



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA MUCOSITE ORAL
INDUZIDA POR TRATAMENTO ANTI-NEOPLÁSICO NA
POPULAÇÃO PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

*Dissertação apresentada à universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária*

Por:

Maria Francisca Pinto Marvão Santos

Viseu, 2022



CATÓLICA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA

VISEU

**ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA MUCOSITE ORAL
INDUZIDA POR TRATAMENTO ANTI-NEOPLÁSICO NA
POPULAÇÃO PEDIÁTRICA – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

*Dissertação apresentada à universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Medicina dentária*

Orientadora:

Professora Doutora Patrícia Correia

Coorientadora:

Professora Doutora Raquel Silva

Viseu, 2022

**Somos o que fazemos repetidamente.
A excelência, portanto, não é um feito, mas um hábito**

ARISTÓTELES

Dedicatória

Dedico esta tese à minha irmã.
Para que tenha sempre presente que tudo o que acontece
de bom na vida só se manifesta com dedicação.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à minha Orientadora, Professora Doutora Patrícia Correia pelos seus preciosos conselhos, apoio e paciência durante a elaboração deste projeto.

À minha Co-Orientadora, Professora Doutora Raquel Silva pela atenção dispensada.

Obrigada à doce Mariana, a minha binómia, que partilhou não só a box da clínica, mas experiências que jamais esquecerei.

Obrigada aos meus amigos Zé, Diana, Kika e em particular à Maria pela partilha de angústias e humor ao longo destes anos.

Um agradecimento especial ao Ludo e à Lucrezia, os companheiros inseparáveis que levo para a vida. Esta jornada foi mais leve e divertida com vocês ao meu lado e no meu coração.

Finalmente, isto tudo não teria sido possível sem a minha família...

Agradeço, imensamente, aos meus pais o apoio e a confiança que depositaram em mim, os valores que me transmitiram e o seu amor incondicional.

À minha irmã, a minha melhor amiga, por em muitos momentos me fazer rir e esquecer as preocupações espero também que, este trabalho sirva de motivação para as suas conquistas futuras.

Obrigada aos meus queridos avós que me viram crescer e por serem um exemplo que quero seguir, por me apoiarem sempre e mostrarem que sou motivo de orgulho nas suas vidas.

As últimas palavras vão para o “lado cool da ilha”, à “tátá” Susana, ao tio Necas e à pequenada, obrigada por terem sempre uma palavra de motivação e por estarem sempre presentes durante esta aventura!

RESUMO

Introdução: As crianças submetidas a tratamento antineoplásico manifestam diversos efeitos colaterais devido á intensidade e continuidade dos tratamentos. A mucosite oral é uma das lesões inflamatórias mais prevalentes e dolorosas encontradas nesta população, divide-se em estágios que têm por base a evolução clínica dos pacientes. Há diversas opções terapêuticas, como o reforço na higienização oral, a crioterapia, a terapia com laser de baixa intensidade e medicinas alternativas, ainda que careçam de suporte científico. O objetivo desta revisão sistemática foi definir o grau de evidência destas medidas no controlo da MO.

Materiais e métodos: A presente revisão sistemática teve por base as *guidelines* PRISMA, tendo-se efetuado uma pesquisa nas bases de dados *PubMed/MEDLINE®*, *Embase* e literatura cinzenta, nomeadamente *NICE* e a *TRIAL*. De acordo com a questão de investigação e critérios de seleção, foram selecionados os artigos realizados nos últimos 20 anos, em população menor de 18 anos, que estiveram ou estavam expostos a tratamento antineoplásico. A pesquisa e triagem dos artigos foi realizada por duas revisoras independentes e a qualidade dos estudos foi avaliada através da *Newscastle-Ottawa scale*.

Resultados: Após a combinação dos termos de pesquisa obteve-se um total de 11693 artigos, após aplicação dos respetivos filtros obteve-se um total de 281. Foi realizada uma primeira leitura dos títulos e *abstracts* resultando em 23 artigos. Estes foram analisados por leitura integral, eliminando-se 17 artigos. Os restantes 6 artigos integraram a presente revisão sistemática.

Conclusão: Existem diversas terapias disponíveis na prevenção e tratamento da MO, no entanto, não há evidências conclusivas da sua eficácia para estabelecer protocolos clínicos precisos. Conclui-se que, em específico, o laser de baixa intensidade, a palifermina e a andibora demonstraram um efeito preventivo no desenvolvimento, diminuição e, por vezes, eliminação da sintomatologia.

Palavras chave: Mucosite oral, pediátrico, quimioterapia, radioterapia, cancro

ABSTRACT

Introduction: Children undergoing antineoplastic treatment manifest several side effects due to the intensity and continuity of treatments. Oral mucositis is one of the most prevalent and painful inflammatory lesions found in this population, divided into stages that are based on the clinical evolution of patients. There are several therapeutic options, such as reinforcement in oral hygiene, cryotherapy, low-intensity laser therapy and alternative medicines, even if they lack scientific support. The aim of this systematic review was to bring evidence in the management of OM.

Materials and methods: This systematic review was based on the PRISMA guidelines, and a search was carried out in the PubMed/MEDLINE®, Embase and grey literature databases, namely NICE and TRIAL. According to the question of research and selection criteria, articles performed in the last 20 years, in a population under 18 years of age, who were or were exposed to antineoplastic treatment, were selected. The research and screening of the articles was carried out by two independent reviewers and the quality of the studies was evaluated through the Newcastle-Ottawa scale.

Results: After combining the search terms, a total of 11693 articles were obtained, after applying the respective filters a total of 281 were obtained. A first reading of the titles and abstracts was performed resulting in 23 articles. These were analyzed by full reading, eliminating 17 articles. The remaining 6 articles were part of this systematic review.

Conclusion: There are several therapies available in the prevention and treatment of OM, however, there is no conclusive evidence of its efficacy to establish accurate clinical protocols. It is concluded that, in particular, low intensity laser, palifermine and andibora demonstrated a preventive effect on the development, decrease and sometimes elimination of symptomatology.

Keywords: Oral mucositis, paediatric, chemotherapy, radiotherapy, cancer

ÍNDICE

1	Introdução	1
1.1	A criança com doença oncológica	4
1.2	Terapia antineoplásica.....	7
1.2.2	Complicações do tratamento oncológico	9
1.3	A saúde oral no paciente pediátrico com doença oncológica	9
1.3.1	Manifestações orais do tratamento antineoplásico na população pediátrica	10
1.3.2	Abordagens terapêuticas da mucosite oral	18
1.4	Objetivos.....	20
2	Materiais e Métodos.....	21
2.1	Protocolo de registo	23
2.2	Questão de investigação	23
2.3	Estratégia de pesquisa	23
2.4	CrITÉrios de incluso e excluso.....	26
2.5	Concordncia inter-examinadores	27
2.6	Processo de triagem.....	27
2.7	Extrao de dados	27
2.8	Avaliao da qualidade dos estudos.....	27
3	Resultados	29
4	Discusso.....	37
4.1	Preveno da MO com a utilizao de Crioterapia.....	39
4.2	Comparao e relao do laser e fotoquimioterapia no tratamento da MO	41
4.3	Comparao da utilizao do óleo de Andiroba com o laser de baixa potncia no tratamento da MO.....	41

4.4	Eficácia da glutamina na prevenção da MO.....	43
4.5	Eficácia e segurança da palifermina na prevenção da MO.....	43
4.6	Medicina alternativa	45
4.7	Reflexão crítica.....	45
5	Conclusão	47
6	Referências	51
7	Anexos.....	57
7.1	Anexo 1- <i>PROSPERO</i>	59
7.2	<i>ANEXO 2- Modified New-Castel Ottawa Scale</i>	67

Índice de Figuras

Figura 1- Fluxograma com dados da pesquisa	31
--	----

Índice de Tabelas

Tabela 1- Gravidade da xerostomia ⁽²⁰⁾	12
Tabela 2- Graus da mucosite oral de acordo com a OMS⁽²⁸⁾	17
Tabela 3- Fatores de risco para a mucosite oral induzida por tratamento antineoplásico⁽²⁹⁾	17
Tabela 4-Pesquisa PubMed®	24
Tabela 5- Pesquisa NICE	24
Tabela 6- Pesquisa TRIAL	25
Tabela 7- Pesquisa EMBASE	25
Tabela 8- Características do estudo incluído	33
Tabela 9- Características e resultados dos estudos incluídos	34
Tabela 10- <i>Modified New-Castel Ottawa Scale</i>	35

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Tipos de cancro infantil mais comuns.....	5
Gráfico 2- Tipos de cancro infantil mais comum no sexo masculino	6
Gráfico 3- Tipos de cancro mais comum no sexo feminino	6

Lista de Abreviaturas

MO- Mucosite Oral

EBV- *Epstein- Barr* vírus

HIV- Virus da Imunodeficiência humana

LLA- Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA- Leucemia mielóide aguda

ADN- acido desoxirribonucleico

ORN- ortorradionecrose

RT- Radioterapia

NF- KB- fator nuclear *kappa beta*

IL-10- Interleucina 10

IL-6 – Interleucina 6

TNF α - *Tumor necrosis factor alpha*

TQ- Tratamento Quimioterápico

QT- Quimioterapia

OMS- Organização mundial de saúde

KGF- kilograma- força

CO- Crioterapia Oral

PROSPERO- *International Prospective register of systematic reviews*

PRISMA- *Reporting items for systematic reviews and meta- analysis*

PCT- *Photochemotherapy*

LLLT- *Low Level Laser Therapy*

Gy- Gray

1 Introdução

O cancro é uma entidade clínica complexa, que afeta todas as populações e pode ter início em qualquer tecido do corpo humano. ⁽¹⁾

Normalmente as células crescem, desenvolvem-se e multiplicam-se por divisão celular á medida que o corpo necessita delas, contudo o processo que envolve o desenvolvimento do cancro começa com a perda do controlo proliferativo, diferenciativo e de apoptose das células, originando uma disrupção celular. ⁽¹⁾

Em 2018, 18,1 milhões de pessoas em todo o mundo tiveram cancro e 9,6 milhões morreram da doença. O espetro de atuação no controlo do cancro inclui a prevenção primária, triagem e diagnóstico precoce, tratamento multidisciplinar e qualidade dos cuidados intensivos. O cancro diagnosticado com mais frequência é o do pulmão que corresponde a 11,6% de todos os casos, seguido do cancro da mama (11,6%) e colorretal (10,2%). ^(2, 3)

Os tumores podem invadir os tecidos próximos, assim como lugares distantes no corpo para formar novos tumores, por um processo denominado metástase. ⁽¹⁾

Existem diferentes estágios que definem o nível de evolução de um tumor e a sua nomação está de acordo com o local de origem do tumor. A identificação do estágio em que o cancro se encontra permite entender a sua extensão, assim como verificar a possibilidade de metástases ⁽¹⁾. Os tumores malignos são, por norma, mais agressivos e graves, podendo causar a morte do indivíduo. Os tumores benignos, por outro lado, não se disseminam para outras áreas do corpo, podem ser removidos ou controlados de forma a regredirem embora, esporadicamente, possam colocar a vida do paciente em risco. ⁽⁴⁾

O processo carcinogénico está correlacionado com distintos fatores de risco, estes podem atuar isoladamente ou em conjunto. Alguns dos fatores etiológicos são as infeções víricas, a dieta, o consumo de tabaco, o consumo excessivo de álcool, a exposição continuada a radiação ionizante, a ação de agentes químicos e a idade do indivíduo. ⁽⁵⁾

1.1 A criança com doença oncológica

Anualmente, em Portugal, são diagnosticadas com cancro aproximadamente 400 crianças e jovens, sendo esta a principal causa de morte não acidental neste grupo populacional. Contudo, estima-se que 80% dos doentes sobrevivam, graças ao aperfeiçoamento dos meios de diagnóstico e tratamentos adequados. O diagnóstico precoce é fundamental para o sucesso dos tratamentos, contudo os sintomas são inespecíficos o que dificulta a sua deteção. Nesta faixa etária, o cancro apresenta-se de formas distintas àquelas que apresentam os adultos. Usualmente, ocorre em zonas distintas do corpo e os fatores causadores estão relacionados com o estilo de vida, alimentação, sedentarismo, fumo, álcool, doenças, entre outros. Ainda assim, estes fatores necessitam de um período de tempo alargado para que tenham realmente impacto direto na causa deste tipo de doença, eis porque estes motivos não são considerados os causadores de cancro infantil. Tanto nos adultos como nas crianças há condições clínicas específicas como é o caso de crianças portadoras de Síndrome de *Down* que têm uma suscetibilidade 10 a 20% maior de desenvolver leucemia, 10% dos casos estão relacionados com a carga genética herdada ou o resultado de uma mutação genética adquirida. Vários estudos relacionam a radiação a que a mãe foi exposta, por meio de Raio x, durante a gravidez e a exposição a determinados vírus, como por exemplo EBV e HIV. ⁽⁶⁻⁸⁾

