes adultos com cancro da cabeça e do pescoço sujeitos a terapias de radioterapia e/ou quimioterapia. Através da análise de 12 estudos, foram identificadas diversas estratégias, entre as quais se destacam a FBM, os cuidados orais preventivos, a crioterapia, práticas como o Baduanjin, abordagens nutricionais precoces, inovações como o uso de goteiras intraorais em impressão 3D, uso de melão de amora-preta e humidificação domiciliar. Estas intervenções demonstraram potencial para reduzir a incidência e a gravidade da mucosite, melhorar o conforto e a qualidade da vida do paciente e, em alguns casos, diminuir a necessidade de analgesia e/ ou a interrupção do tratamento.

A heterogeneidade metodológica entre os estudos, bem como limitações relacionadas ao tamanho das amostras, à ausência de grupos controlo e à curta duração do seguimento, reforça a necessidade de mais pesquisas com desenho metodológico rigoroso. No entanto, evidências científicas demonstraram a eficácia da FBM na prevenção da MO.

Conclui-se, portanto, que as intervenções não farmacológicas, em particular a FBM, representam uma via promissora, complementar e acessíveis no tratamento da MO dos pacientes oncológicos da cabeça e pescoço.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Al-Rudayni, A.H.M., Gopinath, D., Maharajan, M.K., Veettil, S.K. & Menon, R.K., 2021. *Efficacy of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis associated with cancer chemotherapy: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*. *Current Oncology* (Toronto, Ont.), 28(4), pp.2852–2867. <https://doi.org/10.3390/curroncol28040250>
- Al-Dasooqi, N., Sonis, S.T., Bowen, J.M., Bateman, E., Blijlevens, N., Gibson, R.J., Logan, R.M., Nair, R.G., Stringer, A.M., Yazbeck, R. and Elad, S. (2013). MASCC/ISOO mucositis guidelines: impact of anti-inflammatory agents and analgesics. *Supportive Care in Cancer*, 21(11), pp.3179–3189. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1925-6>
- Antunes, H. S., Schluckebier, L. F., Herchenhorn, D., Small, I. A., Araújo, C. M., Viégas, C. M., Rampini, M. P., Ferreira, E. M., Dias, F. L., Teich, V., Teich, N., & Ferreira, C. G. (2016). Cost-effectiveness of low-level laser therapy (LLLT) in head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation. *Oral Oncology*, 52, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.10.022>
- Bowen, J., Al-Dasooqi, N., Bossi, P., Wardill, H., Van Sebille, Y. and Al-Azri, A., 2019. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. *Supportive Care in Cancer*, 27(10), pp.4023–4033. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04893-z>
- Brandão, T. B., Morais-Faria, K., Ribeiro, A. C. P., Rivera, C., Salvajoli, J. V., Lopes, M. A., Epstein, J. B., Arany, P. R., de Castro, G., Jr., Migliorati, C. A., & Santos-Silva, A. R. (2018). Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: Retrospective outcomes and safety analyses. *Supportive Care in Cancer*, 26(7), 2417–2423. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4046-z>
- Brzozowska, A., Mlak, R., Gołębiowski, P., & Małeczka-Massalska, T. (2019). Status of hydration assessed by bioelectrical impedance analysis: A valuable predictive factor for radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*, 21(5), 615–620. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1963-8>
- Campos, T.M., do Prado Tavares Silva, C.A., Sobral, A.P.T., et al., 2020. Photobiomodulation in oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis followed by a cost-effectiveness analysis. *Supportive Care in Cancer*, 28(12), pp.5649–5659. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05613-8>
- Chaitanya, N.C., Garlapati, K., Priyanka, D.R., Soma, S., Suskandla, U. & Boinepally, N.H., 2016. Assessment of anxiety and depression in oral mucositis patients undergoing cancer chemoradiotherapy: a randomized cross-sectional study. *Indian Journal of Palliative Care*, 22(4), pp.446–454 <https://doi.org/10.4103/0973-1075.191797>
- Cheng, K.K.F., Lee, V., Li, C.H., Goggins, W.B. & Thompson, D.R., 2020. *Measuring oral mucositis of patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing radiotherapy: psychometric evaluation of the Oral Mucositis Daily Questionnaire*. *European Journal of Oncology Nursing*, 44, 101706. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.101706>
- Demir Doğan, M., Can, G., & Meral, R. (2017). 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*, 23(12), 971–979. <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0425>
- Elad, S., Cheng, K. K. F., Lalla, R. V., Yarom, N., Hong, C., Logan, R. M., Bowen, J., Gibson, R., Saunders, D. P., Zadik, Y., Ariyawardana, A., Correa, M. E., Ranna, V., Bossi, P., & Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 126(19), 4423–4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>
- Elting, L.S. et al. (2008). Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(4), pp.1110–1116. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.053>
- González-Arriagada, W. A., Ramos, L. M. A., Andrade, M. A. C., & Lopes, M. A. (2018). Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 20(2), 117–122.

