



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

INGRID CARLA GUEDES DA SILVA LIMA

**APLICABILIDADE CLÍNICA DE PRODUTOS NATURAIS PARA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL: uma revisão sistemática e metanálise**

Recife
2020

INGRID CARLA GUEDES DA SILVA LIMA

**APLICABILIDADE CLÍNICA DE PRODUTOS NATURAIS PARA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL: uma revisão sistemática e metanálise**

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de doutora em odontologia.

Área de concentração: Clínica integrada

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho

Recife

2020

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

L732a Lima, Ingrid Carla Guedes da Silva.
Aplicabilidade clínica de produtos naturais para prevenção e tratamento da mucosite oral: uma revisão sistemática e metanálise / Ingrid Carla Guedes da Silva Lima. – 2020.
57 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2020.
Inclui referências.

1. Produtos naturais. 2. Mucosite oral. 3. Quimioterapia. 4. Radioterapia. 5. Metanálise. I. Carvalho, Alessandra de Albuquerque Tavares (Orientadora). II. Título.

617.6 CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2020-133)

INGRID CARLA GUEDES DA SILVA LIMA

**APLICABILIDADE CLÍNICA DE PRODUTOS NATURAIS PARA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL: uma revisão sistemática e metanálise**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Aprovada em: 28/02/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Alessandra de Albuquerque Tavares Carvalho (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Jane Sheila Higino (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. André Cavalcante da Silva Barbosa (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Andrea dos Anjos Pontual (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Arnaldo de França Caldas Junior (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

A Deus. Porque dele, por ele e para ele, são todas as coisas. **Aos meus pais e ao meu esposo.** Pelo amor, dedicação e por não medirem esforços em meu favor.

AGRADECIMENTOS

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

Aos meus preciosos pais, Hamenadal e Iziran, obrigada pelo amor incondicional, carinho, incentivo e empenho com que me educaram. Serei eternamente grata por estabelecerem um alicerce de ajuda constante, pela bondade coerente e genuína em nosso lar.

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

Aos meus familiares e amigos pelo apoio e preocupação, em especial à minha tia Aurelita, ao meu tio Armando (*in memoriam*) pelo zelo e solicitude.

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

A todo corpo docente do Programa de Pós-graduação em Odontologia (PPGO) da Universidade Federal de Pernambuco pela dedicação para com o fortalecimento do PPGO, por ministrar disciplinas essenciais para meu desenvolvimento acadêmico, pelo exercício do trabalho em grupo, acolhimento e convivência.

A Laura de Fátima Souto Maior por me auxiliar na realização desta pesquisa. Obrigada por sua bondade, por sua ajuda, pelos conhecimentos partilhados e paciência.

Aos Professores Arnaldo Caldas, Gustavo Godoy, Jane Higino, André Cavalcante e Andrea Pontual que comporam a banca examinadora deste trabalho pela disponibilidade, dedicação durante a apreciação do trabalho e pelas preciosas sugestões para o aprimoramento do mesmo, bem como para meu aprendizado.

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

Aos funcionários: Oziclere, Tamires, Tânia, Issac, Antonio e Dona Rita por serem sempre tão solícitos e prestativos.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

À UFPE (Universidade Federal de Pernambuco), pela oportunidade de realização do doutorado, possibilitando um crescimento pessoal e profissional.

RESUMO

A mucosite oral é um efeito colateral comum do tratamento antineoplásico e caracteriza-se por lesões dolorosas que comprometem a qualidade de vida dos pacientes. Estudos recentes têm focado em produtos naturais para avaliar a redução dessa patologia apresentando resultados promissores. Nesse sentido, realizou-se uma revisão sistemática e metanálise a fim de verificar na literatura científica disponível alguma evidência quanto à eficácia e segurança da aplicabilidade clínica de produtos naturais na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia. Para tanto, foi realizada uma pesquisa eletrônica de acordo com a estratégia de pesquisa PICOS, usando os termos de pesquisa “natural products” e “oral mucositis” no Pubmed, Cochrane, Embase e “Literatura cinza”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram a ação de agentes naturais sobre a profilaxia e/ou tratamento da mucosite oral. As etapas de elegibilidade, extração de dados e avaliação de qualidade dos estudos foram realizadas de forma independente e em duplicata. Mediante os critérios de inclusão definidos previamente, 151 estudos foram identificados como elegíveis. A partir desta lista, 47 ensaios clínicos randomizados foram incluídos, reportando um total de 3.075 participantes submetidos a alguma terapia com produtos naturais para prevenção e/ou tratamento da mucosite oral. Os ensaios clínicos incluídos abordaram uma variedade de 31 tipos de produtos naturais. Vinte e quatro estudos foram avaliados com baixo risco geral de viés (51,1%), nove (19,1%) apresentaram risco de viés moderado e quatorze ensaios clínicos (29,8%) apresentaram alto risco geral de viés. O mel foi o agente natural mais avaliado entre os estudos incluídos nesta revisão. Quatorze estudos relataram que os agentes naturais promoveram redução da dor. Verificou-se que o tempo de reparo entre as pesquisas variou de três dias a sete semanas. O Pycnogenol e o gel oral de sobrenadante de plaquetas foram os produtos naturais que apresentaram melhora estatisticamente significativa sobre a qualidade de vida dos sujeitos recrutados com mucosite oral. Os resultados da metanálise apoiam um efeito positivo do mel e da *Aloe vera* na redução da mucosite em pacientes recebendo terapia oncológica.

Palavras-Chave: Produtos naturais. Mucosite oral. Quimioterapia. Radioterapia. Metanálise.

ABSTRACT

Oral mucositis is a common side effect of antineoplastic treatment and is characterized by painful lesions that compromise patients' quality of life. Recent studies have focused on natural products to evaluate the reduction of this pathology, showing promising results. In this sense, a systematic review and meta-analysis was carried out in order to verify in the available scientific literature some evidence regarding the efficacy and safety of the clinical applicability of natural products in the prevention and treatment of oral mucositis induced by chemotherapy and / or radiotherapy. For this purpose, an electronic search was performed according to the PICOS search strategy, using the search terms “natural products” and “oral mucositis” in Pubmed, Cochrane, Embase and “Gray literature”. Randomized clinical trials that evaluated the action of natural agents on the prophylaxis and / or treatment of oral mucositis were included. The stages of eligibility, data extraction and quality assessment of the studies were carried out independently and in duplicate. Through the inclusion criteria previously defined, 151 studies were identified as eligible. From this list, 47 randomized clinical trials were included, reporting a total of 3,075 participants who underwent some therapy with natural products for the prevention and / or treatment of oral mucositis. The included clinical trials covered a variety of 31 types of natural products. Twenty-four studies were evaluated with a low general risk of bias (51.1%), nine (19.1%) had a moderate risk of bias and fourteen clinical trials (29.8%) had a high general risk of bias. Honey was the most evaluated natural agent among the studies included in this review. Fourteen studies reported that natural agents reduced pain. It was found that the repair time between surveys ranged from three days to seven weeks. Pycnogenol and oral platelet supernatant gel were the natural products that showed a statistically significant improvement on the quality of life of subjects recruited with oral mucositis. The results of the meta-analysis support a positive effect of honey and Aloe vera in reducing mucositis in patients receiving cancer therapy

Keywords: Natural products. Oral mucositis. Chemotherapy. Radiotherapy. Meta-analysis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	12
3	METODOLOGIA.....	13
3.1	REGISTRO DE PROTOCOLO E PERGUNTA DE PESQUISA CLÍNICA.....	13
3.2	CRITÉRIOS PARA ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS.....	13
3.3	TIPOS DE RESULTADOS AVALIADOS.....	13
3.3.1	Resultado primário.....	13
3.3.2	Resultados secundários.....	13
3.4	ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	14
3.5	AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE DO ESTUDO.....	14
3.6	EXTRAÇÃO DE DADOS.....	15
3.7	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	15
3.8	MEDIDAS DE EFEITO DO TRATAMENTO.....	15
3.9	SÍNTESE DE DADOS	15
4	RESULTADOS.....	16
4.1	DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS.....	16
4.1.1	Características dos cenários de julgamento e investigadores	16
4.1.2	Características da população.....	18
4.1.3	Características das intervenções.....	19
4.1.4	Características das medidas de resultado.....	22
4.1.4.1	Mucosite oral.....	22
4.1.4.2	Redução da dor.....	23
4.1.4.3	Tempo de reparo.....	24
4.1.4.4	Reações adversas.....	24
4.1.4.5	Qualidade de vida.....	25
4.2	RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	25
4.2.1	Processo de randomização.....	25
4.2.2	Desvios das intervenções pretendidas.....	25
4.2.3	Dados de resultados ausentes.....	26
4.2.4	Medidas de resultados.....	26

4.2.5	Seleção do resultado reportado.....	26
4.2.6	Viés geral.....	26
4.3	INTERVENÇÕES COM PRODUTOS NATURAIS AVALIADAS EM APENAS UM ESTUDO.....	27
4.4	INTERVENÇÕES AVALIADAS EM MAIS DE UM ESTUDO.....	33
4.4.1	Mel.....	33
4.4.2	Própolis.....	35
4.4.3	Camomila.....	36
4.4.4	Hangeshashinto (TJ-14).....	37
4.4.5	<i>Aloe vera</i>.....	38
4.4.6	Curcuminóides.....	38
4.4.7	Alçaçuz.....	40
4.5	SÍNTESE DOS DADOS: METANÁLISE.....	41
4.5.1	<i>Aloe vera</i>.....	41
4.5.2	Camomila.....	42
4.5.3	Hangeshashinto (TJ-14).....	43
4.5.4	Própolis.....	43
4.5.5	Mel.....	44
5	DISCUSSÃO.....	45
6	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer através da quimioterapia e/ou radioterapia pode causar efeitos colaterais tóxicos tais como a mucosite oral.¹ Essa condição apresenta fisiopatologia complexa e multifatorial, afetando 75% da população submetida ao tratamento antineoplásico anteriormente referido.^{2,3} Clinicamente, a mucosite oral se caracteriza por eritema, podendo evoluir para ulcerações difusas recobertas por pseudomembrana, as quais podem ser dolorosas, exigindo a administração de analgésicos potentes, bem como desencadear um quadro de má nutrição; comprometendo a qualidade de vida dos pacientes. Tal quadro clínico pode promover atrasos e reduções na administração da quimioterapia ou radioterapia, aumento do tempo de internação, bem como dos custos econômicos associados, e em pacientes neutropênicos pode desenvolver infecções fatais como a septicemia.^{4,5}