Os tipos de cancro que se diagnosticam mais comumente são leucemias, (Gráfico 1,2 e 3) das quais a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e a leucemia mielóide aguda (LMA); os linfomas, principalmente, o linfoma de *Hodgkin* e o linfoma de não *Hodgkin*; os tumores do sistema nervoso central; os tumores embrionários e sarcomas. ⁽⁶⁻⁸⁾

Tendo em conta o aumento do número de pacientes pediátricos sobreviventes ao cancro é fundamental o desenvolvimento de um plano de acompanhamento detalhado, tanto durante o tratamento como após. Estima-se que 30% das crianças afetadas por cancro podem sofrer sequelas dos tratamentos no futuro. A assistência médica, a longo prazo, nestes pacientes permite uma taxa de sucesso na recuperação da qualidade de vida. ⁽⁹⁾

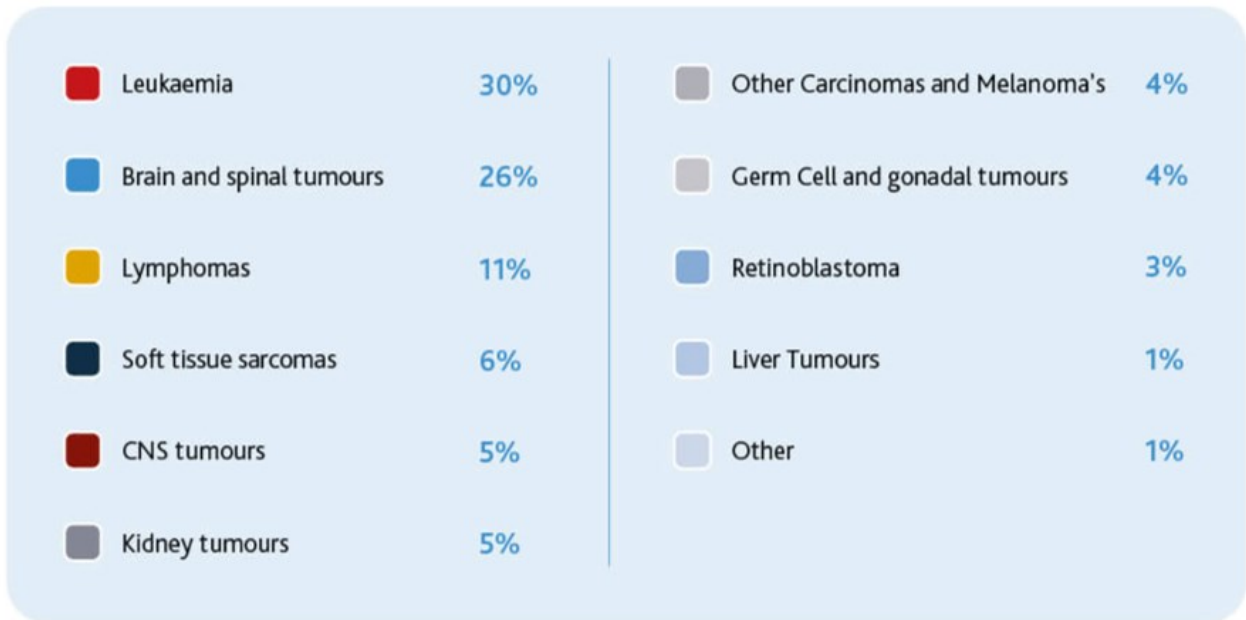
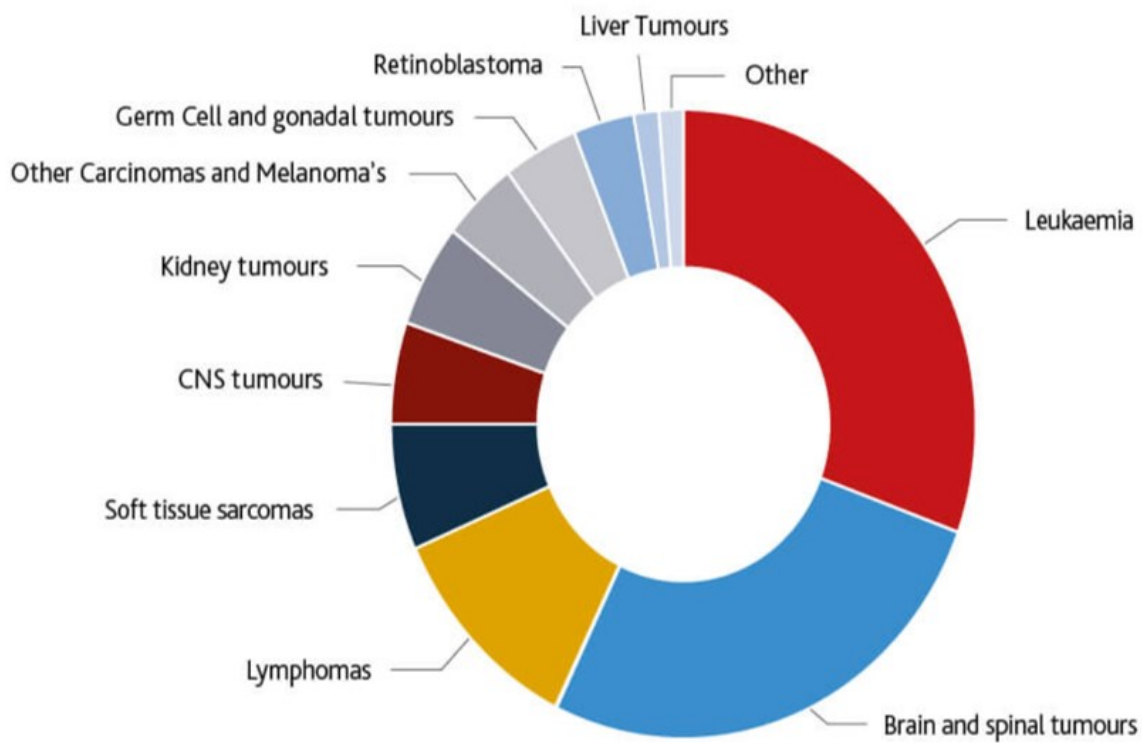


Gráfico 1- Tipos de cancro infantil mais comuns ⁽¹⁸⁾

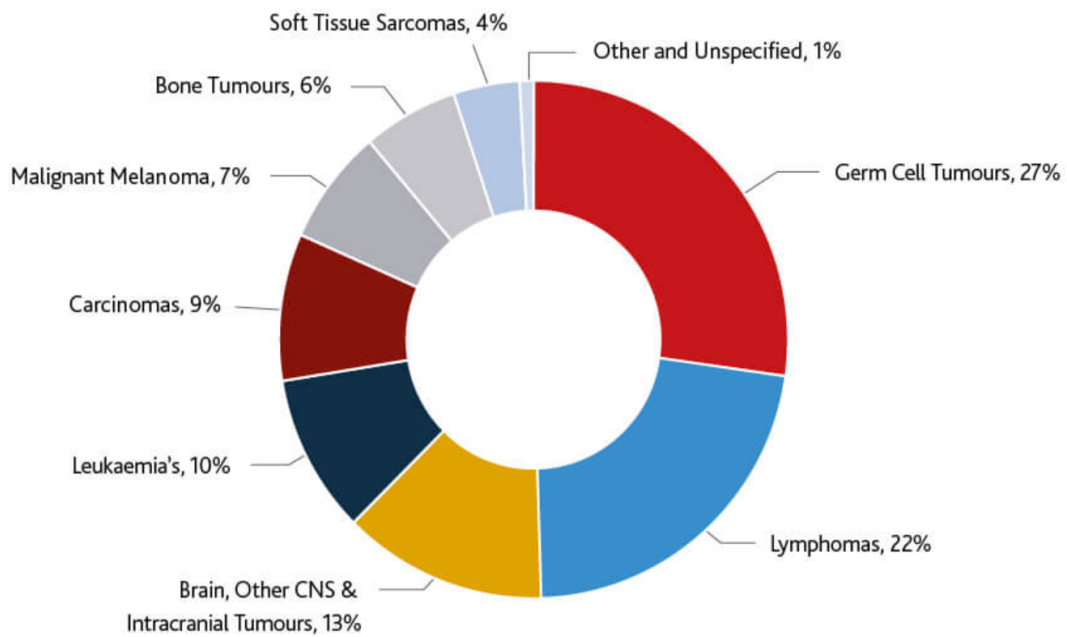


Gráfico 2- Tipos de cancro infantil mais comum no sexo masculino⁽¹⁸⁾

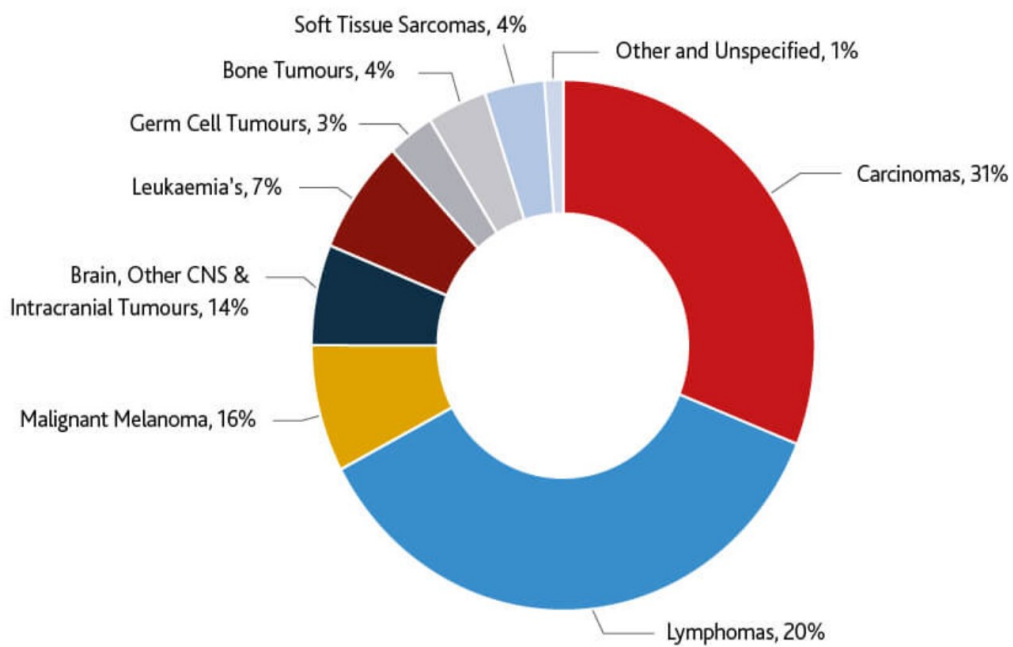


Gráfico 3- Tipos de cancro mais comum no sexo feminino⁽¹⁸⁾

1.2 Terapia antineoplásica

A terapia antineoplásica é constituída por um conjunto de tratamentos que podem ser executados, individualmente ou em conjunto, para maximizar a sua eficácia. Usualmente, são mais utilizadas as opções de quimioterapia, radioterapia, cirurgia, imunoterapia e transplante de células tronco. A medicina de precisão é um conceito que consiste na identificação das características do paciente, a utilização do medicamento ideal, na dose exata e no momento mais indicado, tornando a prática médica mais eficiente. ⁽¹⁰⁾ Alguns pacientes optam por terapias complementares que se podem associar, ou não, à medicina convencional. Estas terapias tornam-se mais uma opção, não por estarem cientificamente comprovadas, mas por serem menos agressivas e bem toleradas pelos pacientes.⁽¹¹⁾ Contudo, todos os tratamentos possuem efeitos colaterais para o paciente, pelo que é importante traçar um plano de tratamento individualizado, em que se elimina o cancro, sem lesar os tecidos adjacentes. ⁽¹²⁾

