

UNIVERSIDADE DE UBERABA

JOICE CRISTINA SOUZA ALMEIDA

MARINA MANNA MELAZZO

**PRODUTOS NATURAIS NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL:
REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA.**

UBERABA MG

2021

JOICE CRISTINA SOUZA ALMEIDA
MARINA MANNA MELAZZO

**PRODUTOS NATURAIS NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL:
REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA.**

Trabalho apresentado à Universidade de Uberaba
como parte das exigências à conclusão da
disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, 10º
Período do Curso de Odontologia.

Orientador: João Paulo Silva Servato

UBERABA MG

2021

JOICE CRISTINA SOUZA ALMEIDA

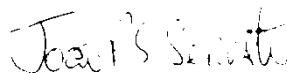
MARINA MANNA MELAZZO

**PRODUTOS NATURAIS NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL:
REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA.**

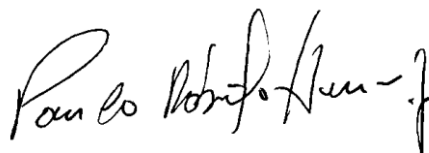
Trabalho de conclusão de curso, como parte dos requisitos necessários para a graduação em Odontologia, apresentado à Universidade de Uberaba.

Aprovado em: 03/07/2021.

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. João Paulo Silva Servato – Orientador
Universidade de Uberaba



Prof. Dr. Paulo Roberto Henrique
Universidade de Uberaba

UBERABA – MG
2021

RESUMO

A mucosite oral é uma irritação/inflamação da mucosa bucal, provocada por ação da radioterapia de cabeça e pescoço ou da quimioterapia. O risco para o desenvolvimento dessa condição, a sua gravidade e a duração dependem do tipo de tratamento realizado, idade, predisposição genética, saúde e higiene oral, função secretora salivar, alimentação, uso de tabaco e álcool. Os sintomas podem variar de um leve desconforto até uma dor intensa. As lesões da mucosite bucal podem levar à interrupção da terapia e a piora do prognóstico oncológico, o que torna evidente a responsabilidade da odontologia na equipe multidisciplinar. O tratamento da mucosite oral pode se dar a partir de protocolos convencionais, incluindo o uso de produtos naturais, disponíveis atualmente para a prevenção e o tratamento da mucosite oral. Os protocolos convencionais se dão a partir de anestésicos tópicos, opioides sistêmicos, com um bom reforço a higiene bucal, também podendo se fazer o uso de aplicações de terapias com laser e/ou crioterapia. Além destes produtos, se destacam os de origem natural, sendo estes medicamentos eficientes para minimizar essas lesões. O presente trabalho objetivou apresentar, através de uma revisão de literatura informações sobre os produtos naturais disponíveis atualmente para a prevenção e o tratamento da mucosite oral. A metodologia usada foi uma busca de artigos científicos em diversos sites de pesquisas publicados nas últimas três décadas descrevendo os produtos naturais para o tratamento da mucosite oral. Foram encontrados 49 artigos na literatura, os quais foram incluídos nesta revisão. Os principais produtos naturais encontrados como possíveis auxiliares no tratamento da mucosite oral foram o Mel e seus derivados, Camomila, Própolis, Aloe vera, entre outros. Sendo que a maioria dos resultados encontrados foram positivos, sendo assim indicados para a prevenção, tratamento e cura destas lesões. Conclui-se que o uso de medicamentos naturais, podem ser importantes recursos no controle dessa doença. Cabe aos médicos/dentistas aplicar esses produtos para uma melhora do bem-estar e recuperação precoce de seus pacientes.

PALAVRAS-CHAVES:

Quimioterapia; Radioterapia; Mucosite; Qualidade de Vida; tratamento Antineoplásico.

ABSTRACT

Oral mucositis is an irritation/inflammation of the oral mucosa, caused by the action of head and neck radiotherapy or chemotherapy. The risk for the development of this condition, its severity and duration depend on the type of treatment performed, age, genetic predisposition, oral health and hygiene, salivary secretory function, diet, use of tobacco and alcohol. Symptoms can range from mild discomfort to severe pain. Oral mucositis lesions can lead to therapy interruption and worsening of the oncological prognosis, which makes the responsibility of dentistry evident in the multidisciplinary team. The treatment of oral mucositis can be based on conventional protocols, including the use of natural products currently available for the prevention and treatment of oral mucositis. Conventional protocols are based on topical anesthetics, systemic opioids, with a good reinforcement of oral hygiene, and it is also possible to use laser and/or cryotherapy applications. In addition to these products, those of natural origin stand out, and these drugs are efficient to minimize these injuries. The present work aimed to present, through a literature review, information about the natural products currently available for the prevention and treatment of oral mucositis. The methodology used was a search for scientific articles on several research sites published in the last three decades describing natural products for the treatment of oral mucositis. Forty-nine articles were found in the literature, which were included in this review. The main natural products found as possible auxiliaries in the treatment of oral mucositis were Honey and its derivatives, Chamomile, Propolis, Aloe vera, among others. Since most of the results found were positive, being therefore indicated for the prevention, treatment and cure of these injuries. It is concluded that the use of natural medicines can be important resources in the control of this disease. It is up to doctors/dentists to apply these products to improve the well-being and early recovery of their patients.

KEYWORDS:

Chemotherapy; Radiotherapy; Mucositis; Quality of life; Antineoplastic treatment.

SUMÁRIO

Sumário

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES	4
4. METODOLOGIA.....	5
5. RESULTADOS	6
6. DISCUSSÃO	12
7. CONCLUSÃO	17
8. REFERÊNCIAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) apresenta-se como um dos maiores efeitos colaterais de tratamentos radioterápicos, quimioterápicos e imunoterápicos. Suas manifestações possuem etiologia multifatorial, sendo o seu nível de severidade relacionada ao grau de malignidade do tumor, a dosagem das drogas administradas no tratamento neoplásico e dos níveis de cuidados orais antes de depois da terapia antineoplásica (HESPANHOL et al., 2007)

A MO pode ser entendida como uma resposta tóxica inflamatória da mucosa oral, sendo sua intensidade e duração diretamente interligadas ao tempo e ao tipo de tratamento. O seu aparecimento ocorre entre 5 a 15 dias após a administração da droga e apresenta solução em cerca de 90% dos casos em 2-3 semanas após o término do tratamento. Podemos citar como fatores determinantes de seu aparecimento as seguintes características clínico-demográficas: idade do paciente, sexo, predisposição genética, saúde oral (higiene), microflora, alimentação, uso de tabaco e álcool, sendo estes dois últimos fatores que predispõe ainda mais o surgimento da doença (ALBUQUERQUE et al, 2017)

As características clínicas mais comuns da MO são as úlceras, edemas ou eritemas dolorosos que acometem a cavidade oral do paciente. Para diferenciar os graus dessa doença a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a MO em cinco graus diferentes: grau 0 - o paciente não apresenta a doença; grau 1 - apresenta úlceras indolores ou uma leve sensibilidade; grau 2 - presença de úlcera, edema ou eritema doloroso, mas não atrapalham o paciente a ingerir sólidos; grau 3 - existência de úlceras que interferem na ingestão da alimentação sólida; grau 4 - há uma sintomatologia tão intensa que requer suporte parenteral ou enteral (ALBUQUERQUE et al, 2017).