Existem vários sistemas de classificação para mucosite oral, tais como a escala recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), a escala dos Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional de Câncer (NIH) e a escala da Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) do Cooperative Group Common Toxicity Criteria. De acordo com a escala de toxicidade oral da OMS, a gravidade da mucosite pode ser dividida em quatro estágios: o grau 1 apresenta dor com ou sem eritema; o grau 2 caracteriza-se por eritema ou úlcera, os quais não comprometem a nutrição mediante alimentos sólidos, grau 3 apresenta eritema e úlcera extensas que comprometem a capacidade de deglutir alimentos e, por fim, no grau 4 há mucosite extensa, impossibilitando a alimentação por via oral.⁶ A escala CTCAE do NIH é uma escala ordinal que apresenta quatro graus: Grau 0 – nenhuma mudança; Grau 1 – eritema da mucosa; Grau 2 – reação pseudomembranosa focal (placas = 1,5 cm de diâmetro e não contíguas); Grau 3 – reação pseudomembranosa confluyente (placas contíguas geralmente > 1,5 cm de diâmetro); Grau 4 – necrose ou ulceração profunda, podendo incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão.⁷ Já a escala RTOG é habitualmente utilizada para avaliar e mensurar a severidade das reações da mucosite oral em radioterapia. Nessa escala o grau 1 é caracterizado por eritema, inflamação e dor leve; o grau 2 apresenta mucosite (edema e ulcera), dor moderada, tolera dieta mole/líquida; o grau 3 consiste em mucosite (edema e ulcera), dor severa, disfagia total; já o grau 4, caracteriza-se por todos sintomas anteriores e requer suporte parentérico ou entérico.⁸

A literatura científica relata diversos protocolos de profilaxia e terapia para a mucosite oral. As substâncias usadas na higiene oral devem ser eficazes, seguras e fáceis de

administrar, apresentarem baixo custo e não desenvolverem reações adversas.⁹ Embora existam muitas opções, como soro fisiológico, bicarbonato de sódio, vitamina E, iodopovidona, benzidamina, glutamina, zinco, fator de crescimento, palifermina, tratamento a laser de baixa potência e crioterapia; nenhuma estratégia de tratamento é totalmente eficaz.^{10,11} Mediante esse fato, a busca por novas terapias que promovam não apenas o alívio dos sintomas, mas também, atuem na prevenção e sejam eficazes na redução da mucosite oral é extremamente importante. Essas novas alternativas terapêuticas devem reduzir a microflora oral, promover a repitelização de lesões de tecidos moles, apresentar sabor agradável e baixa toxicidade.¹²

Devido aos efeitos adversos decorrentes do uso de drogas sintéticas, atenção crescente tem sido dada a uma variedade de agentes naturais, uma vez que esses produtos apresentam atividade anti-inflamatória, antibacteriana, antioxidante, imunomodulatória, sedativa, cicatrizante e podem ser eficazes na prevenção e tratamento da mucosite oral.^{13, 14} Dessa forma, a presente revisão sistemática e metanálise visa verificar na literatura científica disponível evidência quanto à eficácia e segurança da aplicabilidade clínica de produtos naturais na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia.

2 OBJETIVO

Analisar a qualidade da evidência científica disponível quanto à eficácia e segurança da aplicabilidade clínica de produtos naturais na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia.

3 METODOLOGIA

3.1 REGISTRO DE PROTOCOLO E PERGUNTA DA PESQUISA CLÍNICA

Esta revisão sistemática da literatura e metanálise foi registrada no National Institute for Health Research PROSPERO, International Prospective Register of Systematic Reviews (número de registro: CRD 42019126264) e redigida seguindo os itens do relatório PRISMA, Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses.

A questão da pesquisa clínica foi a seguinte: “Há evidência científica que justifique a utilização de produtos naturais para a prevenção e tratamento da mucosite oral?”.

3.2 CRITÉRIOS PARA ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Ensaio clínico randomizado, publicados e não publicados até o ano de 2019, com informações a cerca do uso de produtos naturais na prevenção e/ou tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia com ou sem quimioterapia concomitante foram incluídos na presente revisão. Foram excluídos estudos que utilizaram álcool como solvente, bem como pesquisas que incluíssem pacientes com lesões malignas ulceradas e/ou tumores sólidos na cavidade oral.

3.3 TIPOS DE RESULTADOS AVALIADOS:

3.3.1 Resultado primário

Foi considerado como resultado primário qualquer dado reportado a respeito da redução do grau de mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia mediante a utilização de algum agente natural.

3.3.2 Resultados secundários

Foram considerados resultados secundários qualquer outro relato que se refira à redução da dor da mucosite oral, avaliação da qualidade de vida e o relato de reações adversas promovidas pela terapia com produtos naturais.

3.4 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma pesquisa eletrônica de acordo com a estratégia de pesquisa PICOS (Population / intervention / comparison /outcomes/study), usando os termos de pesquisa “natural products” e “oral mucositis” no Pubmed, Cochrane, Embase e “Literatura cinza”. As listas de referência de todas as publicações também foram identificadas.

Tabela 1 - Descrição dos termos utilizados na estratégia de pesquisa PICOS

População	Mucosite oral, Quimioterapia, Radioterapia, Câncer.
Intervenção	Produtos naturais, Fitoterapia.
Comparação	Controle, Placebo, Crioterapia, Laserterapia.
Resultados	Regeneração, Reparo, Redução da dor, qualidade de vida, Reações adversas.
Estudo	Ensaio clínico randomizado

Fonte: Silva (2020)

3.5 AVALIAÇÃO DA ELEGIBILIDADE DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada em três fases por dois avaliadores (I.C.G.S.L, L.F.S.M), e o resultado foi avaliado de maneira independente, a fim de verificar a sensibilidade e especificidade da pesquisa. Não houve discordância quanto à decisão de incluir ou excluir um estudo.

A primeira fase, análise dos títulos, foi realizada para eliminar os artigos claramente irrelevantes, os quais não preencheram os critérios de elegibilidade do presente estudo. A etapa seguinte da pesquisa, avaliação dos resumos dos artigos, foi baseada no tipo de estudo, característica da população e intervenção, e resultados requeridos dos artigos incluídos na presente pesquisa. A terceira fase, análise dos textos completos, foi realizada utilizando o formulário de extração de dados. Para os estudos incluídos, realizou-se a avaliação da qualidade metodológica e foram extraídos dados mais detalhados sobre características do estudo e resultados obtidos.

3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados foram extraídos de forma independente pelos dois revisores usando uma planilha do Microsoft Excel criada especificamente para isso. A extração de dados incluiu autor, ano, título, desenho do estudo, tamanho da amostra, população, intervenção, controle, resultados.

3.7 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

O risco de viés em pelo menos um resultado específico para cada estudo incluído foi explicitamente considerado para determinar até que ponto os achados podem ser confiáveis, observando que os riscos de viés podem variar de acordo com o resultado. Para isso foi utilizada a ferramenta RoB 2, a qual é recomendada pela *Cochrane Library*, para avaliar o viés em estudos clínicos randomizados incluídos nas revisões.

3.8 MEDIDAS DE EFEITO DO TRATAMENTO

Para resultados dicotômicos, a estimativa do efeito de uma intervenção foi expressa como razão de risco (RR), juntamente com intervalo de confiança de 95% (ICs). Os dados apropriados foram extraídos dos estudos e o método estatístico de Mantel-Haenszel foi usado para síntese dos dados no programa Rev Man 5.3.

3.9 SÍNTESE DE DADOS

A síntese dos dados estatísticos foi realizada mediante metanálise, a qual consiste na combinação estatística de resultados de dois ou mais estudos separados. As vantagens potenciais das metanálises incluem uma melhoria na precisão, a capacidade de responder perguntas não colocadas por estudos individuais e a oportunidade de resolver controvérsias decorrentes de reivindicações conflitantes. A metanálise foi realizada em grupos de estudos que apresentaram homogeneidade quanto à semelhança na população, intervenções e resultados para fornecer um resumo significativo. Os ensaios clínicos randomizados que apresentaram alto risco de viés foram excluídos dessa síntese.

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

4.1.1 Características dos cenários de julgamento e investigadores

Mediante os critérios de inclusão definidos previamente, cento e cinquenta e um (151) estudos foram identificados como elegíveis. A partir desta lista, o número total de ensaios incluídos foi de 47. Os resultados encontrados na busca nas bases de dados estão descritos no diagrama abaixo (figura 01).