1.2.1.1 Quimioterapia

A quimioterapia consiste num tratamento executado por meio da utilização de agentes químicos administrados por via intravenosa ou via oral, que atuam de forma sistémica no processo de crescimento e divisão de células. É considerada uma terapia com elevados efeitos colaterais, pois elimina não só as células cancerígenas, como também afeta as células normais. Interfere no estado físico do paciente, causando insónia, fadiga, náusea, perda de apetite, alopecia, podendo ainda interferir com a capacidade de realização das atividades quotidianas, afetar os relacionamentos interpessoais e causar desequilíbrio emocional e psicológico. ⁽¹³⁾

1.2.1.2 Radioterapia

A radioterapia é uma das terapêuticas mais utilizadas no tratamento oncológico de lesões malignas da cabeça e pescoço, podendo ser associada à quimioterapia e/ou cirurgia. Esta atua sobre o ADN das células malignas, levando à morte celular ou à perda da sua capacidade reprodutiva e, em simultâneo, preserva os tecidos normais alcançando um índice terapêutico favorável. Contudo, apesar dos benefícios da sua utilização, altas doses de radiação, em áreas extensas do corpo, causam efeitos desfavoráveis, principalmente na mucosa oral, onde ocorrem vários efeitos colaterais, tais como, alterações das glândulas salivares e dentes, alterações nas mucosas e nos ossos. As manifestações orais consistem em hipossalivação, mucosite, infeção por espécies de *Cândida albicans*, trismo, alterações no paladar, cárie e osteorradionecrose.^(14, 15)

1.2.1.3 Imunoterapia

A imunoterapia é definida como uma estratégia terapêutica muito promissora que traz menos efeitos colaterais comparativamente a outros tratamentos oncológicos, promovendo a estimulação do sistema imunológico. Pode ser aplicada de várias maneiras, incluindo no tratamento do cancro, os seus benefícios ainda precisam ser desenvolvidos para a maioria dos cancros, onde a quimioterapia e a radiação convencional predominam como tratamento. Isso é, particularmente, notável em sarcomas pediátricos onde o padrão de tratamento não se modificou significativamente nas várias décadas. A imunoterapia pode ser dividida em imunoterapia ativa e imunoterapia passiva. A imunoterapia passiva tem como propósito a indução de uma resposta imune de longa duração e é específica para antígenos tumorais. A imunoterapia ativa tem por base a administração de substâncias estimulantes e restauradoras do sistema imunológico ou por via de vacinas e soros sendo produzidos a partir da cultura de células do próprio paciente, enquanto que a imunoterapia passiva consiste no fornecimento de uma

resposta imune específica, para antígenos tumorais, através da administração de grandes quantidades de anticorpos anti tumorais ou células efectoras. ^(16, 17)

1.2.2 Complicações do tratamento oncológico

A maior parte dos medicamentos quimioterápicos além de eliminarem as células cancerosas afetam as células normais, o que cria um desequilíbrio no organismo, podendo causar efeitos nefastos a curto e longo prazo. Os riscos vão depender do tipo de tratamentos e doses que foram utilizadas na criança. Na maioria dos casos, os efeitos secundários são temporários e podem consistir na perda de cabelo, alterações do apetite, peso, humor, náusea e vômitos. ⁽¹⁸⁾

Hoje em dia, com o elevado número de pacientes sobreviventes ao cancro tornam-se mais evidentes os efeitos a longo prazo, após o término dos tratamentos. Contudo, com o avanço da tecnologia e da ciência tornou-se possível controlar ou contornar estas complicações. ⁽¹⁸⁾

Doses elevadas de radiação também interferem com a diminuição do crescimento, problemas ósseos e nos tecidos moles. Em particular nas crianças sujeitas a tratamentos de tumores cerebrais podem ficar comprometidos o desenvolvimento cognitivo, as competências visuais e a capacidade de aprendizagem, problemas de infertilidade, problemas da tiróide, danos renais, além do risco de recidiva do cancro. ⁽¹⁸⁾

1.3A saúde oral no paciente pediátrico com doença oncológica

A avaliação intraoral e extra oral é, clinicamente, importante para todos os jovens, principalmente para crianças com diagnóstico de cancro. O paciente pediátrico oncológico pode sofrer de cárie, lesões nos tecidos moles e doença periodontal. As manifestações orais do cancro podem-se desenvolver devido aos resultados da terapia ou, a longo prazo, após a conclusão dos tratamentos. ⁽¹⁹⁾

É fundamental a realização de um exame oral antes do tratamento. Este irá alertar o paciente para as complicações orais que irão surgir, decorrentes do tratamento, assim como fortalecer a relação médico-paciente. Também é neste período que se traça um plano preventivo e se define a equipa multidisciplinar que irá atuar durante o tratamento oncológico. Os pais e a criança devem ser orientados e instruídos numa correta higiene oral, no mínimo bidária com uma escova de cerdas macias e com pasta dentífrica que contenha a correta dosagem de fluor, utilização de fio dentário, e acompanhamento dietético do qual se devem excluir alimentos cariogénicos. Pode ser necessário a prescrição de fisioterapia em crianças que recebem tratamento com radioterapia na região da cabeça e pescoço, pela possibilidade de desenvolver trismo. ⁽¹⁹⁾

1.3.1 Manifestações orais do tratamento antineoplásico na população pediátrica

Podem ser observadas complicações orais durante a quimioterapia que causam efeitos colaterais importantes e podem afetar diretamente o tratamento antineoplásico, como por exemplo, a septicemia. Também doentes submetidos a radioterapia estão sujeitos a lesão do parênquima glandular, pois durante os tratamentos são utilizadas doses elevadas de radiação, sendo que o tecido salivar é sensível à radiação a partir de 30 Gy, a diminuição do fluxo salivar é uma complicação destes tratamentos e aumenta o risco de cárie e exacerba outras condições ^(19, 20)

1.3.1.1 Diminuição do fluxo salivar

A saliva consiste numa solução aquosa hipotónica que fornece proteção aos tecidos da cavidade oral. É secretada pelas glândulas salivares principais - parótida, submandibular ou submaxilar e sublingual. A cavidade oral possui também um grande número de glândulas salivares menores encontradas nas

superfícies da mucosa bucal, palatina e labial, como na língua, região sublingual e na região retromolar.⁽²¹⁾

Os distúrbios de secreção salivar e xerostomia, podem ser causados por uma ampla gama de fatores que inclui medicamentos e tratamentos antineoplásicos.⁽²¹⁾

A disfunção das glândulas salivares é um efeito colateral quando se realiza radioterapia na região da cabeça e pescoço. A dose total para um ciclo de radioterapia para no caso de pacientes com cancro da cabeça e pescoço é de 50 Gy a 70 Gy. No entanto, doses acima de 52 Gy causam disfunção grave da glândula salivar. Uma semana após o início da radioterapia ocorre uma diminuição significativa do fluxo salivar, que continuará a ocorrer levando à disfunção permanente da glândula salivar (Tabela 1). A hipofunção da glândula salivar está associada a uma variedade de problemas orais neste grupo de pessoas como desconforto oral, alteração do paladar, dificuldade de mastigação, dificuldade de engolir, problemas de fala, cárie dentária, candidíase oral e outras infecções orais.⁽²²⁾

Como tratamento é aconselhável manter a hidratação oral adequada por meio da ingestão regular de água, uso de substitutos da saliva ou agonistas muscarínicos.⁽²³⁾

Tabela 1- Gravidade da xerostomia ⁽²⁰⁾

Graus de gravidade da xerostomia	Sintomas
Grau 1	Sintomático, sem alterações dietéticas significativas, produção de saliva não estimulada > 0,2 ml / min
Grau 2	Sintomático com alterações significativas na ingestão oral (ingestão abundante de água ou uso de outros lubrificantes, limitada a purês dietéticos e / ou alimentos pastosos e húmidos); produção de saliva não estimulada de 0,1 a 0,2 ml / min
Grau 3	Sintomas que levam à incapacidade de se alimentar por via oral; necessidade de administração de fluidos intravenosos, nutrição enteral ou parenteral; fluxo de saliva não estimulado <0,1 ml / min

1.3.1.2 Disfunção do paladar

A disgeusia consiste na percepção da alteração do paladar e entre 50 a 75% dos pacientes sujeitos a tratamentos oncológicos sofrem esta alteração. Esta alteração além de afetar a ingestão de alimentos, ainda interfere com o estado nutricional do paciente. A sua principal causa é a atuação da quimioterapia e radioterapia nas células epiteliais orais e os efeitos destes tratamentos sobre os nervos, papilas gustativas e recetores olfativos. Os mecanismos subjacentes à disgeusia também podem estar relacionados a modificações nas concentrações de sódio, potássio e cálcio nos recetores das células gustativas. Outras causas são candidíase, infeções virais e gengivite, entre outras.⁽²³⁾

Algumas formas de tratamento consistem na redução da dose de certos medicamentos quimioterápicos, tratamento de infeções orais potencialmente existentes e o aconselhamento dietético. Existem ainda alguns suplementos farmacológicos que consistem na ingestão de zinco e amifostina e alguns estudos apontam para a suplementação com vitamina D. ⁽²³⁾

1.3.1.3 Infecções da cavidade oral

A cavidade oral torna-se mais vulnerável a infecções aproximadamente uma semana após a administração de agentes quimioterápicos. A função da medula óssea deve ser avaliada, pois a redução ou ausência de fenômenos inflamatórios faz com que os tecidos orais pareçam normais. As infecções passam despercebidas e podem resultar em septicemia. Ressalta-se que, além de ocorrerem infecções frequentes, a agranulocitose também produz úlceras, que se caracterizam por área necrótica central, sem halo eritematoso perilesional e margens irregulares. Essas ulcerações são geralmente grandes e dolorosas e podem ser cobertas por uma membrana de fibrina. Aparecem em tecidos queratinizados e não queratinizados. ⁽²³⁾

No caso das infecções bacterianas, durante a quimioterapia, as bactérias saprófitas podem tornar-se agressivas como resultado da diminuição da presença de granulócitos e do aumento da fragilidade da mucosa oral. Bactérias, como *Streptococcus viridans*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus*, *Actinomycetemcomitans* e *Actinomyces* estão associadas a infecções da cavidade oral em pacientes que recebem quimioterapia. Estes tipos de infecções geralmente manifestam-se no tecido gengival, mucosa e dentes. A gengivite necrosante é a manifestação oral mais frequente, acompanhada em alguns casos de febre e adenopatias. A terapêutica usada consiste na administração de uma combinação de penicilinas e metronidazol, com tratamento dentário subsequente. ⁽²³⁾

Na maioria dos casos, as infecções virais produzidas pelo vírus herpes simplex, vírus varicela zoster e vírus *Epstein-Barr* são o resultado da reativação de um vírus latente, enquanto as infecções produzidas por citomegalovírus podem ser devido à reativação de um vírus latente ou a ação de um vírus recente vírus adquirido.