Em relação à sua sintomatologia, a MO pode variar desde um pequeno desconforto até uma dor intensa podendo até interromper o tratamento antineoplásico previamente planejado. Além disso, essa manifestação oral pode ser dividida em estágios histomorfológicos, sendo estes: (A) fase da iniciação, (B) fase da sinalização, (C) fase da amplificação, (D) fase da ulceração com inflamação e (E) fase da cicatrização (ALBUQUERQUE et al, 2017).

As fases A, B e C não apresentam nenhum sinal e sintoma. Em contrapartida, o estágio de ulceração com inflamação (D) é onde vemos sintomatologias como dor, ardência e desconforto. Nessa etapa pode-se perceber uma mucosa friável, edemaciada e eritematosa; sendo grande o risco de infecções oportunistas. Por fim, a última fase é a da cicatrização, a qual se caracteriza pela remissão dos sintomas (ALBUQUERQUE et al, 2017).

Como citado anteriormente, a progressão da MO é dividida em fases e, em cada uma delas, apresentam alterações histológicas diferentes e únicas. Na fase de iniciação há uma lesão direta sobre o material genético. É importante salientar que em células basais, por exemplo, a agressão é maior, pois são células que tem uma grande taxa de multiplicação (ALBUQUERQUE et al, 2017). Adiante, na fase da sinalização e da amplificação, há geração de subprodutos metabólicos tóxicos devido à lesão no material genético ocorrido na fase anterior. Esses subprodutos tóxicos são aptos a estimular uma alta produção de citocinas inflamatórias e apoptose celular. Em seguida, no estágio da ulceração com inflamação, a característica maior é a ausência da integridade da mucosa, o que gera as sintomatologias comumente vistas na MO. Por último, na fase de cicatrização, há proliferação, diferenciação e migração das células epiteliais fazendo com que a integridade da mucosa volte ao normal (ALBUQUERQUE et al, 2017).

O tratamento da MO é paliativo e busca amenizar e/ou eliminar os sintomas da doença, que vai desde o uso de medicamentos como analgésicos e anestésicos até o uso da medicina natural. Como exemplo da última alternativa de tratamento citada temos opções como a própolis que tem demonstrado bastante eficiência quando usado, pois, tem ação antifúngicas, anti-inflamatórias, cicatrizantes, entre outros. Outro método de tratamento é o laser de baixa intensidade o qual também tem demonstrado muito sucesso quando usado diariamente antes de cada sessão de radioterapia. A crioterapia, do mesmo modo, também pode ser um recurso terapêutico, consistindo da aplicação de gelo ou água gelada durante a administração do fármaco quimioterápico (ALBUQUERQUE et al, 2017). Já quando falamos em controle da dor, para a mucosite grau I e II, pode-se usar anestésicos tópicos como a lidocaína e a benzocaína, enquanto que para as de grau III e IV faz-se o uso de analgésicos de uso interno associado ou não com opioides (ALBUQUERQUE et al, 2017).

Para se resguardar de futuras intercorrências, antes de se iniciar a quimioterapia ou a radioterapia, é de grande importância marcar uma consulta com o cirurgião dentista. Essa ação pode ser fundamental para um melhor conforto do paciente e uma promoção da saúde efetiva (SPEZZIA, 2016). Com base nisso, o objetivo desse trabalho é apresentar uma revisão narrativa da literatura, descrevendo os principais conceitos e as opções terapêuticas derivadas de produtos naturais para a prevenção e tratamento da mucosite oral.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho objetivou, através de uma revisão de literatura sobre a MO, divulgar informações sobre os aspectos clínicos e opções terapêuticas. Listando de forma breve os tratamentos convencionais e dando ênfase aos tratamentos com produtos naturais disponíveis atualmente para a prevenção e cura da MO. Além disso, buscou-se disseminar o conhecimento necessário para diagnosticar e tratar os efeitos adversos e colaterais resultantes do tratamento antineoplásico.

3. JUSTIFICATIVA E HIPÓTESES

A MO são lesões que frequentemente podem diminuir a qualidade de vida do paciente, em virtude de interferir na dieta e assim no estado nutricional do mesmo, além de estar relacionado ao risco de infecções e uso de fármacos de alta toxicidade. Dessa maneira estudar as características desta alteração é importante para podermos compreender a severidade e o grau dessa disfunção. Por conseguinte, o entendimento do tratamento da mucosite oral é imprescindível para podermos dominar mais sobre esse assunto e selecionar qual o melhor recurso terapêutico e aplicar naqueles que o necessitam. Assim sendo, o presente trabalho busca evidenciar os impactos positivos do tratamento com produtos naturais na prevenção e controle da MO.

4. METODOLOGIA

Tratou-se de uma revisão narrativa de literatura que possuiu caráter amplo e se propôs a descrever o desenvolvimento de determinado assunto sob o ponto de vista teórico ou contextual mediante análise e interpretação da produção científica existente. Essa síntese de conhecimento a partir da descrição de temas abrangentes favoreceu a identificação de lacunas de conhecimento para subsidiar a realização de novas pesquisas. Ademais, sua operacionalização pôde se dar de forma sistematizada com rigor metodológico (HIRT, 2016).

Dessa forma, para realização deste levantamento sobre os produtos naturais para o tratamento da MO, foi realizada uma busca de artigos científicos publicado nos últimos trinta anos, sem restrições de idiomas, e indexados nos seguintes sites de pesquisa: Scientific Electronic Library (SciELO), PubMed e Google Acadêmico utilizando como palavras-chave "produtos naturais" AND "mucosite oral".

A seleção de artigos se deu a partir dos seguintes critérios: tratar-se de artigo original, ter resumo completo na base de dados e cujo objetivo de estudo seja de interesse desta revisão literária. Além disto, o critério de exclusão ocorreu da seguinte maneira: artigos os quais não apresentarem dados que possam ser coletados de forma clara e fácil.