Figura 1- Diagrama PRISMA com os resultados encontrados na pesquisa

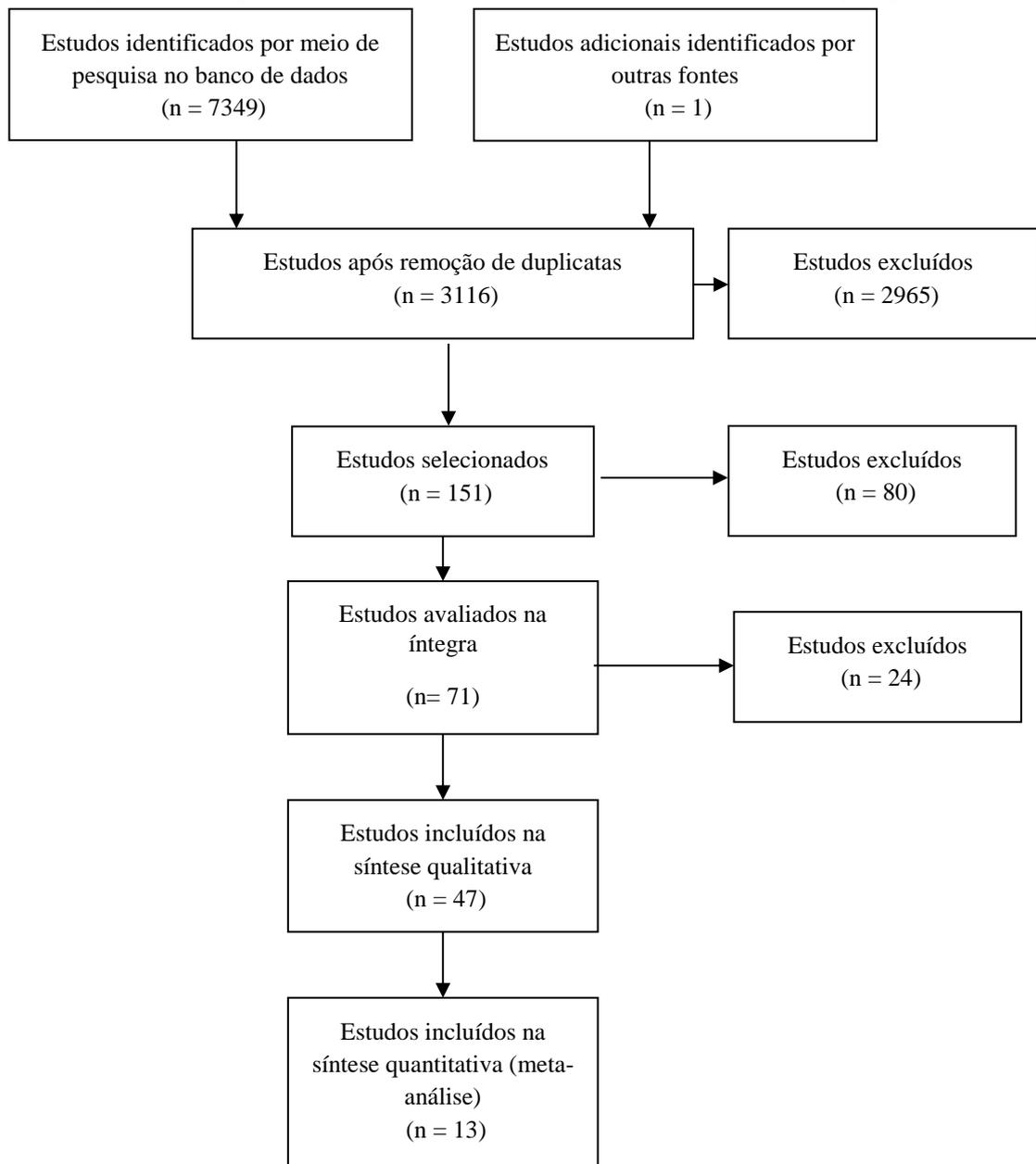


Tabela 2 - Descrição dos estudos excluídos após serem avaliados na íntegra

Estudo	Motivo da exclusão	Produto natural avaliado
Bardy, 2012	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	Mel manuka
Elyasi, 2016	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	<i>Silybum marianum</i>
Dörr, 2007	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	Wobe-Mugos® (papaína, tripsina e quimotripsina)
Maddocks-Jennings, 2009	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	<i>Leptospermum scoparium</i> e <i>Kunzea ericoides</i>
Jayalekshmi, 2016	Inclui carcinoma de células escamosas na cavidade oral	Mel
Pawar, 2013	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	SAMITAL®: <i>Vaccinium myrtillus</i> (mirtilo), <i>Macleaya cordata</i> frutas e raízes de <i>Echinacea angustifolia</i>
Rao, 2014	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	Açafrão
Tomažević, 2013	Álcool utilizado como solvente do produto natural	Própolis
Oberbaum, 2016	Produto homeopático	Traumeel
Khanal, 2010	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	Mel
Wu, 2007	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	Qingre liyan (<i>Flos Lonicerae</i>)
Charalambousa, 2018	Inclui carcinoma espinocelular em boca	Mel tomilho
Sencer, 2012	Produto homeopático	Traumeel
Samdariya, 2015	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	Mel
Marucci, 2017	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	Associação de própolis, <i>Aloe vera</i> , calêndula e camomila
Eslami, 2016	Álcool utilizado como solvente do produto natural	Própolis
Bansal, 2017	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	Mel
Rao, 2017	Inclui lesões malignas ulceradas na cavidade oral	Mel
Sener, 2019	Estudo sem descrição do tipo de câncer, do follow up e do tipo de terapia antineoplásica	Mel
Elkerm, 2014	Ensaio clínico não randomizado	Pólen de tamareira
Noronha, 2014	Ensaio clínico não randomizado	Própolis
Giacomelli, 2015	Ensaio clínico não randomizado	Orasol Plus
Patil, 2015	Ensaio clínico não randomizado	Curcumina
Singh, 2018	Ensaio clínico não randomizado	Mel
Saldanha, 2014	Ensaio clínico não randomizado	Açafrão

Com relação ao local de realização dos estudos, observou-se que houve uma maior frequência de estudos realizados no Irã, onde 14 ensaios clínicos randomizados foram conduzidos. Quanto aos demais estudos, pode-se verificar a distribuição de locais na tabela abaixo:

Tabela 3- Locais onde os ensaios clínicos randomizados foram realizados.

Local	Número de estudos	Ensaio clínicos randomizados
Irã	14	Motallebnejad, 2008; Raessi, 2014; Bolouri, 2015; Hosseinjani, 2015; Mansourian, 2015; Miranzadeh, 2015; Sahebamee, 2015; Aghamohammadi, 2018; Akhavan-Karbassi, 2016; Tavakoli, 2016; Rezaeipour, 2017; Khanjani, 2018; Delavarian, 2019, Sattari, 2019.
Índia	4	Naidu, 2005; Khurana, 2013; Mishra 2017; Salehi, 2018.
China	3	You, 2009; Zheng, 2017; Wang, 2018.
Japão	3	Ayoama, 2014; Matsuda, 2015; Moriyama, 2018.
Brasil	3	Braga, 2015; Reis, 2016; Santos-Filho, 2018.
Turquia	2	Erdem, 2014; Mutluay Yayla, 2015.
EUA	2	Filder, 1996; Su, 2004
Itália	2	Bardellini, 2016; Piredda, 2018.
Tailândia	1	Putwatana, 2009
Canadá	1	Hawley, 2014
Espanha	1	Cabrera-Jaimea, 2018
Egito	1	Abdulrhman, 2012
México	1	Barbosa-Zamora, 2017
Paquistão	1	Amanat, 2017
Arábia Saudita	1	Al Jaouni, 2017
Estudos multicêntricos	2	Luo, 2016; Pourdeghatkar, 2017
Não há descrição	3	Ghalayani, 2014; Bonfili, 2015; Kong, 2016.

Fonte: Silva (2020)

4.1.2 Características da população

Foi reportado um total de 3.075 participantes submetidos a alguma terapia com produtos naturais para prevenção e/ou tratamento da mucosite oral. Trinta e oito (77,5%) ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão recrutaram apenas pacientes adultos, três estudos incluíram adultos e crianças e seis ensaios foram realizados exclusivamente em pacientes pediátricos. Quanto ao tipo de câncer para o qual os pacientes estavam sendo tratados, 18 (36,7%) estudos abordaram exclusivamente câncer de cabeça e pescoço, nove

ensaios leucemia, três estudos abordaram câncer gástrico, um estudo câncer de mama, dois de linfoma, três estudos os sujeitos da pesquisa tinham câncer de cólon, cinco estudos envolveram diversos tipos de cânceres e três estudos não descreveram o tipo de neoplasia maligna. O protocolo da radioterapia e/ou quimioterapia foi descrito na maioria dos ensaios, contudo os agentes quimioterápicos nem sempre foram descritos em detalhes. Entre os agentes quimioterápicos usados com mais frequência nos estudos pode-se citar: a cisplatina, presente em três estudos [14, 18, 31] e 5-fluorouracil (5-FU) também em três estudos [27, 36, 52]. Já nos ensaios em que os pacientes foram submetidos à radioterapia, a dose total foi geralmente compreendida entre 50 a 70 Gy.

4.1.3 Características das intervenções

Os 47 estudos incluídos reportaram uma variedade de 31 tipos de produtos naturais avaliados para a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia e/ou quimioterapia no tratamento de câncer, sendo eles:

- Mel
- Mel manuka, o qual é proveniente do pólen de manuka, coletado pelas abelhas da espécie *Leptospermum scoparium*; esse mel tem efeitos antibacterianos potentes atribuídos ao componente fitoquímico metilglioxal [96].
- Geleia real
- Própolis
- Mel e Tulsi (*Ocimum tenuiflorum* L.)
- HOPE composto por mel, extrato de azeite, própolis e cera de abelha.
- *Matricaria recutita* (L.), popularmente conhecida como Camomila.
- *Aloe vera* (L.), cujo nome popular é babosa.
- A curcumina que é um pigmento que compõe a *Curcuma Longa* L., conhecida popularmente por o açafrão-da-Índia.
- Mucotrol (Composição: sorbitol, *Cyamopsis tetragonoloba* (L.), ácido esteárico, estearato de magnésio, *Aloe vera* (L.), aromas naturais e artificiais, acessulfame K, extratos de glicirrizina (deglycyrrhizinated), *Centella asiatica* (L.), *Polygonum cuspidatum* Willd, *Angelica* sp. e *Camellia sinensis* (L.))

- *Glycyrrhiza glabra* L., conhecida como licorice ou Alcaçuz.
- Hangeshashinto (TJ-14); é um medicamento tradicional no Japão, o qual contém sete agentes naturais brutos extraídos de plantas: tubérculo de *Pinelliae*, *Scutellariae radix*, *Glycyrrhizae radix*, *Zizyphi fructus*, *Ginseng radix*, *Zingiberis processum rizoma* e *Coptidis rhizome*.
- Raiz indigestão (*Isatis indigotica* Fortune ex Lindl.)
- Extrato *Plantago major* L. (É popularmente conhecida como Tanchagem, Taiova, Orelha de veado, Tanchá ou 7 nervos)
- *Matricaria recutita* L. e *Mentha piperita* L.
- Chá de tomilho e hortelã-pimenta (*Thymus vulgaris* L., *Mentha piperita* L.)
- Extrato de *Zataria multiflora* Boiss.
- Pycnogenol é um extrato de casca de *Pinus pinaster* Aiton
- *Achillea millefolium* L., conhecida popularmente como milfolhas.
- Melaço de amoreira preta
- Curcuminoides (Zingiberaceae) e extrato de *Bidens pilosa* Linn (Asteraceae) (FITOPROT)
- Payayor, cujo nome científico é *Clinacanthus nutans* (Burm. F.) Lindau. É uma erva pequena, que é encontrada no Sudeste Asiático.
- Bioxtra[®] (Biopharm, Milão, Itália) creme dental com enzimas salivares, óleos essenciais, proteínas e extrato de colostro
- Ervas a base de cravo (8 g de *F. caryophylli*, 6 g de *F. schisandrae* e 4 g de *R. glycyrrhizae*, *M. officinalis* e *H. menthae*)
- Solução de Kangfuxin é um medicamento herbal chinês extraído da barata americana.
- Italdermol[®] que contém trigo (*Triticum vulgare* Vill.)
- Eritropoetina
- Plaquetas
- *Alcea digitata* Alef e *Malva sylvestris* L.
- Shuanghuabaihe composto por uma variedade de extratos de ervas chinesas, incluindo *Rhizoma Coptidis*, *Corydalis Bungeanae Herba*, *Isatidis Radix*, *Arnebiae Radix*, *Lonicerae Japonicae Flos*, *Lophatheri Herba*, *Snake Bile*, *Rehmanniae Radix*, *Liliibulbus* e *Asari radix*.