1.3.1.4 Hemorragia

A hemorragia é uma consequência à supressão da medula óssea causada pela quimioterapia ou à toxicidade hepática de certos citostáticos, resultando na alteração da síntese de diferentes fatores de coagulação. Geralmente aparece após trauma durante a mastigação em pacientes com doença periodontal preexistente. Clinicamente observam-se petéquias, equimoses, hematomas ou sangramento difuso em qualquer local da cavidade oral. ⁽²³⁾

1.3.1.5 Osteorradiocrose

Os bifosfonatos são inibidores da reabsorção óssea osteoclástica e são usados para o tratamento da osteoporose, hipercalemia maligna, metástases ósseas de tumor sólido e mieloma. A definição de osteorradiocrose (ORN) é considerada como a área óssea exposta sem sinais de cura por pelo menos 3 meses e sem recidiva de doença subjacente. ⁽²⁴⁾

O risco de ORN aumenta com a radiação de dose superior a 65 Gy, quantidade de osso irradiado, modo de irradiação e quimioterapia. Outros fatores de risco associados são higiene oral deficitária, desnutrição, trauma, tabagismo, diabetes não controlados e alcoolismo. O osso da mandíbula é o osso mais afetado e tem como sintomas dor, alterações do paladar, halitose, disestesia e acúmulo de alimentos em áreas necróticas de osso exposto. A ORN não tratada pode levar à formação de fístula e fraturas patológicas do osso afetado. ⁽²⁴⁾

1.3.1.6 Trismos

O trismo consiste na incapacidade de uma pessoa abrir normalmente a boca. Pode ocorrer devido ao crescimento interno do tumor ou pode ocorrer após a cirurgia. ⁽²⁵⁾ No caso dos pacientes sujeitos a tratamento de radioterapia

apresentam efeitos nocivos nos músculos mastigatórios ou na articulação temporomandibular. ⁽²⁴⁾

Costuma desenvolver-se 3 a 6 meses após o término da RT. A RT causa espasmo e fibrose dos músculos mastigatórios levando à redução da abertura da boca com espaço interincisal inferior a 35 mm. A gravidade do trismo varia dependendo do modo de irradiação, dose total de radiação, modalidade de tratamento, localização do tumor e condição física do paciente. O trismo afeta negativamente a qualidade de vida, resultando em dificuldades com a ingestão de alimentos, fala e manutenção da higiene oral. ⁽²⁴⁾ .O tratamento do trismo pode ser conservador (terapia com exercícios) ou cirúrgico.⁽²⁵⁾

1.3.1.7 Neurotoxicidade

A toma de alguns medicamentos quimioterápicos provoca o aparecimento de dor neuropática. A neurotoxicidade assume 6% de todas as complicações orais, causando desconforto e dor semelhantes aos da pulpíte. A sensação de dor é constante e de início súbito, afetando a região dos molares inferiores na ausência de doença dentária. Os sintomas desaparecem mais comumente uma semana após o término da quimioterapia. ⁽²³⁾

1.3.1.8 Mucosite

A mucosite é definida como lesões inflamatórias do trato oral e/ou gastrointestinal causadas por terapias de alta dose contra o cancro. ⁽²⁶⁾ Consiste numa inflamação da mucosa oral que advém da ação de agentes citostáticos e/ou de radiação ionizante. A sua taxa de incidência é de 40% a 100%, conforme o tipo de malignidade, o esquema quimioterápico, medicamento, a idade do paciente, a saúde oral bem como a contagem de neutrófilos. ^(19, 27, 28)

O tratamento antineoplásico gera uma destruição do material genético das células da mucosa oral, o que causa uma ativação de fatores de transcrição

como o fator nuclear *kappa beta* (NF-KB) gerando um aumento nas citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 10 (IL-10) e interleucina 6 (IL-6). Posteriormente, o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) é ativado pela estimulação das vias da ceramida e da caspase, o que resulta numa regulação positiva de genes específicos capazes de desencadear a apoptose celular e uma série de eventos que levam à ulceração epitelial. Como consequência, as úlceras podem ser colonizadas por bactérias comensais da cavidade oral.⁽²⁸⁾

A mucosite divide-se em estágios que têm por base esta evolução e condições clínicas do paciente (Tabela 2). Caracteriza-se por eritema ou ulceração e pode resultar em dor, disfagia e na capacidade de comunicação oral. Clinicamente, nos estágios iniciais, apresenta-se como eritema localizado ou generalizado em resposta ao início dos tratamentos antineoplásicos, o que traz consigo a sensação de ardência e desconforto ao ingerir alimento. As manifestações clínicas da MO, ao longo do tempo e com a continuidade do tratamento, evoluem para lesões erosivas e ulcerativas que podem ou não ser recobertas por uma pseudomembrana esbranquiçada ou amarelada que não se solta à raspagem, acompanhada por extensas áreas de necrose e sangramento. No caso de pacientes imunodeprimidos, ainda ocorre um risco de sepsis devido a infecções oportunistas.⁽²⁸⁾

No caso de pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico (QT), a duração e gravidade da MO são determinadas pelo tipo de medicamento, dose, via e frequência de administração. Geralmente aparece 3 a 7 dias após o início do QT e dura entre 2 a 3 semanas. Nos casos de tratamento com doses moderadas de antineoplásicos, a presença de MO é observada em 35% a 45% dos pacientes, ao contrário daqueles que recebem doses de tratamento mais elevadas, em que se observa um comprometimento de 80% dos pacientes. Nos casos de tratamento com RT na região cervical e facial, virtualmente 100% dos pacientes submetidos a esta radiação apresentem MO, cuja gravidade dependerá do volume de radiação, do esquema de aplicação e do uso combinado ou não com QT. Doses de 10-20 Gy geram os primeiros sinais e sintomas de MO, embora as mudanças mais significativas ocorram com doses cumulativas superiores a 30 Gy.⁽²⁸⁾

Tabela 2- Graus da mucosite oral de acordo com a OMS⁽²⁸⁾

Grau	Estado da mucosa
1	Sem evidência subjetiva ou objetiva de mucosite
2	Dor oral com ou sem eritema, sem ulceração
3	Eritema e ulceração, pode ingerir sólidos
4	Eritema e ulceração, não consegue ingerir sólidos
5	Eritema e ulceração, não consegue alimentar-se por via oral

Alem dos fatores mencionados, existem outros fatores (Tabela 3) que associados com o tratamento contribuem para o aparecimento, duração e intensidade da mucosite.⁽²⁷⁾

Tabela 3- Fatores de risco para a mucosite oral induzida por tratamento antineoplásico⁽²⁹⁾

Fatores do Doente	Fatores do Tratamento
<ul style="list-style-type: none"> ○ Idade ○ Estado nutricional deficiente ○ Suporte entérico ○ Estado da dentição ○ Lesão oral ○ Hábitos de hidratação oral diminuída ○ Hábitos de higiene orais precários ○ Baixa produção de saliva ○ Hábitos alcoólicos ○ Hábitos tabágicos ○ Função imune comprometida ○ Fatores genéticos ○ Suportes terapêuticos ○ Outras comorbilidades 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Modalidade ○ Intensidade ○ Campo de irradiação ○ RT e QT concomitante

1.3.2 Abordagens terapêuticas da mucosite oral

Várias intervenções estão disponíveis para o controlo da mucosite, contudo, há uma necessidade de opções seguras e eficazes de prevenção e tratamento. ⁽³⁰⁾

A manutenção da higiene oral correta e a avaliação prévia ao tratamento antineoplásico da saúde oral são indispensáveis. Os pacientes com mucosite grave e que não toleram a escova, podem ser aconselhados a optar por uma escova de esponja ou por utilizarem cerdas mais suaves. A eliminação de maus hábitos relacionados com o consumo de álcool e tabaco são fundamentais para reduzir a incidência e a gravidade desta patologia. Além dos cuidados com a higiene oral, a crioterapia oral é recomendada para a prevenção e redução da gravidade da MO, em pacientes que serão submetidos à QT. ⁽²⁸⁾

O uso do fator de crescimento de queratinócitos (*keratinocytes growth-factor*, KGF), terapia a laser de baixa intensidade, bochecho oral com benzidamina e sulfato de zinco foram considerados como eficazes para o tratamento de MO em pacientes submetidos a QT, RT e RT-QT. Os medicamentos analgésicos também podem ser usados para controlar a dor associada à mucosite oral, por um curto período de tempo, embora não a tratem. Além disso, os anestésicos tópicos podem ser usados, no entanto, devido à absorção sistémica pela mucosa oral, podem ter efeitos cardiovasculares e no sistema nervoso central, pelo que devem ser usados com cautela em crianças pequenas. ^(19, 28)

Todos esses mecanismos de prevenção e tratamento são avaliados de acordo com os diferentes tipos de cancro e esquemas de tratamento antineoplásico, portanto, os efeitos benéficos desses elementos podem estar, diretamente, relacionados com o tipo de terapia recebida. ⁽²⁸⁾

Relativamente aos cuidados orais e de higiene, a redução da carga bacteriana é fundamental para diminuir a duração e gravidade da MO. Recomenda-se que o paciente mantenha uma higiene oral correta escovando eficazmente, com uma pasta dentífrica rica em flúor, uma escova com cabeça pequena e cerdas macias, fio dentário e colutórios orais. Estes devem ser

preferencialmente, compostos de uma solução salina, bicarbonato de sódio ou uma mistura de ambos, evitando aqueles que contenham álcool, uma vez que estes se mostraram, igualmente, eficazes e menos dolorosos que o uso de clorexidina. A utilização de Clorexidina só se justificaria para benefício do paciente com MO grave, pois, o risco de infecção bacteriana é maior ou, no caso de o paciente utilizar prótese dentária pois esta deve ser, devidamente, desinfetada. Com o aparecimento de crostas a nível oral, recomenda-se a lavagem da mucosa oral com soro fisiológico misturado com água oxigenada, por um período de tempo inferior a dois dias, de forma a evitar a interrupção do correto processo de cicatrização das úlceras.⁽²⁸⁾

A crioterapia oral (CO) consiste numa intervenção simples, de baixo custo e improvável de causar efeitos colaterais na prevenção do desenvolvimento da MO. A CO consiste na colocação de qualquer forma de gelo na cavidade oral antes ou durante a administração da QT. num total de 30 a 45 min. A indução da redução do fluxo sanguíneo local na cavidade oral, por vasoconstrição, resulta numa redução na perfusão sanguínea para os tecidos da mucosa oral, o que por sua vez reduziria a concentração dos agentes citotóxicos circulantes na mucosa oral, e conseqüentemente os danos diretos nas células epiteliais da mucosa oral. Além disso, a CO também pode reduzir a taxa de metabolismo no epitélio oral, o que pode contribuir para reduzir o risco de inflamação.^(28, 31)

No caso da terapia com laser de baixa intensidade este é um método de irradiação simples não traumático. Promove a estimulação metabólica na cicatrização de feridas, da epitelização precoce, o aumento da proliferação de fibroblastos e a neovascularização, melhorando os sintomas e a qualidade de vida em pacientes tratados com doses elevadas de QT e com RT. Esta terapia atua, principalmente, no citocromo c-oxidase, flavinas e porfirinas que absorvem determinados comprimentos de onda (infravermelho), o que resulta na produção de energia para desenvolver os processos metabólicos das células, melhorar a microcirculação, aumentar a proliferação e mobilidade das células epiteliais e fibroblastos, para aceleraram a síntese de colágeno e, assim, diminuir as espécies reativas de oxigénio. O principal objetivo consiste em gerar um mecanismo protetor nos tecidos aumentando os níveis de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10.^(28, 32)

1.4 Objetivos

Apesar da existência de vários protocolos clínicos de atuação no caso da mucosite oral por tratamento oncológico, há ainda inconsistências na terapêutica, devido à falta de evidência científica da sua eficácia e efeitos colaterais. Estes aspetos assumem uma maior relevância se considerarmos que as crianças têm uma maior suscetibilidade para a MO e que nem todos os tratamentos lhes são indicados.

O objetivo desta revisão sistemática foi identificar e caracterizar as terapêuticas associadas à prevenção e tratamento da mucosite oral na criança, de modo a auxiliando o clínico na tomada de decisão.

2 Materiais e Métodos

Este estudo consiste numa revisão sistemática, a qual se define por uma pesquisa exaustiva da literatura científica pertinente para o tema em causa e a seleção das referências relevantes. Durante este processo é necessário delinear uma estratégia de pesquisa metódica e rigorosa com bastante sensibilidade para a obtenção de artigos significativos. ⁽³³⁾

2.1 Protocolo de registo

A presente revisão sistemática foi registada no *PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews)*, em anexo 1. A metodologia básica para o estudo seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

2.2 Questão de investigação

Foi definida uma questão para se proceder á investigação de acordo com a estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Resultados). Sendo assim, esta revisão sistemática teve como objetivo definir quais os tratamentos (I) mais indicados (C) na prevenção e tratamento (O) da mucosite oral induzida por tratamento oncológico em pacientes pediátricos (P)?

2.3 Estratégia de pesquisa

A pesquisa bibliográfica foi efetuada usando *PubMed/MEDLINE®*, *Grey literature* (Literatura Cinzenta) e *Embase*. Como Literatura Cinzenta foram selecionadas a NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e a TRIAL (*International Clinical Trials Registry Platform*), desde fevereiro a abril de 2022. Os respetivos termos de pesquisa encontram-se nas tabelas 4,5,6 e 7. Foram usados termos MeSH, texto livre e termos booleanos, “AND” e “OR”, de

forma a combinar as palavras da pesquisa. Esta pesquisa foi limitada a estudos realizados em humanos, publicados em língua inglesa ou portuguesa, nos últimos 20 anos.