5. RESULTADOS

Após as buscas relacionadas a tratamentos alternativos com produtos naturais, foram encontrados 49 artigos na literatura, os quais foram incluídos nessa revisão. Os seguintes produtos naturais foram descritos como possíveis auxiliares nos tratamentos da MO: mel e derivados, camomila, própolis, aloe vera, extrato de folha de oliveira, *glycyrrhiza glabra*, *achillea millefolium*, *glicerina payayor*, extratos de raiz indigowood, extrato de *zataria multiflora*, cravo da índia, melão de amoreira, extrato aquoso de glycyrrhiza, cúrcuma, pólen de tamareira, quercetina.

Dentre os todos os produtos naturais encontrados, o mais utilizado foi o mel. Foram encontrados dezoito artigos onde citavam o mel para tratamento da MO. Na Tabela 01 pode-se evidenciar os principais efeitos do mel no tratamento da mucosite oral. Os principais resultados encontrados foram diminuição da dor, atraso na evolução, diminuição no grau da mucosite e melhora do reparo. Entretanto, alguns artigos relatam que não obtiveram melhora com o uso do mel ou que o seu uso não foi bem tolerado pelos pacientes.

O segundo tratamento natural mais utilizado foi com a camomila. Observa-se na tabela 02 a descrição dos trabalhos encontrados. Dentre os seis estudos analisados, pode-se constatar resultados favoráveis como melhora acelerada da mucosite e diminuição da ocorrência da mesma. No entanto, dois trabalhos apresentaram resultados negativos ou insignificativos no uso da camomila para a melhora da MO dos pacientes envolvidos.

O terceiro tratamento natural mais utilizado foi o própolis (Tabela 03). Nos cinco artigos analisados, evidenciou-se a melhoria da saúde bucal dos pacientes com MO, sendo o própolis utilizado na prevenção e na cura desta doença. Em contrapartida, algumas destas pesquisas relatam a necessidade de estudos mais elaborados e com um número maior pacientes.

A tabela 04 apresenta os demais estudos que mencionam os demais medicamentos naturais que podem auxiliar no tratamento da mucosite. Por fim, na análise destes 20 artigos restantes, foram citados produtos como Aloe Vera, Cúrcuma e Calendula officinalis. Os benefícios relatados são prevenção, o alívio e redução da gravidade e da dor e até cura da mucosite oral. Além disso, estes produtos podem promover o bem-estar do paciente, retardando o aparecimento da mucosite e acelerando o processo de cicatrização.

Tabela 01: Trabalhos científicos encontrados na revisão sobre a utilização do mel para prevenção e tratamento da MO (parte 01 de 02).

Autor, ano	País	Número de pacientes envolvidos	Produto natural utilizado	Forma de uso	Principais resultados
BISWAL <i>et al.</i> (2003)	Austrália	60	Mel	Tópico + engolir	Redução do grau da mucosite oral.
RASHAD <i>et al.</i> (2008)	Egito	40	Mel	Tópico + engolir	Redução no grau 4 da mucosite.
MOTALLEBNEJAD <i>et al.</i> (2008)	Irã	40	Mel	Tópico + engolir	Redução significativa no grau de mucosite, mas nenhuma mudança significativa de peso foi encontrada.
KHANAL <i>et al.</i> (2010)	Nepal	40	Mel	Tópico + engolir	Redução significativa na frequência de mucosite; O risco de desenvolver mucosite intolerável foi de 0,05 e 0,75 para os grupos mel e lidocaína, respectivamente.
ABDULRHMAN <i>et al.</i> (2012)	Egito	90	Mel	Tópico + engolir	Cura rápida.
BARDY <i>et al.</i> (2012)	Reino Unido	131	Mel	Tópico + engolir	Sem melhora na mucosite, mas houve uma redução de bactérias infecções.
MAITI <i>et al.</i> , 2012.	India	55	Mel	Via oral	A aplicação de mel natural é eficaz no manejo da mucosite induzida por radiação, o que justifica mais ensaios randomizados multicêntricos para validar os achados.
BALAJI; JAYACHANDRAN (2012)	India	60	Mel natural	Tópica	O mel puro natural pode ser um agente eficaz no tratamento da mucosite oral induzida por radiação. O mel pode ser um agente simples, potente e barato, facilmente disponível, e pode ser um melhor agente terapêutico no manejo da mucosite por radiação em países em desenvolvimento como a Índia para o manejo dessa morbidade.
HAWLEY <i>et al.</i> (2013)	Canada	81	Mel de Manuka	Gel tópico	O mel de manuka não foi bem tolerado por nossos pacientes e, mesmo quando usado conforme as instruções, não teve um impacto significativo na gravidade da ADM.

Fonte: dados de pesquisa (2021).

Tabela 01: Trabalhos científicos encontrados na revisão sobre a utilização do mel para prevenção e tratamento da MO (parte 02 de 02).

Autor, ano	País	Número de pacientes envolvidos	Produto natural utilizado	Forma de uso	Principais resultados
ERDEM; GUNGORMUS (2014)	Turquia	103	Geléia Real	Tópico	O estudo demonstram que a geleia real administrada por um determinado procedimento melhorou os sinais e sintomas da mucosite oral e encurtou significativamente o tempo de cicatrização
RAEESSI <i>et al.</i> (2014)	Irã	75	Mel + café	Xarope	A mucosite oral pode ser tratada com sucesso por uma combinação de mel e café como medicina alternativa em um curto espaço de tempo. Mais investigações são necessárias neste campo.
SAMDARIYA <i>et al.</i> (2015)	India	78	Mel	Enxaguante Bucal+ Engolir	Um medicamento barato, saboroso e natural pode ser usado para diminuir a dor associada à mucosite induzida por radiação em pacientes com câncer.
JAYALEKSHMI <i>et al.</i> , 2016.	India	28	Mel	Tópica	O estudo concluiu que a aplicação de mel natural na mucosite oral foi eficaz em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam radioterapia externa.
FOGH <i>et al.</i> (2017)		163	Mel	Pastilha	O mel não foi superior ao tratamento padrão.
MISHRA; NAYAK (2017)	India	40	Mel	Congelado	Diminuição da ocorrência da mucosite oral e nenhuma diferença de gravidade.
AMANAT <i>et al.</i> (2017)	Paquistão	82	Mel	Engolir	A ingestão oral de mel durante a radioterapia é valiosa na redução da gravidade da mucosite oral.
JAOUNI <i>et al.</i> (2017)	Árabia Saudita	40	Mel	Tópica	Uma redução significativa da mucosite oral.
POUR-FARD-PACHEKENARI <i>et al.</i> (2018)	Irã	53	Mel	Enxaguante Bucal	É eficaz na prevenção e redução da gravidade da mucosite, e perda de peso e pode ser recomendado para pacientes em quimioterapia.

Fonte: dados de pesquisa (2021).

Tabela 02: Trabalhos científicos encontrados na revisão sobre a utilização do Camomila para prevenção e tratamento da MO.