- CHIN, composto por ruibarbo (3 g), alcaçuz (6 g), hortelã (6 g), Scutellaria (10 g), *Radix Lirioopes* (20 g), Raiz de peônia vermelha (10 g), Lumbricus (10 g), *Radix Scrophulariae* (10 g) e Forsítia (10 g)

Quanto aos objetivos dos ensaios clínicos randomizados incluídos, 25 estudos avaliaram o uso de produtos naturais no tratamento da mucosite oral, 11 estudos avaliaram o emprego desses produtos na prevenção da mucosite e 11 estudos verificaram a atividade profilática e terapêutica desses agentes naturais.

Tabela 4 - Objetivos dos ensaios clínicos incluídos na revisão sistemática.

Objetivo	Ensaios clínicos randomizados
Tratamento	Naidu, 2005; Motalebnejad, 2008; You, 2009; Abdulrhman, 2012; Khurana, 2013; Erdem, 2014; Ghalayani, 2014; Hawley, 2014; Raeessi, 2014; Bonfili, 2015; Mansourian, 2015; Miranzadeh, 2015; Akhavan-Karbassi, 2016; Bardellini, 2016; Kong, 2016; Luo, 2016; Tavakoli, 2016; Amanat, 2017; Barbosa-Zamora, 2017; Mishra, 2017; Cabrera-Jaimea, 2018; Khanjani, 2018; Moriyama, 2018; Salehi, 2018; Puataweeponga, 2019.
Prevenção	Fidler, 1996; Hosseinjani, 2015; Mutluay Yayla, 2015; Sahebamee, 2015; Al Jaouni, 2017; Demir, 2017; Pourdeghatkar, 2017; Rezaeipour, 2017; Zheng, 2017; Piredda, 2018; Delavarian, 2019
Prevenção e tratamento	Su, 2004; Putwatana, 2009; Ayoama, 2014; Braga, 2015; Bolouri, 2015; Matsuda, 2015; Dos Reis, 2016; Aghamohammadi, 2018; Santos Filho, 2018; Wang, 2018; Sattari, 2019.

Fonte: Silva (2020)

Com relação aos agentes comparativos, verificou-se que 16 estudos utilizaram placebo. Outros 19 ensaios empregaram controle com solução salina e protocolo de higiene oral. As demais substâncias e ou protocolos utilizados foram: benzidamina, betametasona, crioterapia, triancinolona, composto bórax e fator de crescimento epidérmico humano.

Tabela 5 - Descrição dos agentes comparativos utilizados nos ensaios clínicos.

Agente comparativo	Ensaios clínicos randomizados
Placebo	Hawley, 2014; Aoyama, 2014; Naidu, 2005; Matsuda, 2015; Tavakoli, 2016; Su, 2004; Fidler, 1996; Akhavan-Karbassi, 2016; Aghamohammadi, 2018; Bolouri, 2015; Mansourian, 2015; Hosseinjani, 2015; Rezaeipour, 2017; Salehi, 2018; Delavarian, 2019; Puataweeponga, 2019.
Controle com solução salina e protocolo de	Miranzadeh, 2015; Piredda, 2018; Erdem, 2014; Motalebnejad, 2008; Braga, 2015; You, 2009; Abdulrhman, 2012; Moriyama, 2018; Mutluay Yayla, 2015; Bardellini, 2016; Kong, 2016;

higiene oral	Barbosa-Zamora, 2017; Amanat, 2017; Demir, 2017; Bonfili, 2015; Al Jaouni, 2017; Pourdeghatkar, 2017; Khanjani, 2018; Sattari, 2019.
Benzidamina	Sahebjamee, 2015.
Betametasona	Raeessi, 2014
Crioterapia	Dos Reis, 2016; Mishra, 2017
Triancinolona	Ghalayani, 2014
Composto bórax	Luo, 2016
Fator de crescimento epidérmico humano	Zheng, 2017.

Fonte: Silva (2020)

4.1.4 Características das medidas de resultado

4.1.4.1 Mucosite oral

A gravidade da mucosite oral é avaliada mediante a utilização de escalas que descrevem características as quais auxiliam na mensuração do grau dessa condição. A escala mais utilizada entre os estudos incluídos na revisão sistemática foi a da OMS, tendo em vista que 34 ensaios a descreveram. A escala dos Critérios de Terminologia Comuns para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional de Câncer (NIH) foi usada por sete estudos. Trata-se de uma escala ordinal que apresenta quatro graus: Grau 0 – nenhuma mudança; Grau 1 – eritema da mucosa; Grau 2 – reação pseudomembranosa focal (placas = 1,5 cm de diâmetro e não contíguas); Grau 3 – reação pseudomembranosa confluyente (placas contíguas geralmente > 1,5 cm de diâmetro); Grau 4 – necrose ou ulceração profunda, podendo incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão [98]. Essas duas primeiras escalas foram desenvolvidas para descrever toxicidades em pacientes submetidos à quimioterapia, integrando sinais objetivos, subjetivos e funcionais da mucosite.

Já a Escala da Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) do Cooperative Group Common Toxicity Criteria é habitualmente utilizada para avaliar e mensurar a severidade das reações da mucosite oral em radioterapia. Nessa escala o grau 1 é caracterizado por eritema, inflamação e dor leve; o grau 2 apresenta mucosite (edema e ulcera), dor moderada, tolera dieta mole/líquida; o grau 3 consiste em mucosite (edema e ulcera), dor severa, disfagia total; já o grau 4 caracteriza-se por todos sintomas anteriores e requer suporte parentérico ou entérico. Uma pesquisa usou a escala da RTOG e outro estudo a

escala da OMAS. Três estudos não descreveram a escala utilizada para classificar o grau de mucosite oral.

Tabela 6 - Escalas utilizadas para avaliar o grau de mucosite oral.

Escala	Ensaio clínico randomizado
OMS	Khurana, 2013; Sahebjamee, 2015; Aoyama, 2014; Miranzadeh, 2015; Putwatana, 2009; Erdem, 2014; Braga, 2015; Raessi, 2014; Naidu, 2005; Dos Reis, 2016; Ghalayani, 2014; Matsuda, 2015; You, 2009; Cabrera-Jaimea, 2018; Abdulrhman, 2012; Su, 2004; Akhavan-Karbassi, 2016; Aghamohammadi, 2018; Bolouri, 2015; Mutluay Yayla, 2015; Mansourian, 2015; Bardellini, 2016; Kong, 2016; Luo, 2016; Amanat, 2017; Hosseinjani, 2015; Bonfili, 2015; Al Jaouni, 2017; Mishra, 2017; Rezaeipour, 2017; Pourdeghatkar, 2017; Salehi, 2018; Khanjani, 2018; Sattari, 2019.
CTCAE/NIH	Piredda, 2018; Tavakoli, 2016; Moriyama, 2018; Demir, 2017; Zheng, 2017; Wang, 2018; Delavarian, 2019.
RTOG	Puataweeponga, 2019

Fonte: Silva (2020)

4.1.4.2 Redução da dor

Quanto à redução de dor, 14 estudos relataram que os agentes naturais utilizados promoveram esse efeito, os quais podem ser verificados na tabela abaixo:

Tabela 7 - Produtos naturais que reduziram a dor associada à mucosite oral.

Produto natural	Autor, ano	Comparação	Valor de “p” para redução da dor
Pycnogenol	Khurana, 2013	Controle	p < 0,0001
Payayor	Putwatana, 2009	Cloridrato de Benzidamina	p < 0,001
Camomila	Reis, 2016	Controle	p = 0,02
Alcaçuz	Ghalayani, 2014	Triancinolona acetona	p < 0,05
<i>Isatis indigotica</i>	Chiang You, 2015	Solução salina	p = 0,01
<i>Matricaria recutita</i>	Ardakani, 2016	Placebo	p = 0,009

<i>Mentha piperita</i>			
<i>Zataria multiflora</i>	Aghamohammadi, 2018	Placebo	P = 0,003
Mel	Jaouni, 2017	Controle	Sem descrição
Ervas a base de cravo	Kong, 2016	Controle	P = 0,353
Kangfuxin Solution	Luo, 2016	Composto de bórax	p=0,0003
Melaço de amoreira	Demir Dog̃ na, 2017	Controle	p =0,005
Sobrenadante de plaquetas	Bonfili, 2015	Controle	p<0,001
Shuanghua Baihe	Zheng, 2017	Placebo	p < 0,0001
Chin	Wang, 2018	rhEGF	p < 0,01

Fonte: Silva (2020)

Algumas pesquisas verificaram que não houve redução da dor mediante a administração de produtos naturais [16, 25, 29, 30, 31, 39, 41]. Enquanto que os demais estudos não avaliaram ou não descreveram esse resultado.

4.1.4.3 Tempo de reparo

Verificou-se que o tempo de reparo entre os estudos incluídos variou de três dias a sete semanas, sendo a geleia real (Erdem, 2014), a camomila (Braga, 2015) e o TJ-14 (Matsuda, 2015) os produtos naturais que apresentaram menor tempo de reparo.

4.1.4.4 Reações adversas

A maior parte dos estudos incluídos não descreveu se ocorreram ou não reações adversas à terapêutica com agentes naturais. Quatro estudos [13, 23, 41, 54] reportaram náusea dentre as reações adversas; cinco ensaios [13, 23, 25, 32, 45] descreveram queimação na boca. Treze artigos afirmaram que o produto natural utilizado não provocou reações adversas [15, 21, 26, 28, 31, 34, 35, 36, 43, 44, 49, 56 e 58], sendo o mel de manuka e a

Camomila recutita os agentes naturais mais prevalentes quanto ao desenvolvimento de reações adversas, tais como náusea e queimação da cavidade oral.