<https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1376097>

- Inoue, Y., Yamagata, K., Nakamura, M., Ohnishi, K., Tabuchi, K. and Bukawa, H., 2020. Are intraoral stents effective for reducing the severity of oral mucositis during radiotherapy for maxillary and nasal cavity cancer? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(7), pp.1214.e1–1214.e8. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.02.009>
- Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., McGuire, D. B., Migliorati, C., Nicolatou-Galitis, O., Peterson, D. E., Raber-Durlacher, J. E., Sonis, S. T., Elad, S., & MASCC/ISOO Mucositis Guidelines Leadership Group. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453–1461. <https://doi.org/10.1002/ncr.28592>
- Macann, A., Fauzi, F., Simpson, J., Sasso, G., Krawitz, H., Fraser-Browne, C., Manitz, J., & Raith, A. (2017). Humidification mitigates acute mucosal toxicity during radiotherapy when factoring volumetric parameters: Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) RadioHUM 07.03 substudy. *Oral Oncology*, 75, 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.10.021>
- Marín-Conde, F., Castellanos-Cosano, L., Pachón-Ibañez, J., Serrera-Figallo, M. A., Gutiérrez-Pérez, J. L., & Torres-Lagares, D. (2019). Photobiomodulation with low-level laser therapy reduces oral mucositis caused by head and neck radio-chemotherapy: prospective randomized controlled trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 48(7), 917–923. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.12.006>
- Martinez JM, Pereira D, Chacim S, Mesquita E, Sousa I, Martins Â, Azevedo T, Mariz JM. Mucositis care in acute leukemia and non-Hodgkin lymphoma patients undergoing high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2014 Sep;22(9):2563-9. doi: 10.1007/s00520-014-2199-y.
- Menezes, A. C., Rosmaninho, É., Raposo, B. S., & Alencar, M. J. dos S. (2014). Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *Revista Brasileira de Odontologia*, 71(1), 35–38. <http://dx.doi.org/10.18363/rbo.v71i1.536>
- Münstedt, K., Momm, F. and Hübner, J., 2019. Honey in the management of side effects of radiotherapy- or radio/chemotherapy-induced oral mucositis: A systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 34, pp.145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.11.016>
- Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Qureshi, R., Mattis, P., Lisy, K., & Mu, P.-F. (2020). Systematic reviews of etiology and risk. In E. Aromataris & Z. Munn (Eds.), *JBI manual for evidence synthesis*. Joanna Briggs Institute. <https://synthesismanual.jbi.global>
- Morais, M. O., Martins, A. F. L., de Jesus, A. P. G., de Sousa Neto, S. S., da Costa, A. W. F., Pereira, C. H., Oton-Leite, A. F., de Freitas, N. M. A., Leles, C. R., & Mendonça, E. F. (2020). A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. *Supportive Care in Cancer*, 28(9), 4263–4273. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05283-1>
- Nascimento, R. B., Neri, B. P., Moutinho, M. M., Fortuna, T., Martins, G. B., Carrera, M., & Lima, H. R. (2024). Might photobiomodulation therapy interfere with the frequency of severe mucositis and oral candidiasis? A retrospective analysis in patients with head and neck carcinoma. *Supportive Care in Cancer*, 32(8), 508. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08724-8>
- Nugent, M., Bryant, V., Butcher, C., Fisher, H., Gill, S., Goranova, R., Hiu, S., Lindley, L., O'Hara, J., Oluboyede, Y., Patterson, J., Rapley, T., Robinson, T., Rousseau, N., Ryan, V., Shanmugasundaram, R., Sharp, L., Smith Whelan, R., Stocken, D. D., Ternent, L., Wilson, J., & Walker, J. (2022). Photobiomodulation in the management of oral mucositis for adult head and neck cancer patients receiving irradiation: The LiTEFORM RCT. *Health Technology Assessment*, 26(46), 1–172. <https://doi.org/10.3310/UWNB3375>
- Pinheiro, M. A., da Silva, B. O., de Souza, H. A., Rago, J. T. M., da Silva de Oliveira, N. C., & da Fonseca, T. S. (2024). Prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes oncológicos: revisão literária. *Brazilian Journal of Health Review*, 7(3), 1–14. <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n3-290>