Autor, ano	Pais	Número de pacientes envolvidos	Produto Natural utilizado	Forma de uso	Principais resultados
CARL; EMRICH 1991.	EUA	98	Camomila	Kamillosan Liquidum (extraído a partir da Camomila)	A resolução da mucosite é acelerada pelo enxágue de Kamillosan. A higiene bucal profilática pareceu modificar o ambiente oral favoravelmente e manter a integridade do tecido.
FIDLER P <i>et al.</i> 1996.	EUA	164	<i>Matricaria recutita</i> (camomila)	Enxaguante	Não teve diferença na frequência da mucosite.
RENANI <i>et al.</i> , 2012.	Irã	52	<i>Matricaria recutita</i> (camomila)	Enxaguante	Significante redução na frequência da mucosite.
BRAGA <i>et al.</i> , 2015.	Brasil	40	<i>Matricaria recutita</i> (camomila)	Enxaguante	Incidência reduzida, intensidade e duração da mucosite oral.
REIS <i>et al.</i> , 2016.	Brasil	38	Camomila	Crioterapia	A ocorrência de mucosite oral foi menor nos pacientes , apresentando menos dor na boca e não apresentou ulcerações.
ANDRADE <i>et al.</i> , 2020.	Brasil	35	Camomila	Ingerir - chá camomila	Os dados sugerem que o uso do chá de camomila e o rigor na higiene oral não foram suficientes para a prevenção da MO.

Fonte: dados de pesquisa (2021).

Tabela 03: Trabalhos científicos encontrados na revisão sobre a utilização do Propólis para prevenção e tratamento da MO.

Autor, ano	País	Número de pacientes envolvidos	Produto Natural utilizado	Forma de uso	Principais resultados
NORONHA 2011.	Brasil	24	Propólis	Gel tópico	Pode ser considerado um medicamento tópico potencial para prevenir a mucosite oral induzida por radiação. Porém, estudo comparativo de fase III com maior número de pacientes deve ser realizado para confirmação da eficácia do produto.
TOMAŽEVIČ <i>et al.</i> , 2013	Eslovênia	40	Propólis	Tópico	De acordo com os resultados do nosso estudo, a própolis não pode ser recomendada para o tratamento de MO grave.
AKHAVANKARBASSI <i>et al.</i> , 2016	Irã	40	Propólis	Enxaguante Bucal de Propólis	Os cuidados bucais com própolis como enxaguatório bucal para pacientes em quimioterapia é uma intervenção eficaz para a melhoria da saúde bucal.
ESLAMI <i>et al.</i> , 2016.	Irã	72	Propólis	Spray	Em muitos casos, o uso do enxaguatório bucal da própolis apresentou melhores resultados e os pacientes apresentaram maior tendência de continuar a usá-lo.
JAVADZADEH <i>et al.</i> , 2016.	Irã	20	Propólis	Enxaguante Bucal+ Engolir	Previne e cura de forma eficiente a mucosite induzida por radioterapia.

Fonte: dados de pesquisa (2021).

Tabela 04: Trabalhos científicos encontrados na revisão sobre a utilização de outros produtos naturais para prevenção e tratamento da MO (parte 01 de 02).

Autor, ano	Pais	Número de pacientes envolvidos	Produto Natural utilizado	Forma de uso	Principais resultados
CARL; EMRICH (1991)	EUA	7	Curcúmia	Enxaguante Bucal	O enxaguatório bucal com curcumina era seguro e bem tolerado.
KAUSHAL <i>et al.</i> (2001)	India	60	Extrato de placenta humana	Intramuscular	Diminuição da dor e do grau da mucosite para grau 3 e melhora na dificuldade de engolir.
SU <i>et al.</i> (2004)	EUA	58	Aloe Vera	Gel tópico	Aloe vera oral não melhorou a tolerância à radioterapia de cabeça e pescoço, diminuiu a mucosite, reduziu a dor ou de outra forma melhorou o bem-estar do paciente.
PUTWATANA <i>et al.</i> (2009)	Tailândia	60	Glicerina payayor, um produto à base de ervas preparado na Tailândia	Solução em gotas	Satisfação significativamente maior com a solução e maior peso corporal no final do estudo foram mostrados no grupo payayor. Payayor parecia ser superior à benzidamina para prevenir e aliviar a mucosite oral induzida por radiação.
YOU; HSIEH; HUANG (2009)	Taiwan	20	Extratos de raiz indigowood	Bochecho + engolir	A raiz indigowood tem capacidade antiinflamatória de reduzir o dano à mucosa causado pela radiação. No entanto, os mecanismos e caminhos exatos ainda precisam de uma análise mais aprofundada.
RAO <i>et al.</i> (2013)	India	80	Curcuma	Gargarejo	Proporcionou benefício significativo ao retardar e reduzir a gravidade da mucosite. A cúrcuma está prontamente disponível, é relativamente barata e altamente aceita, o que a torna útil no tratamento do câncer.
BABAEE <i>et al.</i> (2013)	Irã	40	Extrato de flores de Calendula officinalis	Enxaguatório Bucal	O gel de extrato de calêndula pode ser eficaz na redução da intensidade da MO induzida por radioterapia durante o tratamento e a capacidade antioxidante pode ser parcialmente responsável pelo efeito.
AHAMED (2013)	Iraque	25	Extrato de folha de oliveira (OLE)	Enxaguante bucal	Os achados preliminares indicam que o OLE é eficaz na redução dos níveis de IL-1 β e TNF- α após a quimioterapia e exerce um efeito terapêutico e previne o desenvolvimento de mucosite oral grave.
BABAEE <i>et al.</i> (2013)	Irã	40	Calendula officinalis	Enxaguante	Diminuição na intensidade.
ELKERM; TAWASHI (2014)	Egito	20	Pólen de tamareira (DPP)	Via Oral	Reduziu a incidência de dor na boca e úlceras orais que frequentemente requerem modificações na dieta pastosa / líquida. A complexa mistura de constituintes bioativos contidos no DPP pode ter protegido a mucosa oral bloqueando os radicais livres oxidativos, evitando danos ao DNA e neutralizando as reações inflamatórias. Mais estudos randomizados controlados são necessários para validar a eficácia DPP no gerenciamento mais amplo de mucosite induzida por quimioterapia e radiação.

Fonte: dados de pesquisa (2021).

Tabela 04: Trabalhos científicos encontrados na revisão sobre a utilização de outros produtos naturais para prevenção e tratamento da MO (parte 02 de 02).