4.1.4.5 Qualidade de vida

Cinco estudos relataram avaliação da qualidade de vida [20, 28, 39, 41, 56]. Os produtos naturais Pycnogenol e o gel oral de sobrenadante de plaquetas melhoraram de maneira significativa a qualidade de vida dos sujeitos recrutados com mucosite oral induzida por quimio e/ou radioterapia. Já para os estudos que avaliaram o mel manuka, extrato *Plantago major*, *Aloe vera*, Bioxtra (creme dental contendo enzimas salivares, óleos essenciais, proteínas e extrato de colostro) e melado de amoreira preta não houve diferença estaticamente significativa quanto à qualidade de vida.

4.2 RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

4.2.1 Processo de randomização

Entre os ensaios clínicos incluídos nesta revisão sistemática, 87,2% apresentaram processo de randomização adequado e, portanto, foram classificados como de baixo risco de viés para esse domínio. Por outro lado, 6,4% apresentaram risco de viés moderado quanto à geração de sequência adequada e outros 6,4% apresentaram alto risco de viés com relação a esse domínio.

4.2.2 Desvios das intervenções pretendidas

Quanto à avaliação de falhas na implementação das intervenções do protocolo conforme pretendido ou não adesão dos participantes do estudo à intervenção designada, verificou-se que 59,6% dos estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés para esse aspecto; 40,4% apresentaram risco de viés moderado e nenhum estudo apresentou alto risco de viés para esse domínio.

4.2.3 Dados de resultados ausentes

Todos os ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão apresentaram baixo risco de viés para a falta de medidas de resultado, a qual poderia levar a um viés na estimativa do efeito da intervenção.

4.2.4 Medidas de resultados

Entre os estudos incluídos 70,2% apresentaram baixo risco de viés para erros na mensuração dos resultados, os quais podem influenciar as estimativas do efeito da intervenção. Já 29,8 % dos ensaios clínicos randomizados incluídos apresentaram alto risco de viés para esse domínio.

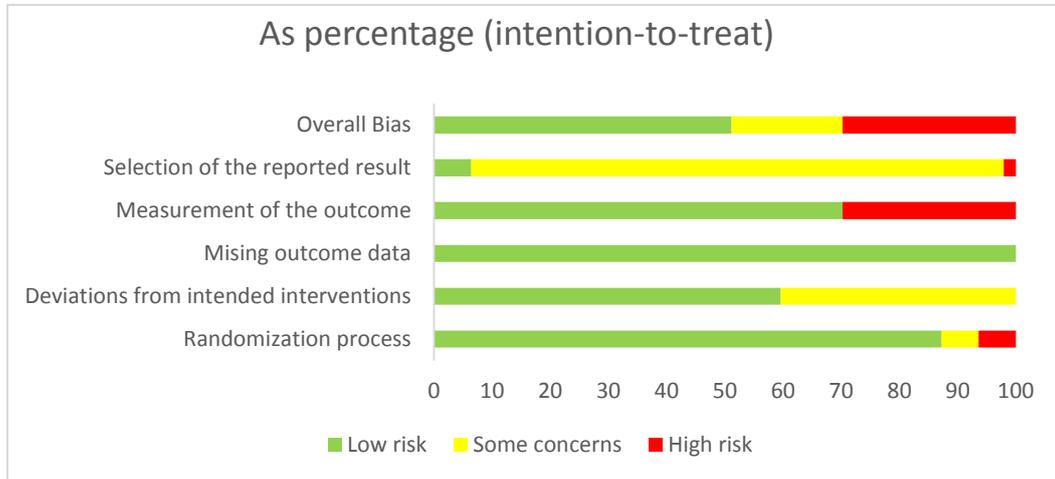
4.2.5 Seleção do resultado reportado

A maior parte dos ensaios clínicos randomizados (91,5%) apresentou risco de viés moderado, tendo em vista que os artigos e até mesmo os registros de ensaios clínicos não informam se o estudo foi analisado de acordo com um plano pré-especificado que foi finalizado antes que dados de resultados não ocultos estivessem disponíveis para análise.

4.2.6 Viés geral

Vinte e quatro (51,1%) estudos foram avaliados com baixo risco geral de viés, nove (19,1%) apresentaram risco de viés moderado e quatorze ensaios clínicos (29,8%) apresentaram alto risco geral de viés, conforme se pode verificar na figura 02.

Figura 2- Gráfico de avaliação de risco de viés - análise dos julgamentos dos autores da revisão sistemática sobre o risco de cada domínio de viés apresentado como porcentagem em todos os estudos incluídos.



Fonte: Review Manager 5.3

4.3 INTERVENÇÕES COM PRODUTOS NATURAIS AVALIADAS EM APENAS UM ESTUDO

Tabela 8 - Produtos naturais avaliados em apenas um ensaio clínico

Produto natural	Objetivo	Controle/ Placebo	Tipo de câncer	QT / RT	Follow up	Conclusão
Pycnogenol (Khurana, 2013)	Tratamento	Controle	Leucemia	QT	7 dias	Tanto o pycnogenol quanto o controle foram eficazes para o tratamento da mucosite oral.
<i>Achillea millefolium</i> (Miranzadeh, 2015)	Tratamento	Controle (solução de rotina)	Leucemia e tumores sólidos	QT	14 dias após a intervenção.	O destilado <i>A. millefolium</i> curou a mucosite oral muito mais do que a solução de rotina. Portanto, sugere-se que seja utilizado em pacientes

						com MO induzida por quimioterapia.
Payayor (Putwatana, 2009)	Prevenção e tratamento	Cloridrato de benzidamina	Cabeça e pescoço	QT + RT	Duas semanas após a radiação	A glicerina de Payayor foi eficaz, segura e bem tolerada para profilaxia e alívio da mucosite oral induzida por radiação.
Geléia real (Erdem, 2014)	Tratamento	Controle	Sem descrição	QT	Até a remissão completa da MO	A geleia real melhorou os sinais e sintomas da MO e reduziu acentuadamente o tempo de cura.
Mucotrol™ (Naidu, 2005)	Tratamento	Placebo	Cabeça e pescoço	QT + RT	7 - 10 dias	Este estudo piloto forneceu evidências positivas para a eficácia da terapia com mucotrol na MO.
<i>Isatis indigotica</i> Fort. (Chiang You, 2009)	Tratamento	Solução salina	Cabeça e pescoço	QT + RT	Até o fim da radioterapia	A raiz <i>Isatis indigotica</i> possui capacidade anti-inflamatória para reduzir os danos da MO. Além de melhorar a anorexia e dificuldade de engolir.
Plantago major (Cabrera-Jaimea, 2018)	Tratamento	Clorexidina / solução salina	Tumores sólidos	QT	14 dias	O tempo de reparo foi menor com a solução controle em comparação com o tratamento, mas as diferenças não

						foram significativas. Os resultados sugerem que se pode considerar o uso do extrato de <i>Plantago major</i> no manejo da MO.
<i>Matricaria recutita</i> e <i>Mentha piperita</i> (Ardakani, 2016)	Tratamento	Placebo	Mieloma múltiplo, Linfoma, Leucemia	QT	O tratamento foi continuado até a cura completa da MO ou a alta hospitalar	Os pacientes que utilizaram o enxaguatório bucal à base de ervas experimentaram menos complicações e sintomas associados à MO.
HOPE (mel, extrato de azeite-própolis e cera de abelha) (Abdulrhman, 2012)	Tratamento	Mel e Controle	Leucemia	QT	Cada paciente foi acompanhado diariamente para sinais de cura ou progressão para mucosite de grau 4 ou mais grave.	Nos grau 2 e 3 de MO, o mel produz uma cura mais rápida do que a HOPE ou o controle (P <0,05).
<i>Zataria multiflora</i> (ZM) (Aghamohammadi, 2018)	Prevenção e tratamento	Placebo	Cabeça e pescoço	QT + RT	6 semanas	O enxaguatório bucal com ZM diminuiu efetivamente a gravidade da MO, bem como a dor associada.
Hidrosol de sálvia, tomilho e hortelã-pimenta (Yaylaa, 2015)	Prevenção	Controle	Tumores sólidos	QT	14 dias	O enxaguante oral com sálvia chá-tomilho-hortelã-pimenta apresentou resultados promissores no

						alívio da MO. Esse hidrossol pode ser recomendado para uso clínico, pois é bem tolerado e econômico.
Bioxtra® (creme dental com enzimas salivares, óleos essenciais, proteínas e extrato de colostro) (Bardellini, 2016).	Tratamento	Creme dental com flúor sem mentol	Leucemia	QT	8 dias	Embora o uso do creme dental Bioxtra não afete a qualidade de vida das crianças submetidas à quimioterapia, pode ser recomendado como clinicamente eficaz na melhoria do grau de higiene bucal.
Ervas a base de cravo (8 g de <i>F. caryophylli</i> , 6 g de <i>F. schisandra</i> e 4 g de <i>R. glycyrrhiza</i> e, <i>M. officinalis</i> e <i>H. menthae</i>) (Kong, 2016)	Tratamento	Controle (água)	Cabeça e pescoço	RT	8 semanas após a conclusão da radioterapia	O colutório à base de ervas de cravo pode ter um efeito potencialmente benéfico na minimização ou prevenção da MO.
Kangfuxin Solution (Luo, 2016)	Tratamento	Controle (Bórax)	Carcinoma nasofaríngeo	QT + RT	Até o surgimento da mucosite oral grau 3.	Os resultados mostraram que no grupo da solução de Kangfuxin, a MO de qualquer grau se desenvolveu com menor frequência, tal diferença foi estatisticamente significativa

						com relação ao grupo controle (p = 0,0084) Sua segurança é aceitável para aplicação clínica.
Italdermol® (<i>Triticum vulgare</i>) (Barbosa, 2017)	Tratamento	Controle	Leucemia	QT + RT	21 dias	O uso de <i>Triticum vulgare</i> não alterou a evolução da MO. Tanto o tratamento como o controle apresentaram tempo de cura igual a 3 semanas. Portanto, a ação do Italdermol® não é inferior em relação ao tratamento convencional instituído.
Eritropoetina (EPO) (Hosseinjani, 2015)	Prevenção	Placebo	Linfoma/ Mieloma	QT	21 dias após o transplant e ou até a resolução da MO	O colutório de EPO devido a um efeito clinicamente significativo poderia ser introduzido como um excelente agente de prevenção da MO.
Melaço de amoreira preta (Demir, 2017)	Prevenção	Controle	Cabeça e pescoço	QT + RT	90 dias	O uso de melaço de amoreira negra é uma intervenção eficaz na prevenção da MO.