Tabela 4-Pesquisa PubMed®

Pubmed	
#1	("oral mucositis" OR "oral cavity" OR "oral mucosa" OR "oral complications" OR "oral mucosa injuries") OR stomatitis[MeSH Terms]
#2	(children OR "pre-schooler*" OR "pre schooler*" OR childhood OR "pre teen*" OR "preteen*" OR "teen*" OR "teenager*" OR youth OR "paediatric patient*" OR "adolescen*" OR "paediatric population") OR (child[MeSH Terms] OR child preschool[MeSH Terms] OR preschool OR adolescent[MeSH Terms])
#3	(chemotherapy, "cancer treatment", "cancer therap*", "drug therap*" OR "radiation therap*" OR "oncological therap*" OR radiation OR "radiation injur*" OR "therap*") OR (radiotherapy[MeSH Terms] OR therapy[MeSH Subheading] OR antineoplastic agents[MeSH Terms] OR radiation[MeSH Terms] OR therapeutics[MeSH Terms])
#4	(cancer OR tumour) OR (neoplasms[MeSH Terms])
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabela 5- Pesquisa NICE

NICE				
Expressões utilizadas				
Oral mucositis				
Oral health	AND	cancer- treatment	AND	Children
Oral complications	AND	cancer- treatment	AND	Children

Tabela 6- Pesquisa TRIAL

TRIAL				
Expressões utilizadas				
Oral mucositis	AND	cancer-treatment	AND	Children

Tabela 7- Pesquisa EMBASE

Embase	
Expressões utilizadas	
#1	Exp mucosa inflammation/ or exp mouth mucosa/ or exp stomatitis
#2	Exp mouth cavity/
#3	Exp mouth mucosa/
#4	Exp stomatitis/ or exp mouth disease/ or exp mouth disease/ or exp mucosa inflammation/
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4
#6	exp child/
#7	exp childhood/
#8	exp preschool child/
#9	exp preschool child/
#10	exp adolescence/ or exp adolescente/
#11	exp juvenile/
#12	exp pediatric patient/

#13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12
#14	exp cancer chemotherapy/ or exp chemotherapy/ or exp cancer combination chemotherapy/
#15	exp radiotherapy/ or exp radiotherapy/ or exp cancer combination chemotherapy/
#16	exp drug therapy/
#17	exp antineoplastic agente/
#18	14 or 15 or 16 or 17
#19	exp malignant neoplasm/
#20	exp neoplasm/
#21	19 or 20
#22	5 and 13 and 18 and 21

2.4 Critérios de inclusão e exclusão

Esta revisão sistemática foi baseada em todos os estudos observacionais e experimentais, em inglês ou português, publicados nos últimos 20 anos, na população pediátrica com menos de 18 anos, que estiveram ou estão expostos a tratamento oncológico.

Foram excluídos todos os estudos/artigos de pesquisa secundária (revisões sistemáticas e meta-análises, revisões narrativas), assim como *case reports* e artigos de opinião, estudos realizados em adultos ou idosos e estudos realizados em crianças ou adolescentes com cancro que não foram submetidos a tratamento oncológicos. Também foram excluídos estudos em animais e *in vitro*.

2.5 Concordância inter-examinadores

De modo a avaliar a concordância entre os examinadores foi utilizado o coeficiente *kappa* de *Cohen*. Este coeficiente pode variar de -1 a +1, no qual 1 representa a concordância perfeita entre os examinadores.

2.6 Processo de triagem

A pesquisa e a triagem foram realizadas por duas revisoras independentes (FM e PC). A análise dos títulos e resumos foi a primeira etapa do processo. Em seguida, os artigos completos dos trabalhos incluídos foram lidos e analisados criteriosamente, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, para posterior extração dos dados. Qualquer desacordo entre os autores foi resolvido por uma discussão entre ambas, envolvendo um terceiro autor (RS).

2.7 Extração de dados

Os dados de artigos/estudos selecionados foram registados num formulário padronizado. Foram incluídos os seguintes itens: identificação do estudo; população do estudo e características basilares; tipo de intervenção; metodologia de estudo; taxas de conclusão do estudo; resultados; acompanhamento, principais conclusões.

2.8 Avaliação da qualidade dos estudos

Depois dos artigos selecionados e lidos na íntegra, foi feita a avaliação através da escala de Newcastle-Ottawa (NOS), mediante o design do estudo (Anexo 2). A análise foi efetuada a partir de três componentes: seleção dos grupos, (zero a quatro pontos); comparabilidade (zero a dois pontos) e resultados (zero a três pontos). O cálculo foi apresentado numericamente, sendo que cada

asterisco (*) correspondeu a um ponto, totalizando de zero a nove pontos. A partir deste resultado total, o grau de viés é definido em alto, moderado ou baixo.

3 Resultados

Após a combinação dos termos de pesquisa, foram analisados um total de 11693 artigos, dos quais 1890 na *MEDLINE*, 9538 na *EMBASE*, 262 na *NICE* e 7 na *TRIAL*. Após aplicados filtros restaram 263 na *MEDLINE*, 10 na *EMBASE*, 1 na *NICE* e 7 na *TRIAL*.

Seguidamente identificaram-se os duplicados, mas não existiam. Posteriormente, foi feita uma primeira leitura dos títulos e *abstracts* obtendo 23 artigos. Depois foram analisados por leitura integral os artigos restantes, excluindo 17 artigos. No final, obtiveram-se 6 artigos que integram a presente revisão sistemática. Estes resultados apresentam-se de forma esquemática em forma de fluxograma, na Figura 1.

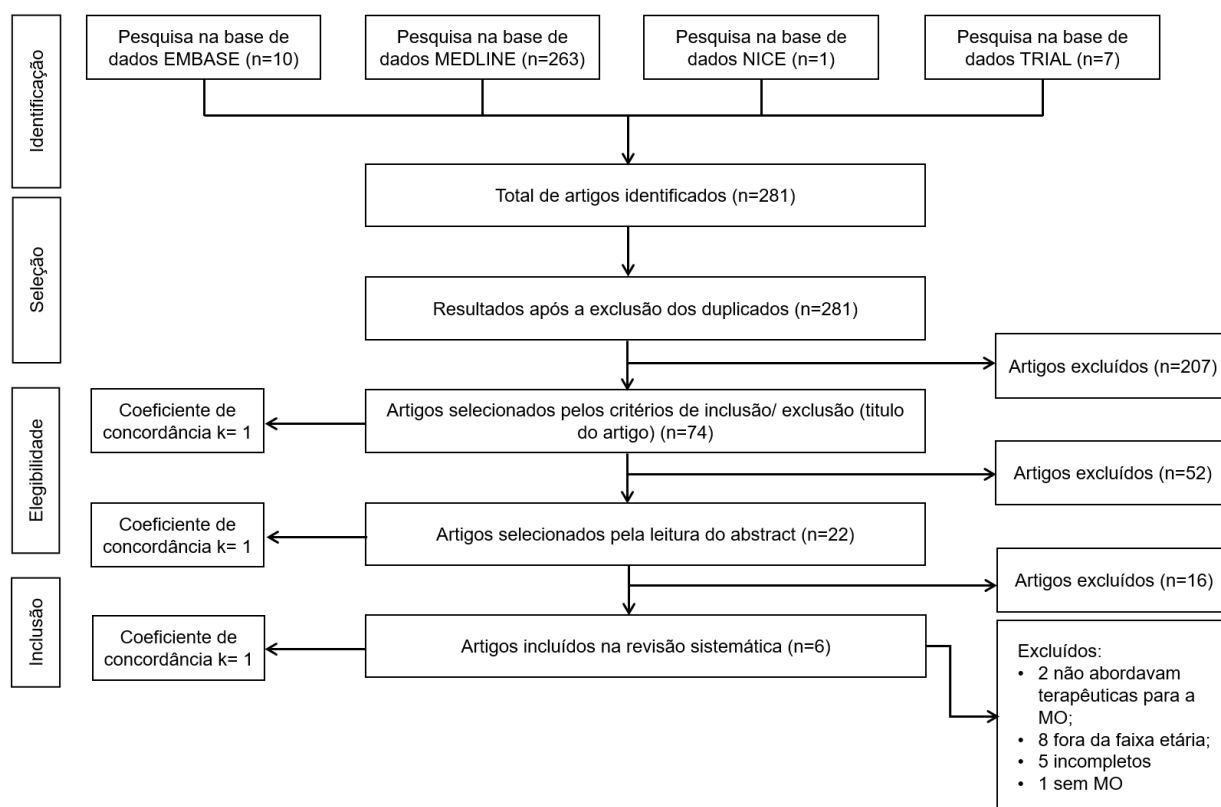


Figura 1- Fluxograma com dados da pesquisa

Na seleção dos estudos e no que concerne à avaliação da concordância inter-examinadores foi utilizado o coeficiente *kappa* de *Cohen*. O valor de *k* foi de 1 para a leitura dos títulos e resumos e de 1 para a leitura do texto integral, pelo que são consideradas concordâncias perfeitas. (Figura 1)

Tendo em conta os estudos obtidos foi registado em formato de tabela, os dados mais gerais de cada artigo sendo eles neste caso: autor, ano de publicação e país, tipo de estudo, tamanho amostra, idade e género, diagnóstico do paciente, tipo de terapia antineoplásica e a duração do tratamento para a MO (Tabela 8). Devido aos filtros aplicados restaram artigos desde 2017 a 2020 e a leucemia foi o diagnóstico de cancro comum a todos os artigos. O tamanho das amostras dos artigos diferiu, sendo que quinze foi o número mínimo de crianças incluídas nos estudos e sessenta o número máximo, os artigos variaram entre o primeiro ano de vida e o décimo oitavo. As terapias antineoplásicas descritas nos artigos seleccionados foram a quimioterapia e radioterapia isoladamente ou em combinação. Relativamente á duração do tratamento para a MO foi diversa entre artigos, oscilando entre 6 a 21 dias.

Posteriormente fez-se uma recolha de dados mais específica dos estudos em questão onde se extraíram as informações referentes ao tipo de MO, respetivo grau e os resultados gerais (Tabela 9). As terapias abordadas nestes artigos foram a crioterapia, o laser de baixa intensidade e a combinação deste com fotoquimioterapia, também foi estudado o óleo de andiroba, a Glutamina oral e a Palifermina. Em todos os estudos realizados os pacientes apresentavam algum tipo de MO. Apesar de nem todos os artigos terem atingido o mesmo grau de sucesso terapêutico, em geral ocorreu uma diminuição da MO.

Tabela 8- Características do estudo incluído

Autor, Ano de publicação e País	Tipo de estudo	Tamanho da amostra, idade e género	Diagnóstico do paciente	Tipo de terapia antineoplásica	Duração do tratamento para a MO
Kamsvåg <i>et al.</i> , 2020. Suécia	Ensaio clínico Randomizado Controlado	n= 49 4-17 anos 26 sexo masculino 23 sexo feminino	LLA, LMA, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásica, Linfocitose hemofagocítica, Serum amyloid a Linfoma, Neuroblastoma, Sarcoma de Ewing, Anemia Franconi, Talassemia, Anemia falciforme, Esclerose múltipla	Quimioterapia (QT) (bussulfano,)	13 dias
Medeiros- Filho <i>et al.</i> , 2017 Brasil	Ensaio clínico randomizado	n= 15 3-16 anos 14 sexo masculino 1 sexo feminino	Leucemia, Osteossarcoma, Linfoma, Sarcoma, meduloblastoma	QT (metotrexato, citarabina e dexametasona) Ou QT e RT	8 dias
Soares <i>et al.</i> , 2021 Brasil	Ensaio clínico randomizado duplamente cego	n= 60 6-12 anos	Leucemia	QT (metotrexato)	11 dias
Widjaja <i>et al.</i> , 2020 Indonésia	Ensaio de grupo controlado randomizado pré pós teste	n=48 1-18 anos 31 sexo masculino 17 sexo feminino	Leucemia linfoblástica aguda, risco standard Leucemia linfoblástica de alto risco	QT (metotrexato)	14 dias
Lauritano <i>et al.</i> , 2013 Itália	Estudo de caso controlo	n=40 7- 16 anos 21 sexo masculino 19 sexo feminino	Leucemia linfoblástica aguda	RT (150 cGy duas vezes por dia durante 4 dias	21 dias
Morris <i>et al.</i> , 2016 EUA	Ensaio clínico não randomizado	n= 27 1-16 anos 15 sexo masculino 12 sexo feminino	Leucemia linfoblástica aguda, Leucemia mieloide aguda (<i>requiring myeloablative allogeneic HSCT</i>)	QT e RT (irradiação corporal total, ectoposido e ciclofosfamida, seguido de metotrexato, ciclosporina ou tacrolimus e ciclosporina.	6 dias