Autor, ano	Pais	Número de pacientes envolvidos	Produto Natural utilizado	Forma de uso	Principais resultados
FRANCIS; WILLIAMS (2014)	India	60	Cúrcuma indiana e mel	Tópica	Refere-se que a aplicação de cúrcuma indiana e mel na mucosite oral induzida por tratamento é eficaz.
PATIL <i>et al.</i> (2015)	India	20	Curcuma	Enxaguatório Bucal	Foi considerada melhor do que enxágue bucal com clorexidina em termos de rápida cicatrização de feridas e melhor adesão do paciente no tratamento da mucosite oral induzida por radioquimioterapia. Nenhuma complicação oral ou sistêmica foi relatada.
SAHEBJAMEE <i>et al.</i> (2015)	Irã	26	Aloe Vera	Enxaguatório Bucal	O enxaguatório bucal com Aloe vera foi tão benéfico quanto o enxaguatório com benzidamina no alívio da gravidade da mucosite induzida por radiação e não apresentou efeitos colaterais. O enxaguatório bucal Aloe vera pode ser um agente alternativo no tratamento da mucosite induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
MIRANZADEH <i>et al.</i> (2015)	Irã	56	Achillea millefolium	Destilado de Achillea millefolium (gargarejo)	O destilado de millefolium curou OM muito mais do que a solução de rotina. Portanto, sugere-se que seja usado em pacientes com MO induzida por quimioterapia.
YAYLA <i>et al.</i> (2016)	Turquia	60	Chá-tomilho-hortelã-pimenta hidrosol	Enxaguante Bucal	Apresenta resultados promissores no alívio da mucosite oral, pode ser recomendado para uso clínico por ser bem tolerado e com boa relação custo-benefício.
KONG <i>et al.</i> (2016)	Coréia	14	Cravo da Índia	Enxaguante Buca	O enxaguatório bucal à base de cravo-da-índia pode ter um efeito potencialmente benéfico na minimização ou prevenção da mucosite oral induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
DOGAN;CAN; MERAL (2017)	Turquia	80	Melaço de Amoreira	Engolir	Eficaz na prevenção da mucosite induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.
NAJAFI <i>et al.</i> (2017)	Irã	37	Extrato aquoso de Glycyrrhiza	Tópico	Pode ser eficaz para diminuir a gravidade da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.
KOOSHYAR <i>et al.</i> (2017)	Irã	20	Quercetina (um flavonóide natural)	Cápsulas	A incidência de mucosite foi menor no grupo da quercetina, mas a mucosite foi mais grave no grupo de intervenção, o que pode ser devido ao pior estado de saúde bucal no grupo de intervenção.
AGHAMOHAMMADI <i>et al.</i> (2018)	Irã	63	Extrato de Zataria multiflora	Enxaguante Bucal	Diminui efetivamente a gravidade da OM e da dor na boca em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia

Fonte: dados de pesquisa (2021).

6. DISCUSSÃO

A cavidade oral é um sítio comum para o aparecimento de várias doenças, dentre elas a MO. Sendo está caracterizada pela inflamação e ulceração da mucosa oral, tornando-a edemaciada, eritematosa e friável. Esse processo resulta em dor, desconforto, disfagia e debilidade sistêmica (HESPANHOL *et al.*, 2010).

Segundo (HESPANHOL *et al.*, 2010), pacientes em tratamento antineoplásico de cabeça e pescoço, geralmente apresentam manifestações orais de mucosite em consequência da intensa imunossupressão obtida através da quimioterapia ou da radioterapia. Essas manifestações podem ser tão graves a ponto de interferir nos resultados da terapêutica médica, levando a severas complicações, o que aumenta o tempo de internação hospitalar e, por consequência, eleva os custos do tratamento.

Segundo ALBUQUERQUE *et al.*, 2017, a Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a MO em cinco graus distintos, sendo:

- grau 0 - indica ausência da doença;
- grau I - presença de úlcera indolor, eritema ou sensibilidade leve;
- grau II - presença de eritema doloroso, edema ou úlceras que não interferem na habilidade do paciente em alimentar-se;
- grau III – existência de úlceras que interferem na capacidade do paciente em ingerir alimentos sólidos;
- grau IV - sintomas tão severos que o paciente requer suporte enteral ou parenteral.

Nos tratamentos de quimioterapia, as lesões orais ocorrem principalmente nas mucosas não queratinizadas localizadas no ventre de língua, assoalho da boca, palato mole e mucosa jugal. Já nos tratamentos radioterápicos, as lesões acometem igualmente a mucosa queratinizada e a mucosa não queratinizada (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017). O cirurgião dentista tem um importante papel na prevenção e no tratamento da MO e deve ter o conhecimento necessário sobre as complicações orais provenientes da terapia antineoplásica, sendo capaz de prevenir, diagnosticar e tratar seus efeitos adversos e colaterais (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017).

A participação do cirurgião dentista se inicia antes do tratamento antineoplásico de forma profilática para que o paciente passe por uma avaliação, analisando e tratando possíveis cáries, doenças periodontais, problemas endodônticos e focos de infecção (ALBUQUERQUE

et al., 2017). Além da adequação do meio bucal, é importante que o paciente receba orientações sobre higienização e sobre a importância da exclusão de hábitos como etilismo, tabagismo, consumo de alimentos e bebidas ácidas. Todas essas ações podem ser importantes para que a doença se instale de uma forma mais branda (VIEIRA, LOPES 2006).

Os medicamentos recomendados dependerão do grau de severidade da Mucosite oral. A Organização Mundial de Saúde (OMS) indica os seguintes medicamentos convencionais: anestesia tópica, analgésicos, analgésicos opioides, laser de baixa intensidade e crioterapia. O anestésico tópico minimiza a dor temporariamente. Em casos de MO grau I e II, os agentes mais utilizados são a lidocaína e a benzocaína. A utilização de analgésicos é muito frequente e sua associação com opioides seguirá conforme o grau de severidade da doença. Um exemplo de analgésico opioide é o cloridrato de tramadol que age inibindo a recaptção da serotonina e dopamina, sendo utilizado para graus III e IV da MO (VIEIRA, LOPES 2006).

O laser de baixa intensidade tem demonstrado grandes efeitos, podendo acelerar o processo de cicatrização de lesões de origem inflamatória aguda, resultando em uma reparação tecidual mais eficiente. A crioterapia é descrita como a aplicação de gelo na cavidade oral ou a realização de bochechos com água gelada durante a administração do tratamento antineoplásico, tendo em vista que esse tratamento tem função, principalmente, profilática (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017).

Quando o tratamento convencional não corresponde da maneira esperada, uma alternativa eficaz é a utilização da medicina natural que aparece como fonte promissora de substâncias, inclusive em decorrência da possibilidade de ação antimicrobiana (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017). Segundo ALBUQUERQUE *et al.* 2017, os medicamentos naturais mais utilizados são o própolis, Aloe vera e Camomila. De maneira levemente semelhante, essa revisão encontrou que os produtos naturais mais utilizados foram mel, camomila, própolis e aloe e vera.