Gel de suspensão de plaquetas (Bonfili, 2015)	Tratamento	Controle	Cabeça e pescoço	QT + RT	7 semanas após o término da RT.	O gel de suspensão de plaquetas usado em associação com tratamentos médicos de suporte é um novo dispositivo médico potencialmente benéfico no gerenciamento da MO.
Mel e tulsi (Lopamudra, 2017)	Tratamento	Crioterapia	Leucemia	QT	15 dias	A crioterapia associada ao mel e tulsi é mais eficaz na redução da MO que a crioterapia isolada.
<i>Alcea digitata</i> <i>Alef</i> <i>Malva sylvestris</i> L. (Rezaei-pour, 2017)	Prevenção	Placebo	Cabeça e pescoço	RT	7 semanas	A gravidade da MO no grupo experimental foi significativa mais grave em comparação com o grupo placebo ($p < 0,0001$) no corte semanal. O efeito do tempo foi significativo apenas no grupo experimental ($p < 0,0001$); e no grupo placebo não houve diferença significativa na gravidade da MO durante o estudo ($p = 0,2366$).

<i>Shuanghua baihe</i> (Zheng, 2017)	Prevenção	Placebo	Carcinoma nasofaríngeo	QT + RT	1 mês após a conclusão da QT+RT	Os comprimidos de Shuanghua Baihe reduziram a ocorrência, latência e gravidade da MO.
CHIN [composto por ruibarbo (3 g), alcaçuz (6 g), hortelã (6 g), Scutellaria (10 g), Radix Liriope (20 g), Raiz de peônia vermelha (10 g), Lumbricus (10 g), Radix Scrophulariae (10 g) e Forsítia (10 g)]. (Wang, 2018)	Prevenção e tratamento	Controle: Fator de crescimento epidérmico humano recombinante (rhEGF)	Cabeça e pescoço	QT + RT	7 semanas após o fim da RT	Os pacientes do grupo CHIN apresentaram remissão proeminente da dor oral e grau de MO em cada ponto de observação em comparação com os resultados do grupo controle (P <0,01).
Mel Manuka (Hawley, 2014)	Tratamento	Placebo	Cabeça e pescoço	QT + RT	7 dias após a última sessão de radioterapia	A proporção de RTOG \geq 3 não foi diferente entre o mel (52%) e o placebo (48%) (p=0,7726)

Fonte: Silva (2020)

4.4 INTERVENÇÕES AVALIADAS EM MAIS DE UM ESTUDO

4.4.1 Mel

Cinco ensaios clínicos avaliaram o potencial preventivo e/ou terapêutico do mel comparativamente a outras intervenções.

Tabela 9 - Características dos estudos que avaliaram o mel sobre a mucosite.

Produto natural	Objetivo	Controle/ Placebo	Tipo de câncer	Químio (QT)/ Radioterapia (RT)	Follow up	Resultados
Mel (Motallebnejad, 2008)	Tratamento	Controle (Solução salina)	Cabeça e pescoço	RT	Até o final da radioterapia	Ocorreu redução na MO entre os pacientes que receberam mel em comparação aos controles.
Mel/ Mel +café (Raessi, 2014)	Tratamento	Betametasona	Sem descrição	QT	1 semana	O mel reduziu significativamente a gravidade da MO ($p < 0,05$)
Mel (Jaouni, 2017)	Prevenção e tratamento	Controle	Leucemia	QT + RT	Sem descrição	Os resultados mostram uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo experimental e o controle ($p < 0,05$)
Mel (Amanat, 2017)	Tratamento	Solução salina	Cabeça e pescoço	RT	6 semanas	No grupo tratado com mel, a proporção de MO (Graus 3 e 4) foi menor em comparação ao grupo controle no final de 6 semanas de radiação ($p = 0,016$ / $p = 0,032$; respectivamente)
Mel (Khanjani, 2018)	Tratamento	Controle	Leucemia	QT	4 semanas	O mel reduziu a MO. Houve diferença estatisticamente

						significativa entre os tratamentos (p<0,001)
--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Silva (2020)

4.4.2 Própolis

Quatro ensaios clínicos randomizados avaliaram o efeito da própolis sobre a mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia, conforme pode-se observar na tabela 10.

Tabela 10 - Características dos estudos que avaliaram a própolis sobre a mucosite oral.

Produto natural	Objetivo	Controle/ Placebo	Tipo de câncer	Quimio/ Radioterapia	Follow up	Resultados
Própolis (Bolouri, 2015)	Prevenção e tratamento	Placebo	Cabeça e pescoço	Radioterapia	5 semanas	O grupo própolis apresentou grau de MO significativa menor (p<0,05)
Própolis (Akhavan-Karbassi, 2016)	Tratamento	Placebo	Cabeça e pescoço	Quimioterapia	7 dias	Houve melhora significativa da MO no grupo própolis. (p=0,025)
Própolis (Piredda, 2017)	Prevenção	Controle (Bicarbonato de sódio)	Câncer de mama	Quimioterapia	Mais de 6 meses	A incidência de MO com classificação G1 ou superior durante os ciclos 2 a 8 não foi diferente estatisticamente entre os grupos (p = 0,703).
Própolis (Salehi, 2018)	Tratamento	Placebo	Câncer de cólon	Quimioterapia	3 semanas	Baseado em Teste T independente há diferença estatisticame

						nte significativa entre os dois grupos (p = 0,039).
--	--	--	--	--	--	---

Fonte: Silva (2020)

4.4.3 Camomila

A ação da camomila sobre a mucosite oral foi avaliada em quatro ensaios clínicos randomizados, entre os quais dois estudos demonstraram que o uso da camomila para a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral foi estatisticamente significativo.

Tabela 11- Características dos estudos que avaliaram a camomila sobre a mucosite oral.

Produto natural	Objetivo	Controle/ Placebo	Tipo de câncer	Quimio/ Radioterapia	Follow up	Resultados
Camomila (Fidler, 1996)	Prevenção	Placebo	Sem descrição	Quimioterapia	14 dias	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos para a prevenção da MO
Camomila (Braga, 2015)	Prevenção e Tratamento	Controle	Leucemia	Quimioterapia	Até a regressão da MO	O grupo experimental na dose 1% demonstrou incidência, intensidade e duração da MO menores em comparação ao controle
Camomila (Reis, 2016)	Prevenção e Tratamento	Crioterapia c/ água	Câncer gástrico ou colorretal	Quimioterapia	22 dias	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
Camomila (Pourdeghatkar, 2017)	Prevenção	Controle	Leucemia	Quimioterapia	14 dias após a quimioterapia	A gravidade da MO no grupo experimental foi significativa

						menor que no grupo controle (p=0,001)
--	--	--	--	--	--	---------------------------------------

Fonte: Silva (2020)

4.4.4 Hangeshashinto (TJ-14)

O Hangeshashinto (TJ-14) foi alvo de três estudos sobre sua ação frente à mucosite oral induzida por quimioterapia.

Tabela 12 - Características dos estudos que avaliaram o Hangeshashinto (TJ-14) sobre a mucosite oral.

Produto natural	Objetivos	Controle/ Placebo	Tipo de câncer	Quimio/ Radioterapia	Follow up	Resultados
TJ-14 (Aoyama, 2014)	Prevenção e Tratamento	Placebo	Gástrico	Quimioterapia	Durante todo tratamento o quimioterápico	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (p = 0,588) com relação a incidência de MO.
TJ- 14 (Matsuda, 2015)	Prevenção e tratamento	Placebo	Cólon	Quimioterapia	Até a cura da mucosite	A diferença não foi estatisticamente significativa (p=0,4) em termos de efeito do TJ-14 na redução da gravidade da MO.
TJ-14 (Moriyama, 2018)	Tratamento	Daiokanzoto e controle	Esofágico	Quimioterapia	Sem descrição	Não foi observada diferença no surgimento de MO leve e/ou grave entre os três grupos

Fonte: Silva (2020)

4.4.5 Aloe vera

Três ensaios clínicos randomizados compreendo um total de 145 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia compararam a *Aloe vera* ao placebo e a benzidamina (Sahebjameea, 2015).

Tabela 13- Características dos estudos que avaliaram a *Aloe vera* sobre a mucosite oral.

Produto natural	Objetivo	Controle / Placebo	Tipo de câncer	Quimio/ Radioterapia	Follow up	Resultados
<i>Aloe vera</i> (Su, 2004)	Prevenção e tratamento	Placebo	Cabeça e pescoço	Quimio e radioterapia	Todo tratamento	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0.4)
<i>Aloe vera</i> (Puataweepo nga, 2009)	Tratamento	Placebo	Cabeça e pescoço	Quimio e radioterapia	8 semanas	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (p=0.609)
<i>Aloe vera</i> (Sahebjameea, 2015)	Tratamento	Benzidamina	Cabeça e Pescoço	Radioterapia	6 semanas	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p=0,09)

Fonte: Silva (2020)

4.4.6 Curcuminóides

A curcumina foi utilizada em três ensaios clínicos randomizados para avaliar seu efeito sobre mucosite oral.

Tabela 14- Características dos estudos clínicos que avaliaram os curcuminóides sobre a mucosite oral.

Produto natural	Objetivo	Controle/ Placebo	Tipo de câncer	Quimio/ Radioterapia	Follow up	Resultados
Curcuma longa (Mansourian, 2015)	Tratamento	Placebo	Cabeça e pescoço	Radioterapia	8 semanas	Não foi observada MO grau 3 em pacientes que usaram gel tópico de curcuma longa, e o grau da MO foi significativa diferente entre os dois grupos; com melhores efeitos encontrados no grupo experimental em comparação ao controle. Não foi observada diferença significativa entre os grupos experimental e controle ao comparar o tempo de aparecimento dos primeiros sinais de MO.
Curcuminóides/ FITOPROTA (Santos, 2018)	Prevenção e tratamento	FITOPROTB	Cabeça e pescoço	Quimio e radioterapia	5 dias após a exposição o ter sido concluída	Os ensaios bioquímicos revelaram não haver níveis alterados de mieloperoxidase ($p = 0,2268$), malondialdeído ($p = 0,11188$) nem óxido nítrico ($p = 0,5709$) e não houve diferença significativa

						nos níveis de citocinas pró-inflamatórias ($p > 0,05$).
Curcumina/ nanocurcumina (Delavarian, 2019)	Prevenção	Placebo	Cabeça e pescoço	Radioterapia	42 dias	Houve diferença estatisticamente significativa na gravidade da mucosite entre os dois grupos em todas as visitas ($p=0,005$).