Tabela 9- Características e resultados dos estudos incluídos

Autor e ano	Tipo de Terapia para a MO	Grau de Mucosite	Resultados
Kamsvåg <i>et al.</i> , 2020	Crioterapia oral (CO)	Todos os tipos	A viabilidade da CO em crianças é menor que o esperado, principalmente em menores de 15 anos
Medeiros- Filho <i>et al.</i> , 2017	Comparação da terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) e LLLT com fotoquimioterapia (PCT)	Lesões com 1.7-2 cm ²	Foi encontrada uma diferença após o 6º dia de utilização, o que foi confirmado pela redução das áreas das lesões. A redução foi maior no PCT + LLLT
Soares <i>et al.</i> , 2021	Comparação da utilização de óleo de andiroba com LLLT	Todos os tipos	O uso do óleo de andiroba reduziu significativamente a gravidade da MO e a dor, em comparação com o grupo de laser
Widjaja <i>et al.</i> , 2020	Glutamina oral	Todos os tipos	A incidência de MO foi significativamente menor no grupo de glutamina do que no grupo controle.
Lauritano <i>et al.</i> , 2013	Palifermina, intravenosa	1, 2 e 3	Ocorreu redução da gravidade da MO, diminuição da necessidade de alimentação parenteral e ausência de infecções oportunistas.
Morris <i>et al.</i> , 2016	Palifermina	Todos os tipos	Bom perfil de segurança de utilização e bem tolerada em todas as coortes de idade. A sua eficácia aumenta com o aumento da dose administrada

Tabela 10- Modified New-Castel Ottawa Scale

Study ID	SELECTION	COMPARABILITY	EXPOSURE	TOTAL SCORE Risk: ≤6 = high 7-8= moderate ≥9= low
Kamsvåg <i>et al.</i> , 2020	*	*	**	4
Medeiros- Filho <i>et al.</i> , 2017	**	**	****	8
Soares <i>et al.</i> , 2021	**	*	****	7
Widjaja <i>et al.</i> , 2020	**	**	****	8
Lauritano <i>et al.</i> , 2013	*	**	**	5
Morris <i>et al.</i> , 2016	*	*	***	5

Relativamente á análise efetuada para verificar o risco de viés, *Modified New-Castel Ottawa Scale*, (Tabela 10) pode concluir-se que 3 artigos obtiveram um risco de viés alto e os restantes 3 um risco de viés moderado. O objetivo desta análise consiste em averiguar a qualidade da metodologia de cada estudo e é de referir que quanto menor é o risco de viés melhor será o artigo.

4 Discussão

O paciente pediátrico submetido ao tratamento antineoplásico apresenta um constante desconforto, posto isto o presente estudo é particularmente importante, porque reúne informação relevante na abordagem do paciente com MO, potenciando o seu bem-estar e, em última instância, o sucesso do seu tratamento oncológico. A percepção da dor nestes casos é bastante delicada sendo que nem sempre se obtém um feedback concreto por parte dos pacientes. Cada vez mais se encontram terapêuticas acessíveis do ponto de vista económico e com aplicação relativamente simples. O médico dentista tem como dever informar-se dos aspetos mais particulares de cada terapia de modo a que seja possível empregar um método terapêutico mais preciso.

A sintomatologia da MO tem um grande impacto, no tratamento antineoplásico, podendo limitar a dose administrada. Está também relacionada com uma maior incidência de infeções oportunistas, com necessidade de nutrição parental, com o consumo de medicação analgésica e, conseqüentemente obrigar à hospitalização do paciente. Como se compreende, aumenta a morbidade e sofrimento do paciente, assim como os custos de saúde e, em certos casos, pode levar à morte do paciente. ⁽³⁴⁾

4.1 Prevenção da MO com a utilização de Crioterapia

A crioterapia oral consiste no arrefecimento da boca, durante as sessões de quimioterapia. Foi utilizada pela primeira vez para prevenir a mucosite oral em adultos. A CO promove vasoconstrição local, resultando na redução da absorção dos quimioterápicos pela mucosa oral e ocasionando uma menor toxicidade tecidual. Em adultos, há evidência de que o CO pode reduzir a incidência e gravidade da MO, mas na população pediátrica não se sabia se a sua aplicação era eficaz, pelo que o estudo de Kamsvåg *et al* averiguou a viabilidade e eficácia desta terapia. ⁽³⁴⁾

Neste estudo foi utilizada CO como terapêutica da sintomatologia da MO. Foram controlados fatores como os cuidados de higiene oral, incluindo tratamentos dentários anteriores à quimioterapia e exames orais diários. Foram

administrados às crianças, para o alívio da dor, paracetamol com adição de opióides. A maioria das crianças tinha sonda nasogástrica ou gastrostomia endoscópica percutânea, para suporte nutricional. Constatou-se que, apesar desta intervenção ser simples e de baixo custo, a viabilidade da CO nas crianças foi menor que o esperado, principalmente nas crianças mais novas. Não foi possível constatar uma redução no grau de MO, dor oral ou uso de opióides em crianças que foram submetidas a transplante de células tronco hematopoiéticas.⁽³⁴⁾

Averiguou-se que as crianças tiveram mais dificuldades em cumprir a intervenção do que o esperado. O desconforto foi o motivo mais frequente para não aceitar a CO, contudo as náuseas e o sono também impediram as crianças de a usar de acordo com as instruções indicadas. No entanto, nem todas as crianças relataram desconforto com a intervenção e algumas conseguiram usar CO até 4 h. Todas as crianças aceitaram receber CO por um dia, ou seja a adesão foi de 100%.⁽³⁴⁾

O tempo exato necessário para que o arrefecimento da cavidade oral tivesse efeito na mucosa não é conhecido. Os critérios predefinidos de 30 min, em 70% das sessões de quimioterapia, foram definidos com base em discussões com clínicos e especialistas da área, levando em consideração a evidência científica e as possíveis dificuldades na adesão das crianças a este tipo de intervenção.⁽³⁴⁾

Os fatores limitantes deste estudo foram a heterogeneidade dos pacientes no tipo de cancro, em idade, na forma em que a crioterapia foi dispensada e a impossibilidade de atenção completa por parte da enfermagem durante o ensaio clínico. Desta forma, a adesão à CO foi baixa. Serão necessários estudos futuros de CO em crianças, com uma amostra mais homogénea, uma CO mais apelativa e uma equipa de enfermagem mais disponível.⁽³⁴⁾

4.2 Comparação e relação do laser e fotoquimioterapia no tratamento da MO

Diferentes terapias são relatadas para beneficiar os pacientes acometidos pela MO, como a terapia com laser de baixa potência (LLLT), cujos efeitos incluem o aumento da síntese de endorfinas, redução da atividade das fibras C e bradicinina, alteração do limiar de dor, aumento da produção de fibroblastos e aumento da atividade da síntese de colagénio. ⁽³⁵⁾

Por outro lado, a fotoquimioterapia (PCT) é um método promissor para a superação de infeções. A PCT consiste numa interação entre um composto não tóxico (fotossensibilizador) e oxigénio, que reage na presença de luz num comprimento de onda adequado, resultando em espécies reativas capazes de inviabilizar as células, causando a destruição seletiva do tecido, assim como de microorganismos. ⁽³⁵⁾

No estudo de Medeiros *et al*, foram incluídas crianças/adolescentes de três a 18 anos na fase indutiva da quimioterapia, com lesões bilaterais de MO e dimensões entre 1,7–2 cm². ⁽³⁵⁾ Os tratamentos (PCT + LLLT e LLLT sozinho) foram realizados em ambiente hospitalar. Antes do tratamento antineoplásico, a MO foi avaliada e foi selecionada uma lesão de cada lado da cavidade oral, sendo o local de eleição a mucosa labial. Os pacientes foram submetidos a tratamentos e avaliações após sessões de quimioterapia ou radioterapia. ⁽³⁵⁾ Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, a partir do sexto dia de tratamento. No final do período de avaliação, o grupo PCT + LLLT apresentou áreas de lesão menores, demonstrando maior efeito terapêutico em comparação ao LLLT isolado. ⁽³⁵⁾

4.3 Comparação da utilização do óleo de Andiroba com o laser de baixa potência no tratamento da MO

A fitoterapia é uma nova área de pesquisa que tem como objetivo prevenir e/ou tratar a MO. A *Carapa guianensis Aubl*, comumente conhecida como

andiroba, é uma das plantas medicinais mais utilizadas na Amazônia. Tem sido usado pelos povos indígenas e populações locais há muitos anos, para curar infecções do trato respiratório superior, dermatites, lesões cutâneas, lesões cutâneas secundárias, úlceras, abrasões, reumatismo e também como relaxante muscular. ⁽³⁶⁾

No estudo realizado por Soares *et al* analisou-se a eficácia da Andiroba em comparação com o laser de baixa potência. Este gel, foi utilizado na concentração de 3%, em crianças com leucemia em tratamento quimioterápico. Os pacientes foram divididos em dois grupos de estudo: Grupo 1 (laser) e Grupo 2 (andiroba). ⁽³⁶⁾

No grupo laser, cada paciente foi submetido a tratamento diário com laser vermelho de baixa frequência. No grupo andiroba, cada paciente foi submetido a quatro aplicações diárias (a cada 6 h) de andiroba *Orabase* 3% sobre a lesão, depois de se realizarem procedimentos de higiene oral. Após a aplicação de andiroba *Orabase*, evitou-se a ingestão de qualquer alimento ou bebida por um tempo mínimo de 60 min. ⁽³⁶⁾

O gel de andiroba demonstrou maior potencial analgésico, comparado com o laser de baixa potência, não demonstrando efeitos colaterais locais e/ou sistêmicos nos pacientes. Observou-se que o grau de gravidade da MO durante o quarto, quinto e sexto dias e o nível de dor durante o segundo, terceiro e quarto dias em pacientes do grupo andiroba foram significativamente menores ($p < 0,05$), em comparação com os pacientes do grupo laser. O estudo atual estabeleceu que a andiroba pode ser eficaz na redução da gravidade e dos sintomas dolorosos da MO e também apresenta melhores resultados, em comparação com o uso do laser de baixa potência. Assim, pode ser considerado como um tratamento conveniente e alternativo da MO, com as vantagens de ser mais acessível, económico e fácil de usar. O paciente pode aplicar o óleo sem qualquer supervisão ou assistência profissional. ⁽³⁶⁾

4.4 Eficácia da glutamina na prevenção da MO

A glutamina atua na aceleração da divisão dos leucócitos em conjunto com os macrófagos no sistema imunológico. A glutamina estimula a síntese de hexosamina como um material formador de mucina que reveste a mucosa e como barreira na prevenção da translocação bacteriana. O uso de glutamina na prevenção da mucosite oral em crianças com LLA após quimioterapia com altas doses de metotrexato é amplamente conhecido, mas não há acordo sobre a método de prevenção e tratamento da mucosite oral.⁽³⁷⁾

Widjaja *et al*, realizou um estudo com uma amostra homogênea e controlada e dois grupos de estudo, o grupo glutamina e o grupo placebo. Foi administrada glutamina oral na dose de 400mg/kg/dia para a prevenção de mucosite oral, em crianças com LLA que se encontravam em tratamento com QT em particular com metotrexato, em altas doses.⁽³⁷⁾ Determinou-se que 62,5% dos indivíduos do grupo placebo apresentaram mucosite após a administração de altas doses de metotrexato, enquanto o grupo de tratamento que recebeu glutamina apresentou apenas 4,2%.⁽³⁷⁾ No grupo glutamina, o estágio da mucosite oral foi menor do que no grupo placebo. No grupo glutamina nenhum indivíduo sofreu de MO graus 3 ou 4.