A substância que vem se mostrando um dos melhores medicamentos naturais a fim de ajudar na MO é o mel. Alguns estudos notaram uma alta redução da frequência e grau da severidade da mucosite oral em pacientes que fizeram uso do mel de forma tópica e por via oral, sua eficácia na prevenção do aparecimento destas lesões foram também observados (BISWAL *et al.*, 2003; MOTALLEBNEJAD *et al.*, 2008; RASHAD *et al.*, 2008; KHANAL *et al.*, 2010; ABDULRHMAN *et al.*, 2012; BALAJI e JAYACHANDRAN 2012; MAITI *et al.*, 2012; SAMDARIYA *et al.*, 2015; JAYALEKSHMI *et al.*, 2016; JAOUNI *et al.*, 2017;

AMANAT *et al.*, 2017; MISHRA e NAYAK *et al.*, 2017; POUR-FARD- PACHEKENARI *et al.*, 2018). De acordo com o estudo de ERDEM e GÜNGÖRMÜŞ (2014) é possível analisar que a geleia real (mel), tirada a partir das abelhas operárias, mostrou grandes melhoras no tratamento da mucosite. Este trabalho é reforçado por RAEESSI *et al.*, (2014) que utilizaram o mel junto ao café em forma de xarope e encontraram os mesmos resultados.

Nos trabalhos realizados por BARDY *et al.*, (2012) e HAWLEY, *et al.*, (2013) foi relatado que o mel não foi bem tolerado e mesmo quando bem usado, seguindo todas as instruções, não apresentou nenhum impacto significativo na gravidade da doença, embora houvesse uma redução de bactérias que poderiam causar infecções. Grande número de artigos mostra os efeitos benéficos no tratamento da MO e mesmo os trabalhos que não apresentam resposta contra a doença é visto como benéfico para redução de bactérias.

A Camomila é uma planta que apresenta diversas funções e propriedades como: antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatória, antiespasmódica, ansiolítica e sedativa, sendo principalmente administrada por infusão e bochechos (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017). A utilização da Camomila a fim de ajudar no tratamento da MO tem se mostrado efetiva em alguns estudos (CARL, EMRICH 1991; REIS *et al.*, 2016). Ao se analisar os 136 pacientes tratados com extratos de camomila proveniente dos estudos de CARL, EMRICH (1991) e de REIS *et al.*, (2016), podemos notar os seguintes resultados: ausência de ulcerações, diminuição da dor, do grau de severidade, e da velocidade de progressão, bem como melhora no reparo tecidual. CARL, EMRICH (1991) utilizaram a Camomila como enxaguante bucal, o que resultou também numa melhora da higiene bucal. Já REIS *et al.*, (2016) usaram a camomila na crioterapia. Sabe-se que a crioterapia por si só já vem mostrando ótimos resultados de forma profilática e, junto aos benefícios da Camomila, fez com que o protocolo se consolidasse ainda mais. Os autores RENANI *et al.*, (2012) e BRAGA *et al.*, (2015) notaram que há a diminuição da duração, frequência, incidência e intensidade da MO quando utilizada a Camomila como enxaguante bucal.

Entretanto, nos estudos de FIDLER *et al.* (1996) e ANDRADE *et al.*, (2020), é relatado que a ingestão da Camomila como chá e enxaguante bucal não apresentou nenhum dado na frequência da mucosite oral e nem mesmo na prevenção. A maioria dos trabalhos consultados apresentam efetividade com a camomila, podendo a mesmo ser utilizada tanto na higienização oral e também na prevenção e tratamento da MO.

O própolis é uma substância natural alternativa e se trata de uma resina complexa, não tóxica, coletada por abelhas de brotos de árvores, flores e exsudato de plantas, possuindo diversas propriedades benéficas como antibacteriana, antifúngica, antivirais, anti-inflamatória e cicatrizante. Tal produto também vem sendo um aliado no tratamento da MO (ALBUQUERQUE *et al.*, 2017). Em determinados trabalhos, o Própolis foi aplicado em forma de enxaguante bucal e tópica. Podendo assim, conferir melhoria na saúde bucal, prevenindo e até mesmo curando rapidamente paciente com mucosite oral (NORONHA 2011; AKHAVANKARBASSI *et al.*, 2016; ESLAMI *et al.*, 2016; JAVADZADEH *et al.*, 2016). O único trabalho de TOMAŽEVIČ *et al.*, 2013, conclui-se que o própolis não deve ser recomendado para o tratamento em geral, apenas em casos de MO grave. Os trabalhos trazem a conhecimento do efeito do própolis na prevenção da MO, e também auxiliando na cura e até mesmo em uma melhor qualidade da saúde bucal.

O Aloe Vera possui inúmeras vitaminas e minerais, enzimas, aminoácidos, açúcares naturais e agentes com atividades anti-inflamatória e antimicrobiana, apresentando-se no mercado farmacêutico nas formas de gel e pomada. Os pesquisadores SU *et al.*, (2004) e SAHEBJAMEE *et al.*, (2015) utilizaram o *Aloe vera* como enxaguante bucal e constataram resultados benéficos para a patologia como diminuição da dor e também uma melhora do bem estar dos pacientes. Desta forma, sendo um importante medicamento natural na prevenção/tratamento da MO.

Já os pesquisadores YOU HSIEH e HUANG (2009), PUTWATANA *et al.*, (2009), BABAEE *et al.*, (2013), ELKERM e TAWASHI (2014), MIRANZADEH *et al.*, (2015), NAJAFI *et al.*, (2017), KOOSHYAR (2017) e AGHAMOHAMMADI *et al.*, (2018) utilizaram produtos naturais não encontrados no Brasil, e obtiveram respostas positivas em seus trabalhos. Os produtos relatados nestes trabalhos são: *Achillea millefolium*, *Zataria multiflora*, ervas preparadas na Tailândia, Extratos de raiz indigowood, Extrato de flores de *Calendula officinalis*, Extrato aquoso de *Glycyrrhiza*, Extrato de *Zataria multiflora*, Polen de Tamareira e *Quercetina*, *Glycyrrhiza glabra*.

De forma similar, os trabalhos desenvolvidos por CARL E EMRICH *et al.*, (1991); RAO *et al.*, (2013) e FRANCIS; WILLIAMS (2014) e PATIL (2015) comprovaram também que a aplicação de cúrcuma indiana junto a outras substâncias é eficaz. No, entanto os pesquisadores KAUSHAL *et al.*, (2001) utilizaram extrato de placenta humana, injetável intramuscular e obtiveram bons resultados na diminuição do grau da doença. Por fim, DOGAN, CAN e

MERAL *et al.*, (2017) utilizaram o melão de amoreira onde obtiveram também resultados benéficos na prevenção. O pesquisador AHMED (2013) também obteve o mesmo efeito, porém utilizando o extrato de folhas de oliveira. Com isso é possível notar, a existência de uma vasta possibilidade de produtos naturais com comprovação científica positiva, indicados para a prevenção e o tratamento da MO.