Fonte: Silva (2020)

O FITOPROT A consiste em uma formulação mucoadesiva contendo 10 mg /mL de extrato de curcuminoides mais 20% v / v de *Bidens pilosa* L. extrato e o FITOPROT B em uma formulação mucoadesiva contendo 20 mg / mL de extrato de curcuminoides, mais 40% v / v de extrato de *Bidens pilosa* L.).

4.4.7 Alcaçuz

Dois ensaios clínicos randomizados reportaram o uso do alcaçuz para a prevenção/tratamento da mucosite oral.

Tabela 15- Características dos estudos que avaliaram a ação do alcaçuz sobre a mucosite oral.

Produto natural	Objetivo	Controle/ Placebo	Tipo de câncer	Químio (QT)/ Radioterapia (RT)	Follow up	Resultados
Alcaçuz (Ghalayani, 2014)	Tratamento	Triancinolona acetonida	Cabeça e pescoço	RT	4 semanas ou até remissão completa	Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa (valor de $p < 0,05$), sugerindo a eficácia do alcaçuz e do controle na redução da dor durante a RT.
Alcaçuz (Sattari, 2019)	Prevenção e tratamento	Controle	Cólon	QT	7 dias	Os grupos intervenção e controle

						<p>não diferiram de forma significativa no primeiro, terceiro e sétimo dias de tratamento quanto a incidência de MO (p = 0,554, p = 0,308 e p = 0,601, respectivamente) e gravidade da MO (p = 0,357, p = 0,857, p = 0,607, respectivamente).</p>
--	--	--	--	--	--	---

Fonte: Silva (2020)

4.5 SÍNTESE DOS DADOS: METANÁLISE

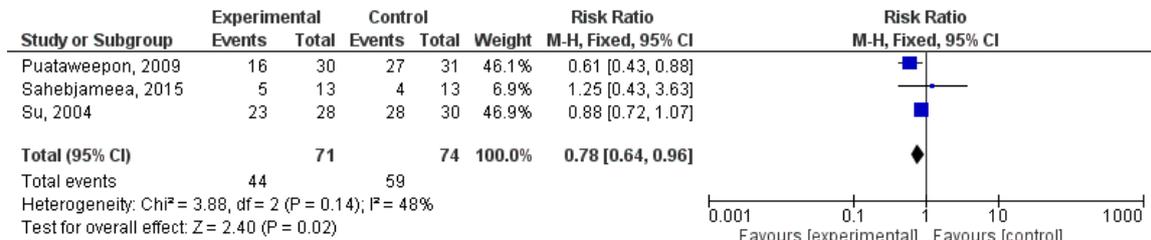
4.5.1 *Aloe vera*

Os resultados de três ensaios clínicos randomizados foram avaliados mediante metanálise, tendo em vista que esses estudos apresentaram dados homogêneos avaliando quantitativamente a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral moderada a grave induzida por quimioterapia e/ou radioterapia após o uso da *Aloe vera*. Os resultados apontam favorecimento para o uso da *Aloe vera* ($p = 0.02$, $I^2 = 48\%$), tendo em vista que houve 22% de redução da mucosite oral com uso da *Aloe vera*. A metanálise reportou heterogeneidade moderada, sendo aplicado o modelo com efeito fixo. Tal heterogeneidade foi analisada mediante a análise do guia aproximado para interpretação no contexto de metanálises de ensaios clínicos randomizados, o qual é disponibilizado pelo Grupo Cochrane de Métodos Estatísticos [78]; conforme a seguinte descrição:

- 0% a 40%: pode não ser importante;
- 30% a 60%: pode representar heterogeneidade moderada;

- 50% a 90%: pode ser representar uma heterogeneidade substancial;
- 75% a 100%: considerável heterogeneidade

Figura 3 - Forest plot demonstrando metanálise para mucosite oral moderada a grave entre grupos com uso da *Aloe vera* e placebo.

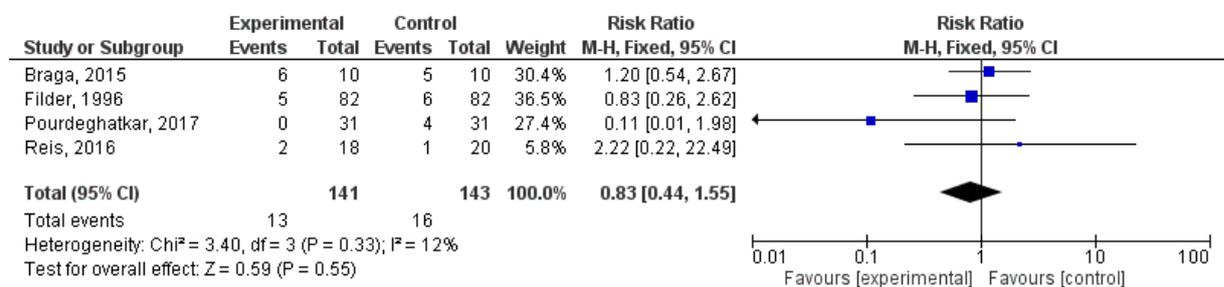


Fonte: Review Manager 5.3

4.5.2 Camomila

Quatro ensaios clínicos randomizados avaliaram quantitativamente a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral moderada a grave induzida por quimioterapia e/ou radioterapia após o uso da camomila. Os resultados não apontam favorecimento para o uso da camomila ($p = 0.55$, $I^2 = 12\%$). A metanálise reportou heterogeneidade não importante, sendo aplicado o modelo com efeito fixo.

Figura 4 - Forest plot demonstrando metanálise para mucosite oral moderada a grave entre grupos com uso da camomila e placebo.



Fonte: Review Manager 5.3

4.5.3 Hangeshashinto (TJ- 14)

Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram quantitativamente a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral moderada a grave induzida por quimioterapia e/ou radioterapia após o uso do TJ-14. Os resultados não apontam favorecimento para o uso do TJ-14 ($p = 0.50$, $I^2 = 0\%$). A metanálise reportou uma heterogeneidade que não é considerada importante, sendo aplicado o modelo com efeito fixo.

Figura 5 - Forest plot demonstrando metanálise para mucosite oral moderada a grave entre grupos com uso do TJ-14 e placebo.

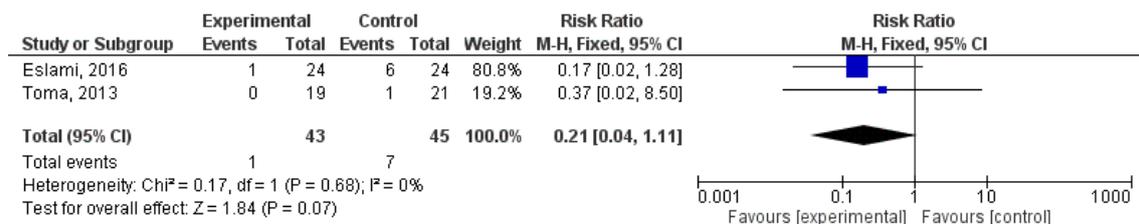


Fonte: Review Manager 5.3

4.5.4 Própolis

Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram quantitativamente a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral moderada a grave induzida por quimioterapia e/ou radioterapia após o uso da própolis. Os resultados não apontam favorecimento para o uso da desse agente natural ($p = 0.07$, $I^2 = 0\%$). A metanálise reportou uma heterogeneidade que não é considerada importante, sendo aplicado o modelo com efeito fixo.

Figura 6 - Forest plot demonstrando metanálise para mucosite oral moderada a grave entre grupos com uso da própolis e placebo.

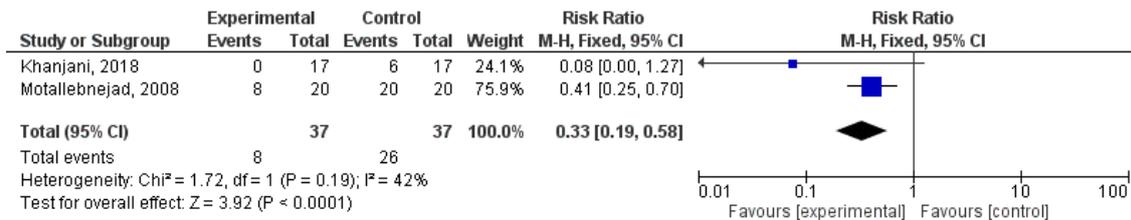


Fonte: Review Manager 5.3

4.5.5 Mel

Os resultados de dois estudos foram sintetizados mediante metanálise a fim de verificar se o mel previne e/ou trata a mucosite oral moderada a grave induzida por quimioterapia e/ou radioterapia. Os resultados apontam favorecimento para o uso do mel ($p < 0.0001$, $I^2 = 42\%$), houve redução de 67% da mucosite oral mediante o uso do agente natural mel. A metanálise reportou heterogeneidade moderada, sendo aplicado o modelo com efeito fixo.

Figura 7 - Forest plot demonstrando metanálise para mucosite oral moderada a grave entre grupos com uso do mel e placebo.



Fonte: Review Manager 5.3

5 DISCUSSÃO

Diante do crescente volume de estudos, bem como da impossibilidade dos clínicos e pacientes avaliarem essa vasta quantidade de pesquisas primárias; as revisões sistemáticas visam garantir que as decisões clínicas sejam tomadas mediante uma compreensão atualizada e completa das evidências científicas relevantes. Ao avaliar criteriosamente a literatura científica, as revisões sistemáticas fornecem um resumo qualitativo e atualizado do estado do conhecimento de pesquisa sobre uma intervenção, abordam o principal problema da pesquisa, a saber, o de viés; bem como direcionam projetos de novas pesquisas, indicando as lacunas específicas no conhecimento ou se faltam evidências [60]. Nesse sentido, o presente estudo verificou na literatura científica disponível se existia evidência quanto à eficácia e segurança da aplicabilidade clínica de produtos naturais na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia. Esta revisão identificou 47 ensaios clínicos randomizados que foram publicados entre os anos de 1996 a 2019. Os estudos incluídos nesta pesquisa avaliaram 31 intervenções diferentes e recrutaram um total de 3.075 pacientes. A maioria dos produtos naturais avaliados nesta revisão sistemática demonstrou efeitos positivos preventivos, terapêuticos ou ambos sobre a mucosite oral. Entre eles pode-se citar a *Achillea millefolium*, *Isatis indigotica* Fort., payayor, *Zataria multiflora* Boiss., Kangfuxin, Shuanghua baihe e o Chin.