Não se encontraram efeitos colaterais significativos do uso da suplementação com glutamina, mesmo em grandes doses, pois é um aminoácido naturalmente presente no corpo humano e é bem regulado pelo organismo.⁽³⁷⁾

4.5 Eficácia e segurança da palifermina na prevenção da MO

A palifermina tem sido reconhecida como um medicamento capaz de diminuir a incidência e a duração da mucosite em pacientes com leucemia linfoblástica que recebem quimioterapia mielotóxica antes de serem submetidos ao transplante de células-tronco de medula óssea.⁽³⁸⁾

Lauritano *et al*, realizou um estudo no qual a palifermina é administrada apenas ao grupo de estudo e seus efeitos são comparados com um grupo controle que não recebeu palifermina. Foi administrada com uma dose de 60 mg/kg como injeção intravenosa em *bolus* por três dias consecutivos antes e três dias consecutivos, após a terapia mieloablativa (num total de seis doses).⁽³⁸⁾ A MO grau três ou superior foi observada em 25% dos participantes no grupo de estudo e em 55% no grupo controle. Os casos de MO igual ou superior ao grau 2 foram observados em 60% dos participantes no grupo que recebeu palifermina e em 86% dos indivíduos do grupo controle, enquanto que MO de grau igual ou superior a um tiveram uma incidência de 75% no grupo de estudo e 90% no grupo controle.⁽³⁸⁾ Neste caso, a duração média dos episódios de mucosite oral foram de 6 dias quando a palifermina foi administrada e 12 dias no grupo controle. Graças à redução da gravidade da MO, a duração da nutrição parenteral também foi significativamente reduzida: 15 dias no tratamento *versus* 16 dias no grupo controle. Contudo, não houve diferença no número de infecções oportunistas ocorridas.⁽³⁸⁾ Este estudo demonstra a eficácia clínica da palifermina no tratamento da MO em pacientes pediátricos, embora não a consiga eliminar, permite uma melhoria notável no estado do paciente, o que é fundamental para indivíduos que já estão altamente debilitados por leucemias e quimioradioterapias. Além disso, a administração de palifermina pode ser considerada geralmente segura e sem complicações significativas.⁽³⁸⁾ Morris *et al.*, comprovou que não ocorreram alterações laboratoriais clinicamente importantes (testes de função hepática, amilase, lipase, hemograma completo e perfil metabólico completo) em pacientes que utilizaram palifermina durante o período de tratamento. ⁽³⁹⁾ Os objetivos foram determinar uma dose segura e tolerável de palifermina e caracterizar o perfil farmacocinético e a eficácia em pacientes pediátricos em diferentes faixas etárias. Incluiu assim 3 coortes de idade (1 -2, 3 -11 e 12-16 anos) para determinar se havia uma diferença relacionada com a idade, na exposição ao medicamento em 3 níveis de dose (40, 60 e 80 µg/kg/dia). ⁽³⁹⁾

Neste estudo, a palifermina foi bem tolerada e mostrou um bom perfil de segurança em todos os 3 níveis de dose, nas 3 coortes pediátricas, o que se

encontra em concordância com a segurança da utilização de palifermina referenciado por Lauritano *et al* anteriormente. ⁽³⁹⁾

4.6 Medicina alternativa

A utilização de agentes naturais, as denominadas plantas medicinais, são uma técnica milenar. Uma vez avaliadas cientificamente, constituem terapêuticas menos agressivas complementares à medicina convencional. ⁽⁴⁰⁾

O estudo realizado por Guedes JVO *et al.*, abordou a utilização de camomila, própolis, mel e aloe vera como agentes naturais no controlo da dor e reparação tecidual causado pela MO. Neste concluiu-se que a crioterapia associada à infusão de camomila pode reduzir a ocorrência de MO e possuiu resultados mais eficazes do que a utilização individual de crioterapia. Por outro lado, o própolis também tem sido bastante estudado pois possui propriedades analgésicas, efeitos antioxidantes, anti-inflamatórias, bactericidas e cicatrizantes, sendo bastante aconselhável a sua utilização em diversas patologias incluindo pacientes submetidos a tratamento antineoplásico. Com a utilização de mel também ocorreu uma diminuição da gravidade das lesões orais, o que proporcionou um alívio dos sintomas. Foram ainda realizados estudos de comparação entre a utilização de aloe vera e bicarbonato de sódio sendo que o primeiro demonstrou ser eficaz no tratamento da MO. ⁽⁴⁰⁾

4.7 Reflexão critica

A população em análise, sujeita ao tratamento antineoplásico, evidencia frequentemente dor e desconforto geral, resultante da terapia e das sequelas a ela associadas, o que ocasiona uma maior taxa de abandono e/ou intolerância ao tratamento experimental, sobretudo quando o benefício não é imediato.

Tendo em conta os artigos selecionados nesta revisão sistemática e o que foi referido anteriormente, a maioria dos estudos apresentavam limitações devido ao tamanho reduzido da amostra, a fatores associados com o desenho do estudo e a aceitação do tratamento pelo paciente. Compreende-se, desta forma, que três artigos apresentassem alto risco de viés.

Neste estudo utilizaram-se 4 bases de dados e a metodologia *PRISMA*. Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados, um ensaio clínico não randomizado e um estudo de caso controlo. De acordo com a pirâmide do conhecimento, os ensaios clínicos ocupam uma posição próxima do topo pela robustez da evidência que apresentam. Não obstante, não está destituída de limitações, pelo viés na seleção dos artigos, como referido em cima. De facto, apesar da metodologia rigorosa, existe a possibilidade da eliminação de artigos importantes, devido à utilização de filtros de linguagem, limitação temporal e tipo de estudos selecionados.

5 Conclusão

Tendo em conta os artigos apresentados nesta revisão sistemática e apesar das limitações referidas, conclui-se que existem terapêuticas eficazes no seu controlo.

Neste estudo foi possível averiguar os seguintes aspetos:

- A crioterapia necessita de mais estudos na área pediátrica, pois sendo uma terapêutica simples e eficaz no adulto ainda carece de evidência científica nesta faixa etária.
- A combinação de LLLT com PCT favoreceu a cicatrização e a diminuição de infeções na cavidade oral, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.
- O gel de Andiroba tem um potencial analgésico elevado, comparado com o laser e é bem tolerado pelo paciente. O modo de aplicação é simples e não apresenta efeitos colaterais.
- A utilização de glutamina é segura, atuando também como barreira na translocação bacteriana.
- Relativamente à palifermina além de ser eficaz no controlo da MO, não interfere com o funcionamento dos sistemas.
- Além das opções terapêuticas convencionais, há um número crescente de produtos medicinais com sucesso científico no controlo da MO.

O sucesso do tratamento oncológico reflete-se não só na cura do cancro, mas também na diminuição dos efeitos secundários associados ao tratamento. A MO surge, assim, como um desafio para o oncologista pediátrico e odontopediatra. Informar o clínico das terapêuticas disponíveis na abordagem da MO, a sua utilização e limitações foi objetivo desta revisão sistemática. Espera-se que, desta forma, se possa desenvolver um plano de tratamento personalizado e baseado na evidência, permitindo o melhor controlo da MO, potenciando, assim, o sucesso do tratamento antineoplásico.

6 Referências

1. Institute NC. What is Cancer? may 2021 [Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>].
2. Organization WH. Cancer 2021 [cited 2021. Available from: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1].
3. Organization WH. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. 2020.
4. Cancro LPCo. O que é o cancro? 2021 [Available from: <https://www.ligacontracancro.pt/o-que-e-o-cancro/>].
5. Lisboa I. Alguns tipos de cancro 2021 [cited 2021 2021 November]. Available from: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/alguns-tipos-de-cancro/>.
6. Acreditar. Cancro Pediátrico [Available from: <https://www.acreditar.org.pt/pt/base1/68>].
7. Castro FROd. Oncologia Pediátrica [cited 2021. Available from: <https://froc.pt/oncologia-pediatica/>].
8. Pediátrica PdiPdo. Cancro Pediátrico, Causas 2021 [cited 2021. Available from: <https://www.pipop.info/pais-e-amigos/causas/>].
9. Plano europeu de Luta contra o cancro (2021).
10. Iriart JAB. Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. Cadernos de saude publica. 2019;35.
11. Sousa M. A Psicossomática e o Reiki. São Paulo: O Portal dos Psicólogos. 2012.
12. Wang JJ, Lei KF, Han F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018;22(12):3855-64.
13. Silveira FM, Wysocki AD, Mendez RDR, Pena SB, Santos EMd, Malaguti-Toffano S, et al. Impact of chemotherapy treatment on the quality of life of patients with cancer. Acta Paulista de Enfermagem. 2021;34.
14. Ribeiro ILA, Valença A, Bonan P. Odontologia na oncologia pediátrica. João Pessoa: Ideia. 2016.
15. Borges BS, do Vale DA, Aoki R, Trivino T, Fernandes KS. Atendimento odontológico de paciente submetido à radioterapia em região de cabeça e pescoço: relato de caso clínico. Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo. 2019;30(3):332-40.

16. Dyson KA, Stover BD, Grippin A, Mendez-Gomez HR, Lagmay J, Mitchell DA, et al. Emerging trends in immunotherapy for pediatric sarcomas. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):78.
17. Oliveira BA, Gomide LMM. Imunoterapia no tratamento do Câncer. *Revista InterSaúde.* 2020;1(2):89-100.
18. UK Cwc. Cancer in children 2021 [Available from: <https://www.childrenwithcancer.org.uk/childhood-cancer-info/understanding-cancer/types-of-cancer/>].
19. Ritwik P. Dental Care for Patients With Childhood Cancers. *Ochsner J.* 2018;18(4):351-7.
20. Berger Velten D, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto MH. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):107.
21. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary secretory disorders, inducing drugs, and clinical management. *International Journal of Medical Sciences.* 2015;12(10):811.
22. Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017(7).
23. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *Journal of clinical and experimental dentistry.* 2014;6(1):e81.
24. Rogulj A, Brzak BL, Boras VV, Brailo V, Milenovic M. Oral complications of head and neck irradiation. *Libri Oncol.* 2017;45(2-3):89-93.
25. Raj R, Thankappan K, Janakiram C, Iyer S, Mathew A. Etiopathogenesis of Trismus in Patients With Head and Neck Cancer: An Exploratory Literature Review. *Craniofacial Trauma & Reconstruction.* 2020;13(3):219-25.
26. Peterson D, Bensadoun R-J, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Annals of Oncology.* 2009;20:iv174-iv7.
27. Do esôfago dcc. *Linhas de Consenso. Pâncreas.* 2016;3(5):3.5.
28. Navarro-Wike PI, Leiva-Contreras CA, Donoso-Hofer F. Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. *International journal of odontostomatology.* 2021;15(1):263-70.

29. Marisa Matos SRIP. Mucosite Oral em Radioterapia Linha de Consenso 2017.
30. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1027-47.
31. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veettil SK, Menon RK. 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.* 2021;28(4):2852-67.
32. Muniz AB, de Holanda MAR, de Abreu KN, Macedo SB, Bessa ERL, Leite LDP, et al. Mucosite oral em crianças com câncer: dificuldades de avaliação e de terapia efetiva. *Research, Society and Development.* 2021;10(11):e435101120018-e.
33. DONATO H, DONATO M. Etapas na Condução de uma Revisão Sistemática. *Acta Médica Portuguesa.* 2019;32(3).
34. Kamsvåg T, Svanberg A, Legert KG, Arvidson J, von Essen L, Mellgren K, et al. Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations—a feasibility study and randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer.* 2020;28(10):4869-79.
35. Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: randomized clinical trial. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2017;18:39-45.
36. dos Santos Soares A, Wanzeler AMV, Cavalcante GHS, da Silva Barros EM, Carneiro RdCM, Tuji FM. Therapeutic effects of andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) oil, compared to low power laser, on oral mucositis in children underwent chemotherapy: A clinical study. *Journal of Ethnopharmacology.* 2021;264:113365.
37. Widjaja NA, Pratama A, Prihaningtyas RA, Irawan R, Ugrasena I. Efficacy oral glutamine to prevent oral mucositis and reduce hospital costs during chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: apjcp.* 2020;21(7):2117.
38. Lauritano D, Petruzzi M, Di Stasio D, Lucchese A. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute

lymphoblastic leukaemia: a case–control study. *International Journal of Oral Science*. 2014;6(1):27-30.

39. Morris J, Rudebeck M, Neudorf S, Moore T, Duerst R, Shah AJ, et al. Safety, pharmacokinetics, and efficacy of palifermin in children and adolescents with acute leukemias undergoing myeloablative therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(7):1247-56.

40. Guedes J. uso de agentes naturais no manejo da mucosite oral.

7 Anexos

7.1 Anexo 1- PROSPERO

NIHR National Institute for Health Research **PROSPERO** International prospective register of systematic reviews

Home | About PROSPERO | How to register | Service information | Search | My PROSPERO | Logout: Maria Francisca Marvão

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

This record cannot be edited because it is being assessed by the editorial team

Print | PDF

Exit

1. * Review title. ⓘ
Give the title of the review in English

Therapeutic management of cancer treatment-induced oral mucositis in a paediatric population

39 words remaining

2. Original language title. ⓘ
For reviews in languages other than English, give the title in the original language. This will be displayed with the English language title.

Abordagens terapêuticas da mucosite oral induzida por tratamento anti-neoplásico na população pediátrica – uma revisão sistemática

34 words remaining

3. * Anticipated or actual start date. ⓘ
Give the date the systematic review started or is expected to start.

02/11/2021

4. * Anticipated completion date. ⓘ
Give the date by which the review is expected to be completed.