7. CONCLUSÃO

Pela observação dos argumentos utilizados foi possível analisar e entender a MO como uma resposta inflamatória e também compreender de forma breve e não menos importante a efetividade dos tratamentos convencionais como os anestésicos tópicos opioides sistêmicos, aplicação de terapias com laser e/ou crioterapia. Além disso vários medicamentos naturais foram apontados para amenizar/controlar a mucosite oral. Os medicamentos naturais mais utilizados foram: Mel, Própolis, Camomila e Aloe Vera, eles auxiliam na saúde bucal do paciente como também na prevenção e tratamento da mucosa oral. Cabe a equipe médica/odontológica aplicar esses produtos naturais para ajudar em uma melhora, bem-estar e recuperação dos pacientes.

8. REFERÊNCIAS

- AGHAMOHAMMADI, Azar *et al.* The effectiveness of Zataria extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: a randomized placebo-controlled double-blind study. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 6, p. 2263-2272, 8 jan. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29313134/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.
- AHMED, Khadija Muhamed. The effect of olive leaf extract in decreasing the expression of two pro-inflammatory cytokines in patients receiving chemotherapy for cancer. A randomized clinical trial. **The Saudi Dental Journal**, v. 25, n. 4, p. 141-147, out. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24371380/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.
- AKHAVANKARBASSI, M.H *et al.* Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**. 2016;17(7):3611-4. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510017/>>. Acesso em: 9 jun. 2021.
- ALBUQUERQUE, Manuella Emily Cavalcante Alves *et al.* ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA MUCOSITE ORAL. **Aborda revista Virtual da Academia Brasileira de Odontologia**, v. 26, p. 53-57, 2017. Disponível em: <<http://www.rvacbo.com.br/ojs/index.php/ojs/article/view/333>>. Acesso em: 27 set. 2020.
- AMANAT, Amna *et al.* The effect of honey on radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. **Indian Journal Of Palliative Care**, v. 23, n. 3, p. 317, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827938/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.
- ANDRADE, Rafael *et al.* Evaluation of the Impact of Oral Hygiene and Chamomile Tea in the Development of Oral Mucositis: Pilot Study. **Revista brasileira de cancerologia**, v. 66, p 327-345, 17 de março 2020. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1094941>>. Acesso em: 9 jun. 2021.
- BABAEE, Neda *et al.* Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. **Daru Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, n. 1, p. 1-7, 7 mar. 2013. Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23497687/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

BALAJI, Narasimhan; JAYACHANDRAN, Sadaksharam. Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. **Indian Journal Of Palliative Care**, v. 18, n. 3, p. 190, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439942/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

BARDY, Joy *et al.* A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. **British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, v. 50, n. 3, p. 221-226, abr. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21636188/>. Acesso em: 09 jun. 2021.

BISWAL, Biswa Mohan *et al.* Topical application of honey in the management of radiation mucositis. **A Preliminary study. Supportive Care In Cancer**, v. 11, n. 4, p. 242-248, 19 fev. 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12673463/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

BRAGA, Fernanda T.M.M. *et al.* Use of Chamomilla recutita in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. **Cancer Nursing**, [S.L.], v. 38, n. 4, p. 322-329, jul. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232958/>>. Acesso em: 09 de jun. 2021.

CARL, William; EMRICH, Lawrence s. Manejo da mucosite oral durante a radiação local e quimioterapia sistêmica: um estudo com 98 pacientes. **The Journal Of Prosthetic Dentistry**, v. 3, n. 66, p. 361-369, 1991. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rboto/a/xxSgFWGh5QmhMC9SDYndn9B/?lang=pt>>. Acesso 10 jun. 2021.

DOĞAN, Melike Demir; MERAL, Rasim. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: a randomized controlled study in head and neck cancer patients. **The Journal Of Alternative And Complementary Medicine**, v. 23, n. 12, p. 971-979, dez. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677999/>>. Acesso em: 09 jun. 2021

ELKERM, Yasser; TAWASHI, Rashad. Date Palm Pollen as a Preventative Intervention in Radiation- and Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. **Integrative Cancer Therapies**, v. 13, n. 6, p. 468-472, 22 ago. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25148841/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

ERDEM, Özden; GÜNGÖRMÜŞ, Zeynep. The Effect of Royal Jelly on Oral Mucositis in Patients Undergoing Radiotherapy and Chemotherapy. **Holistic Nursing Practice**, v. 28, n. 4,

p. 242-246, jul. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24919094/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

ESLAMI, Hosein *et al.* Efficacy of Hypozalix spray and propolis mouthwash for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in leukemic patients: a double-blind randomized clinical trial. **Journal Of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects**, v. 10, n. 4, p. 226-233, 21 dez. 2016. Disponível em <https://more.ufsc.br/artigo_revista/inserir_artigo_revista>. Acesso em: 09 jun. 2021.

FIDLER, P. *et al.* Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. **Cancer**. 1996 Feb 1;77(3):522-5. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630960/>>. Acesso em: 9 jun. 2021.

FRANCIS, M.; WILLIAMS, S. Effectiveness of Indian Turmeric Powder with Honey as Complementary Therapy on Oral Mucositis : A Nursing Perspective among Cancer Patients in Mysore. **Nursing Journal of India**. 2014 Nov-Dec;105(6):258-60. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182820/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

HAWLEY, Philippa *et al.* A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. **Supportive Care In Cancer**, v. 22, n. 3, p. 751-761, 13 nov. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24221577/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

HESPANHOL, Fernando Luiz *et al.* Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. 1, p. 1085-1094, jun. 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/7kyj3PfPRp7czGrM7GcD3pG/abstract/?lang=pthttps://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1094941>>. Acesso em: 24 set. 2021.

JAYALESHMI, JL. *et al.* Honey on oral mucositis: A Randomized controlled trial. **Gulf Journal of Oncology**. 2016 Jan;1(20):30-7. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050177/>>. Acesso em: 10 junho 2021.

JAOUNI, Soad K. Al *et al.* Effects of Honey on Oral Mucositis among Pediatric Cancer Patients Undergoing Chemo/Radiotherapy Treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, v. 2017, p. 1-7, 2017. 24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28270852/>. Acesso em: 09 jun. 2021.

KONG, Moonkyoo *et al.* The effect of clove-based herbal mouthwash on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a single-blind randomized preliminary study. **Oncotargets And Therapy**, v. 9, p. 4533-4538, jul. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966496/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

KOOSHYAR, Mohammad Mahdi *et al.* A Randomized Placebo- Controlled Double Blind Clinical Trial of Quercetin in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research**, v. 46-50, n. 113, p. 46-50, mar. 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511508/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

KHOURI, Vivian Youssef; *et al.* Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Brazilian Dental Journal**, v. 20, n. 3, p. 215–220, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-64402009000300008&script=sci_arttext>. Acesso em: 27 Agost. 2020.