- Rodrigues-Oliveira, L., Kowalski, L.P., Santos, M., Marta, G.N., Bensadoun, R.J., Martins, M.D., Lopes, M.A., Castro, G. Jr, William, W.N. Jr, Chaves, A.L.F., Migliorati, C.A., Salloum, R.G., Rodrigues-Fernandes, C.I., Kauark-Fontes, E., Brandão, T.B., Santos-Silva, A.R. & Prado-Ribeiro, A.C. (2021) Direct costs associated with the management of mucositis: A systematic review. *Oral Oncology*, 118, 105296. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105296>
- Shetty, S.S., Maruthi, M., Dhara, V., de Arruda, J.A.A., Abreu, L.G., Mesquita, R.A., Teixeira, A.L., Silva, T.A. & Merchant, Y., 2022. *Oral mucositis: Current knowledge and future directions. Disease-a-Month*, 68, 101300 <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2021.101300>
- Suhaimi, N., Abdul Razak, N. A. H., & Ramli, R. (2025). Pain Control in Oral Mucositis According to the Severity Scale: A Narrative Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*, 14(13), 4478. <https://doi.org/10.3390/jcm14134478>.
- Sio, T.T., Le-Rademacher, J.G., Leenstra, J.L., et al., 2019. Effect of doxepin mouthwash or diphenhydramine-lidocaine-antacid mouthwash vs placebo on radiotherapy-related oral mucositis pain: the Alliance A221304 randomized clinical trial. *JAMA*, 321(15), pp.1481–1490. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3504>
- Tino, R., Roach, M. A., Fuentes, G. D., Agrawal, A., Zaid, M., Cooper, D. J., Bajaj, N., Lin, R., Xiao, L., Mayo, L. L., Wiederhold, L. R., Shah, S. J., Tate, M. K., Chronowski, G. M., Reddy, J. P., Mezera, M., Mann, J. M., Augspurger, M., Otun, A. O., Chambers, M. S., & Koay, E. J. (2024). Development and clinical implementation of a digital workflow utilizing 3D-printed oral stents for patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *Oral Oncology*, 157, 106944. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.106944>
- Villa, A. and Sonis, S.T. (2015). Mucositis: pathobiology and management. *Current Opinion in Oncology*, 27(3), pp.159–164. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000174>
- Wei, J., Chen, Y., Su, J., Zhao, Q., Wang, H., Zheng, Z., Wu, J., & Jiang, X. (2024). Effects of early nutritional intervention on oral mucositis and basic conditions in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Randomized controlled trial (ChiCTR2000031418). *Clinical Nutrition*, 43(7), 1717–1723. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.05.029>
- Zhou, S., Zhang, Y., Yang, G., Huang, X., Li, W., & Lu, J. (2024). Effect of modified Baduanjin exercise on nutritional status in patients with nasopharyngeal carcinoma: A randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 32(8), 498. <https://doi.org/10.1007/s00520-024-08646-5>



## 4. ANEXOS

### Anexo A

*Checklist para ensaio clínico randomizado controlado*

<b>Assessor:</b>	<b>Date of Appraisal:</b>	<b>Record Number:</b>
<b>Study Author:</b>	<b>Study Title:</b>	<b>Study Year:</b>

<b>Internal Validity</b>		<b>Choice - Comments/Justification</b>	<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
<b>Bias related to selection and allocation</b>						
<b>1</b>	<b>Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2</b>	<b>Was allocation to treatment groups concealed?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3</b>	<b>Were treatment groups similar at the baseline?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Bias related to administration of intervention/exposure</b>						
<b>4</b>	<b>Were participants blind to treatment assignment?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>5</b>	<b>Were those delivering the treatment blind to treatment assignment?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>6</b>	<b>Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Bias related to assessment, detection and measurement of the outcome**

<b>7</b>	<b>Were outcome assessors blind to treatment assignment?</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	<b>Outcome 1</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>8</b>	<b>Were outcomes measured in the same way for treatment groups?</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	<b>Outcome 1</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<b>9</b>	<b>Were outcomes measured in a reliable way</b>		<b>Yes</b>	<b>No</b>	<b>Unclear</b>	<b>N/A</b>
	<b>Outcome 1</b>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Bias related to participant retention**

10	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analysed?					
	Outcome 1		Yes	No	Unclear	N/A
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Statistical Conclusion Validity

11	Were participants analysed in the groups to which they were randomized?					
	Outcome 1		Yes	No	Unclear	N/A
	Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12	Was appropriate statistical analysis used?					
	Outcome 1		Yes	No	Unclear	N/A
	Result 1		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Result 2		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Result 3		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Yes	No	Unclear	N/A
<b>13</b> Was the trial design appropriate and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal:

Include:

Exclude:

Seek Further Info:

Comments:

## Anexo B

### Checklist para estudo de caso-controlo acordo

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

---

---

---



## Anexo C

### Checklist para estudo de coorte

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Author \_\_\_\_\_ Year \_\_\_\_\_ Record Number \_\_\_\_\_

	Yes	No	Unclear	Not applicable
--	-----	----	---------	----------------

- |   |                          |                          |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Were confounding factors identified?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Were strategies to deal with confounding factors stated?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Was appropriate statistical analysis used?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Overall appraisal: Include  Exclude  Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)