23/06/2022

5. * Stage of review at time of this submission. ⓘ
This field uses answers to initial screening questions. It cannot be edited until after registration.
Tick the boxes to show which review tasks have been started and which have been completed.
Update this field each time any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Piloting of the study selection process	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Formal screening of search results against eligibility criteria	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Data extraction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Risk of bias (quality) assessment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Data analysis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

The methodology is ongoing

6. * Named contact. ⓘ
The named contact is the guarantor for the accuracy of the information in the register record. This may be any member of the review team.

Maria Francisca Marvão


Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Ms Marvão

7. * Named contact email. ⓘ
Give the electronic email address of the named contact.

mfranciscamarvao@gmail.com

8. Named contact address

PLEASE NOTE this information will be published in the PROSPERO record so please do not enter private information, i.e. personal home address 

Give the full institutional/organisational postal address for the named contact.

Estrada da Circunvalação n3504-505 Viseu, Portugal

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+351967906702

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Faculty of Dental Medicine, Catholic University of Portugal

Organisation web address:

https://fmd.viseu.ucp.pt/pt-pt

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

NOTE: email and country now MUST be entered for each person, unless you are amending a published record.

+ Ms Maria Francisca Marvão. Faculdade de Medicina Dentária da Universidade Católica Portuguesa

+ Dr Patricia Correia. Faculty of Dental Medicine, Catholic University of Portugal

12. * Funding sources/sponsors.

Details of the individuals, organizations, groups, companies or other legal entities who have funded or sponsored the review.

Not applicable

297 words remaining

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

Not applicable

297 words remaining

13. * Conflicts of interest.

List actual or perceived conflicts of interest (financial or academic).

None

Yes

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. NOTE: email and country must be completed for each person, unless you are amending a published record.

15. * Review question.

State the review question(s) clearly and precisely. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using P(I)E(C)OS or similar where relevant.

How to best manage cancer- treatment-induced oral mucositis in paediatric patients

238 words remaining

16. * Searches. ⓘ

State the sources that will be searched (e.g. Medline). Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication date). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment below.)

PRISMA methodology will be used to perform this systematic review.

The following bibliographic databases will be used: PubMed/MEDLINE, Web of Science, grey literature and if available Embase.

Searches will be restricted to English and Portuguese and at least in the last 20 years (pending results from the pilot study)

251 words remaining

17. URL to search strategy. ⓘ

Upload a file with your search strategy, or an example of a search strategy for a specific database, (including the keywords) in pdf or word format. In doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Or provide a URL or link to the strategy. Do NOT provide links to your search results.

[\[Click here to check\]](#)

Not applicable

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Drop files here to upload

Delete uploaded PDF

I give permission for this file to be made publicly available

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied. ⓘ

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Oral mucositis is one of the most frequent acute side effects in children receiving therapy for cancer. It consists of an

18. * Condition or domain being studied. ⓘ

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied in your systematic review.

Oral mucositis is one of the most frequent acute side effects in children receiving therapy for cancer. It consists of an inflammation of the oral mucosa due to cytostatic agents and/or ionizing radiation. Mucositis ranges from mild to severe, depending on therapy agents and from patient to patient. It is characterized by erythema or ulceration and can result in pain, dysphagia and inability to communicate. Within the multidisciplinary team, the dentist is responsible to establish preventative and therapeutic regimens, in order to minimise symptoms and improve quality of life of the child treated for cancer.

Domain: paediatric patients with oral mucositis due to cancer treatment

95 words remaining

19. * Participants/population. ⓘ

Specify the participants or populations being studied in the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion criteria: paediatric population (Children and young people aged < 18 years) that had or are having cancer-treatment

Exclusion criteria: Adults and elderly. Children and adolescents with cancer but no treatment

169 words remaining

20. * Intervention(s), exposure(s). ⓘ

Give full and clear descriptions or definitions of the interventions or the exposures to be reviewed. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

All management strategies aiming at preventing or treating oral mucositis will be considered. They will be stratified according to the level of scientific evidence.

176 words remaining

21. * Comparator(s)/control. ⓘ

Where relevant, give details of the alternatives against which the intervention/exposure will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Prevention of oral mucositis or improvement of oral mucositis due to therapeutic management

187 words remaining

22. * Types of study to be included.

Give details of the study designs (e.g. RCT) that are eligible for inclusion in the review. The preferred format includes both inclusion and exclusion criteria. If there are no restrictions on the types of study, this should be stated.

Inclusion criteria: any primary research study/ paper
Exclusion criteria: any secondary research study/ paper and animal studies

134 words remaining

23. Context.

Give summary details of the setting or other relevant characteristics, which help define the inclusion or exclusion criteria.

Not applicable

247 words remaining

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

The primary outcomes are prevention of oral mucositis development and improvement of oral mucositis symptoms

185 words remaining

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat'.

Not applicable

197 words remaining

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Not applicable

297 words remaining

Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat'.

Not applicable

297 words remaining

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

PRISMA guidelines will be used throughout the research strategy. Papers/ studies selection will be screened by two investigators independently and by a third reviewer, in case of discrepancies. Data extractions of selected papers/ studies will be recorded in a standardized form. The following items will be included: identification of the study; study population and baseline characteristics; type of intervention; study methodology; recruitment methods and study completion rates; outcomes; main findings; times of measurement, follow-up; implications for clinical practice and conclusions.

220 words remaining

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State which characteristics of the studies will be assessed and/or any formal risk of bias/quality assessment tools that will be used.

PRISMA guidelines will be used throughout the research strategy. Papers/ studies selection will be screened by two investigators independently and by a third reviewer, in case of discrepancies. Data extractions of selected papers/ studies will be recorded in a standardized form. The following items will be included: identification of the study; study population and baseline characteristics; type of intervention; study methodology; recruitment methods and study completion rates; outcomes; main findings; times of measurement, follow-up; implications for clinical practice and conclusions.

120 words remaining

28. * Strategy for data synthesis.

Describe the methods you plan to use to synthesise data. This must not be generic text but should be specific to your review and describe how the proposed approach will be applied to your data.

If meta-analysis is planned, describe the models to be used, methods to explore statistical heterogeneity, and software package to be used.

Data extractions of selected papers/ studies will be recorded in a standardized form. The following items will be included: identification of the study (last author, year, country); study population (number and ages); type of intervention/treatment; study methodology; study completion rates, follow-up; outcomes and main findings

29. * Analysis of subgroups or subsets. ⓘ

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

not applicable

248 words remaining

30. * Type and method of review. ⓘ

Select the type of review, review method and health area from the lists below.

Type of review

- Cost effectiveness
- Diagnostic
- Epidemiologic
- Individual patient data (IPD) meta-analysis
- Intervention
- Living systematic review
- Meta-analysis
- Methodology
- Narrative synthesis
- Network meta-analysis
- Pre-clinical
- Prevention
- Prognostic
- Prospective meta-analysis (PMA)
- Review of reviews

Review of reviews

Service delivery

Synthesis of qualitative studies

Systematic review

Other

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

Blood and immune system

Cancer

Cardiovascular

Care of the elderly

Child health

Complementary therapies

COVID-19

Crime and justice

Dental


Digestive system

Ear, nose and throat

Education

- Endocrine and metabolic disorders
- Eye disorders
- General interest
- Genetics
- Health inequalities/health equity
- Infections and infestations
- International development
- Mental health and behavioural conditions
- Musculoskeletal
- Neurological
- Nursing
- Obstetrics and gynaecology
- Oral health
- Palliative care
- Perioperative care
- Physiotherapy
- Pregnancy and childbirth
- Public health (including social determinants of health)
- Rehabilitation
- Respiratory disorders
- Service delivery

- Tropical Medicine
- Urological
- Wounds, injuries and accidents
- Violence and abuse

31. Language. ⓘ
 Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon  to remove any added in error.

Select a language ▼

English
 Portuguese-Local

There is an English language summary.
 There is not an English language summary

32. Country. ⓘ
 Select the country in which the review is being carried out. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Select a country ▼

Portugal

33. Other registration details. ⓘ
 Name any other organisation where the systematic review title or protocol is registered (e.g. Campbell, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned by them. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

Not applicable

48 words remaining

34. Reference and/or URL for published protocol.

If the protocol for this review is published provide details (authors, title and journal details, preferably in Vancouver format)

Not applicable

Add web link to the published protocol. [\[Click here to check\]](#)

Not applicable

Or, upload your published protocol here in pdf format. Note that the upload will be publicly accessible.

Drop files here to upload

Delete uploaded PDF

- I give permission for this file to be made publicly available
- Do not make this file publicly available until the review is complete

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Do you intend to publish the review on completion?

- Yes
- No

Give brief details of plans for communicating review findings.?

A scientific paper will be written after completion of the systematic review

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords help PROSPERO users find your review (keywords do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

Paediatric cancer treatment
oral mucositis
Cancer-treatment induced oral mucositis
Paediatric
Child
Cancer
Oral mucositis
Cancer treatment

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

If you are registering an update of an existing review give details of the earlier versions and include a full bibliographic reference, if available.

Not applicable

47 words remaining

38. * Current review status.

Update review status when the review is completed and when it is published.
New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

- Ongoing
- Completed but not published
- Completed and published
- Completed published and being updated, including Living Systematic Reviews
- Discontinued

39. Any additional information.

Provide any other information relevant to the registration of this review.

Not applicable

38. * Current review status. ⓘ

Update review status when the review is completed and when it is published.
New registrations must be ongoing so this field is not editable for initial submission.

- Ongoing
- Completed but not published
- Completed and published
- Completed published and being updated, including Living Systematic Reviews
- Discontinued

39. Any additional information. ⓘ

Provide any other information relevant to the registration of this review.

Not applicable

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available. ⓘ

Leave empty until publication details are available OR you have a link to a preprint (NOTE: this field is not editable for initial submission).
List authors, title and journal details preferably in Vancouver format.

Give the link to the published review or preprint.

Exit

[Contact us](#)

[Disclaimer](#)

[Accessibility](#)

[Cookies and Privacy](#)


UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Centre for Reviews and
Dissemination
University of York
York, UK
YO10 5DD

7.2 ANEXO 2- Modified New-Castel Ottawa Scale

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Note: A study can be awarded a maximum of one star () for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.*

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, e.g., record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Appendix 3. Modified Newcastle Ottawa scale

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE CONTROL STUDIES
(adapted on March 1, 2019)

Selection (x/4)

1) Is the case definition adequate?

- a) Independent validation (i.e. incl. radiology/histology/anapath. confirmation) *
- b) Record linkage (hospital/insurance data with no external validation, i.e. radiology/histology/ anapath.)
- c) Self-report
- d) No description

2) Representativeness of the cases

- a) Consecutive or obviously representative series of cases, with exclusion/refusal rate <10%, or description provided of those excluded and no evidence of selection bias *
- b) Potential for selection biases, or not stated

3) Selection of Controls

- a) Community controls *
- b) Hospital controls
- c) No description

4) Definition of Controls

- a) No history of disease (endpoint) *
- b) Possible history of disease (endpoint), or not stated

Comparability (x/2)

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) Study controls for age, sex, calendar year (if overall study period ≥ 15 years), major site-specific factors, i.e. smoking for lung cancer; parity, 1st-degree family history, HRT/menopausal status for breast cancer; parity, oral contraception for ovarian cancer; 1st-degree family history, ethnicity for prostate cancer, and no evidence of difference in exposure-outcome times between cases and controls *
- b) Study controls for any additional factor [e.g. ethnicity, socioeconomic/educational status, other family history of cancer, breastfeeding, other reproductive factors, alcohol consumption, diet, physical activity, body-mass index/obesity, diabetes, etc.] *

Exposure (x/5)

1) Ascertainment of exposure

- a) Secure record (i.e. medical records incl. lab results/blood measures) where blind to case/control status (i.e. collected prior to disease occurrence) *
- b) structured interview (prior to disease occurrence) or hospital/insurance data where blind to case/control status

- c) Interview/other source not blinded to case/control status
- d) written self-report
- e) No description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) Yes *
- b) No, or not stated

3) Non-Response rate

- a) Same rate for both groups, or overall rate <10% *
- b) Non respondents described
- c) Rate different and no designation, or not stated

4) Demonstration that exposure was prior to definition case/control status (not a consequence of outcome of interest)?

- a) Yes, if exposure was ascertained >1 year after the date of case/control status *
- b) No, if exposure may have been ascertained within the year before the date of case/control status, or not stated

5) Was exposure ascertained long enough before case/control selection to allow possibly related events to occur?

- a) Yes, if mean/median time before date of case/control status ≥ 5 years *
- b) No, if mean/median time before date of case/control status <5 years, or not stated