LOPES, Lívia Dantas; *et al.* PREVENTION AND TREATMENT OF MUCOSITIS AT AN ONCOLOGY OUTPATIENT CLINIC: A COLLECTIVE CONSTRUCTION. **Texto & Contexto - Enfermagem**, v. 25, n. 1, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010407072016000100318&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 27 Agost. 2020.

MIRANZADEH, Sedigheh *et al.* Effect of adding the herb Achillea millefolium on mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients: a double-blind randomized controlled trial. **European Journal Of Oncology Nursing**, v. 19, n. 3, p. 207-213, jun. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25667123/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

MORAIS, JAYLINNE RIBEIRO *et al.* Caracterização do paciente com mucosite oral induzida por quimioterapia. **Revista de enfermagem do Piauí (UFPI)**, p. 26–32, 2015. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/bde-30830>>. Acesso em: 16 Set. 2020.

MOTALLEBNEJAD, M. *et al.* The Effect of Topical Application of Pure Honey on Radiation-induced Mucositis: a randomized clinical trial. **The Journal Of Contemporary Dental Practice**, v. 9, n. 3, p. 40-47, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18335118/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

NAJAFI, Shamsolmolok *et al.* Preventive Effect of Glycyrrhiza Glabra Extract on Oral Mucositis in Patients Under Head and Neck Radiotherapy: A Randomized Clinical Trial. **Journal Of Dentistry Of Tehran University Of Medical Sciences**, Irã, v. 5, n. 14, p.

267-274, jul. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748454/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

NILKECE, Mesquita Araújo, Sarah, et al. **Oral mucositis: sociodemographic analysis in cancer patients - Pesquisa Google Acadêmico**. Google.com. Disponível em: <<https://www.google.com/search?q=Oral+mucositis%3A+sociodemographic+analysis+in+cancer+patients&oq=Oral+mucositis%3A+sociodemographic+analysis+in+cancer+patients&aqs=chrome..69i57.423j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>>. Acesso em: 16 Set. 2020.

NORONHA, Reimar Augusto de Souza. Evidências preliminares da eficácia do gel contendo própolis na prevenção e no tratamento da mucosite e da candidose bucais em pacientes submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço. **Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações**, 2011. Disponível em: <https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UFMG_09eb0b78f986d19a4c611943c9db3e79>. Acesso em: 10 junho 2021.

PATIL, Karthikeya *et al.* Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: a pilot study. **Journal Of Clinical And Diagnostic Research**, v. 59-62, n. 98, p. 1-7, ago. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26436049/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

POUR-FARD-PACHEKENARI, Arezoo Khanjani et al. The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: a single-blind clinical trial. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, n. 4, p. 1811-1821, 11 set. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206708/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

PUTWATANA, Panwadee *et al.* Relief of Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer. **Cancer Nursing**, v. 32, n. 1, p. 82-87, jan. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19104205/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

RAEESSI, Mohammad Ali *et al.* “Coffee plus Honey” versus “topical steroid” in the treatment of Chemotherapy-induced Oral Mucositis: a randomised controlled trial. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-7, 8 ago. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25106776/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

RAO, Suresh *et al.* The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer. **Integrative Cancer**

Therapies, v. 13, n. 3, p. 201-210, 28 out. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165896/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

REIS, Paula Elaine Diniz dos *et al.* Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. **Supportive Care In Cancer**, v. 24, n. 10, p. 4393-4398, 17 maio 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189615/>>. Acesso em: 15 abril 2021.

RENANI, Alijani *et al.* Effect of Chamomile Mouthwash for Preventing Chemotherapy-Induced Ostomatitis in Children. **Journal of Mazandaran University of Medical Sciences**, v. 21, n. 86, p. 19–25, 2012. Disponível em: <<http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-851-en.html>>. Acesso em: 9 jun. 2021.

REOLON, Luiza Zanette *et al.* Impacto do laser terapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 46, n. 1, p. 19–27, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-25772017000100019&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 16 Set. 2020.

RIBEIRO, Ophir *et al.* PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE BUCAL: o papel fundamental do cirurgião-dentista -Revisão TÍTULO Prevention and treatment of oral mucositis: the fundamental role of dentist -Review. **Revista de Clínica e Pesquisa Odontológica**, n. 1, p. 57–62. Disponível em: <<https://periodicos.pucpr.br/index.php/oralresearch/article/viewFile/23205/22295>>. Acesso em: 27 Agost. 2020.

SAHEBJAMEE, Mahnaz *et al.* Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzydamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: a triple-blind, randomised, controlled clinical trial. **Oral Health and Preventive Dentistry**, v. 13, n. 4, p. 309-315, 1 set. 2015. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25431805/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

SAMDARIYA, Saurabh *et al.* A randomized controlled trial evaluating the role of honey in reducing pain due to radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. **Indian Journal Of Palliative Care**, v. 21, n. 3, p. 268, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4617032/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

SPEZZIA, S. Mucosite Oral. **Journal of Oral Investigations**, v. 4, n. 1, p. 14–18, 2015. Disponível em: <<https://seer.imed.edu.br/index.php/JOI/article/view/1086>>. Acesso em: 16 Set. 2020.

SU, Catherine K. *et al.* Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. **International Journal Of Radiation Oncology BiologyPhysics**, v. 60, n. 1, p. 171-177, set. 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337553/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.

VIEIRA, Anna Clara Fontes; LOPES, Fernanda Ferreira. Mucosite oral: efeito adverso da terapia antineoplásica. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 5, n. 3, 2006. Disponível em: <<https://portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4135>>. Acesso em: 16 Set. 2020.

VIEIRA, Stuart *et al.* Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. **Revista cubana estomatologia**, v. 51, n. 1, p. 71–79, 2014. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=721272&indexSearch=ID>>. Acesso em: 16 Set. 2020.

TOMAŽEVIČ, T. *et al.* A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. **Complementary Therapies In Medicine**, v. 21, n. 4, p. 306-312, ago. 2013. Disponível em: <https://more.ufsc.br/artigo_revista/inserir_artigo_revista>. Acesso em: 9 jun. 2021.

YOU, Weir Chiang; HSIEH, Chang Chi; HUANG, Jia Tsz. Effect of Extracts from Indigowood Root (*Isatis indigotica* Fort.) on Immune Responses in Radiation-Induced Mucositis. **The Journal Of Alternative And Complementary Medicine**, v. 15, n. 7, p. 771-778, jul. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19534614/>>. Acesso em: 09 jun. 2021.