O mel foi o agente natural mais avaliado entre os estudos incluídos nesta revisão. Várias pesquisas clínicas apoiam o uso do mel para prevenção e/ou tratamento da mucosite induzida por quimio e/ou radioterapia, uma vez que relatam a redução estatisticamente significativa da mucosite entre os pacientes que receberam mel em comparação aos controles. Pesquisas apontam que o mel reduz a dor adiando a oxigenação tecidual através do bloqueio da exposição da mucosa danificada ao oxigênio [61, 62, 63]. Biswal et al, 2003, [64] sugeriram que a eficácia do mel no reparo de feridas pode ser devido a sua natureza higroscópica, viscosidade, pH ácido, os quais inibem o crescimento de bactérias na mucosa, além de conter enzimas, fatores de crescimento, vitaminas e minerais que auxiliam na reparação direta da mucosa oral. Na síntese dos dados desta pesquisa realizada mediante metanálise, verificou-se que a indicação do mel na prevenção e/ou tratamento de qualquer grau de mucosite é benéfica, contudo os estudos apresentam heterogeneidade moderada. Há várias razões prováveis pelas quais se verifica esta heterogeneidade, incluindo diferenças na fonte do mel, características do paciente, desenho do estudo, protocolos de tratamento antineoplásico e ferramentas de avaliação da mucosite oral. Quanto aos efeitos adversos do

mel, destaca-se seu potencial cariogênico; tendo em vista que os pacientes submetidos à terapia antineoplásica mediante radioterapia em região de cabeça e pescoço podem apresentar hipofunção das glândulas salivares, xerostomia e cárie de radiação. Nesse sentido, faz-se necessário que a terapia com mel seja de curto prazo, associada à higienização oral adequada e controle profissional periódico visando reduzir o risco de cárie [22]. A literatura científica evidencia, em uma revisão sistemática e metanálise sobre o uso do mel na redução da mucosite oral induzida por radiação, que os resultados dos ensaios clínicos envolvendo esse produto natural são promissores, tendo em vista que esses estudos relataram que as feridas desbridadas pelo mel facilitaram a formação de tecido de granulação, melhoraram a epitelização e reduziram a inflamação, mitigando os efeitos da mucosite oral. [65].

Outro agente natural avaliado foi a camomila, a qual é amplamente utilizada na medicina tradicional e fitoterápica; este produto caracteriza-se por apresentar componentes os quais possuem atividades anti-inflamatórias, antibacterianas, espasmolíticas, sedativas e antifúngicas [66, 67]; além de promover a reepitelização do tecido oral [68]. A presente revisão reportou que a ação da camomila sobre a mucosite oral foi avaliada em quatro ensaios clínicos randomizados [23, 26, 35, 53], entre os quais três estudos demonstraram que o uso da camomila para a prevenção e/ou tratamento da mucosite oral foi estatisticamente significativo [23, 26, 53]; demonstrando que a camomila pode prevenir ou retardar o início da mucosite, além de reduzir sua ocorrência e gravidade. A síntese de dados desses estudos sugere que há fraca evidência de que a camomila foi benéfica para a prevenção de mucosite oral.

Com relação ao produto natural *Aloe vera*, a literatura científica aponta alguns efeitos benéficos na prevenção e tratamento de mucosite induzida por radiação [69]. Estudos pré-clínicos mostraram que a *Aloe vera* melhorou o reparo de feridas, reduziu a vasoconstrição e a associação de plaquetas no local da úlcera, aumentou a formação de colágeno e oxigenação da ferida, eliminando os radicais livres, inibindo a colagenase e a metaloproteinase e ativando macrófagos [35, 70, 71]. Além disso, a *Aloe vera* tem propriedade anti-inflamatória através da inibição da ciclooxigenase [71]. Contudo, nos ensaios clínicos randomizados incluídos na presente revisão, verificou-se que os benefícios não foram estatisticamente significativos ao administrar *Aloe vera* para a profilaxia e/ou terapêutica da mucosite oral induzida por quimio e/ou radioterapia. A metanálise desses estudos sugere que há fraca evidência, não confiável de que a *Aloe vera* foi benéfica para a prevenção de mucosite moderada a grave, em concordância com achados do estudo de Worthington, 2011 [72].

O Hangeshashinto (TJ-14) também foi alvo de investigação quanto a seu efeito frente à mucosite oral. O TJ-14 é um medicamento utilizado na medicina tradicional japonesa, indicado para tratar diarreia, gastrite e estomatite. Os estudos sugerem que seu mecanismo de ação envolva a inibição direta da produção de prostaglandina 2 (PGE2) e/ou a expressão da cicloxigenase 2 (COX 2). Apesar desses achados, os estudos incluídos na presente revisão verificaram que o TJ-14 não apresentou resultados estatisticamente significativos para a profilaxia e/ou terapêutica da mucosite oral.

Algumas associações terapêuticas também foram avaliadas em diversos estudos, entre elas podem-se citar as pesquisas que verificaram a ação dos produtos naturais mel e tulsi [51], bem como da camomila [26] e do hangeshashinto [33] associados à crioterapia na mucosite oral, tendo em vista que a forma de administração de tais agentes naturais foi sorvete ou chips de gelo. A crioterapia oral é um método terapêutico benéfico na prevenção da mucosite oral [72], a sua associação a produtos naturais potencializa os efeitos desses agentes, pois verificou-se diferença estatisticamente significativa com a adição do mel e tulsi ao gelo. Esse estudo evidencia que os cubos de gelo, acrescidos de mel e tulsi, foram mais eficazes que a crioterapia isolada; na redução da mucosite oral nos pacientes recebendo metotraxato. Esse resultado aponta que essa terapia combinada pode ser incorporada à prática de rotina em oncologia no tratamento da mucosite oral [51].

Outros aspectos relacionados aos sinais e sintomas associados à mucosite oral, como déficit nutricional, perda de peso, dor e disfagia afetam fortemente a qualidade de vida do paciente e têm uma correlação consistente com os resultados relatados. Nesse sentido, alguns estudos incluídos nesta revisão avaliaram a qualidade de vida dos pacientes com mucosite oral verificando que o uso do pycnogenol [14] e do gel oral de sobrenadante de plaquetas [49] apresentaram melhora estatisticamente significativa sobre a qualidade de vida dos sujeitos recrutados com mucosite.

Outro resultado secundário avaliado neste estudo foi o relato de reações adversas devido ao uso dos produtos naturais. Quatro estudos envolvendo os seguintes agente naturais: mel manuka, camomila, cúrcuma longa e shuanghua baihe relataram náusea [13, 23, 41, 54]. Já cinco estudos relataram queimação na boca, estes estudos envolveram a avaliação do mel manuka, da camomila, mucotrol, HOPE e *Triticum vulgare* sobre a mucosite oral [13, 23, 25, 32, 45]. Esses resultados devem ser avaliados com cautela, uma vez que tanto a náusea como a queimação na boca são reações adversas comuns à terapia antineoplásica. Nesse sentido, faz-se necessário que esses efeitos colaterais sejam medidos e relatados de forma consistente em todos os ensaios clínicos e para todos os sujeitos envolvidos na pesquisa, afim de que

estudos robustos e precisos sobre mucosite oral avaliem medidas profiláticas ou terapêuticas e comparem corretamente os perfis de toxicidade relacionados ao tratamento. Os protocolos dos ensaios devem descrever como os resultados adversos inesperados serão coletados e analisados. No entanto, resultados baseados em relatos espontâneos de reações adversas podem levar ao viés de que estes foram selecionados com base no achado digno de nota.

Mediante os resultados avaliados no presente estudo verificam-se algumas sugestões para futuras pesquisas, dentre elas pode-se citar: a necessidade da uniformização das escalas de avaliação do grau de mucosite, tendo em vista que os sistemas de classificação da OMS e a RTOG são similares. Outro aspecto observado com relação à classificação da mucosite é que embora houvesse consistência geral entre os estudos incluídos no número de categorias de gravidade da mucosite, os sistemas de pontuação nem sempre foram claramente definidos.

Com relação ao risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos nesta revisão sistemática, verificou-se que a maior parte dos estudos (91,8%) apresentou risco de viés moderado com relação ao domínio seleção do resultado reportado; isso se deve ao fato que os artigos e até mesmo os registros de ensaios clínicos não informam se o estudo foi analisado de acordo com um plano pré-especificado o qual foi finalizado antes que os dados de resultados não ocultos estivessem disponíveis para análise. Os artigos publicados são a fonte de informações mais frequentemente usada para avaliar o risco de viés. Essa fonte é teoricamente muito valiosa porque foi revisada por editores e revisores, que idealmente terão solicitado aos autores que relatassem seus métodos de forma transparente. Além disso, os registros de ensaios podem ser uma fonte útil de informações para obter resultados de estudos que ainda não foram publicados [76]. No entanto, os registros normalmente relatam apenas informações limitadas sobre os métodos usados no estudo para informar uma avaliação do risco de viés [77].

Esta revisão destaca a intervenção com o mel com evidência de eficácia com dois estudos incluídos em uma metanálise, bem como a ação dos produtos naturais Pycnogenol e o gel oral de sobrenadante de plaquetas apresentaram melhora estatisticamente significativa sobre a qualidade de vida. Outras pesquisas a cerca dos benefícios e malefícios dessas intervenções e se os resultados podem ser generalizados para outros tipos de câncer e seu tratamento devem ser realizadas. Sugere-se que o uso simultâneo de duas ou mais intervenções, com diferentes modos de ação, bem como o uso da nanotecnologia e sistemas de liberação controlada que potencializem a ação desses produtos naturais podem ser avaliados em estudos futuros.

6 CONCLUSÃO

A literatura científica relata resultados positivos de alguns agentes naturais que podem ser utilizados para prevenção e /ou tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia. Os resultados da metanálise apoiam o efeito positivo do mel e da *Aloe vera* na redução da mucosite oral em pacientes recebendo terapia oncológica. A revisão sistemática aponta que a terapia com os produtos naturais Pycnogenol e o gel oral de sobrenadante de plaquetas apresentaram melhora estatisticamente significativa sobre a qualidade de vida dos pacientes com mucosite oral.

REFERÊNCIAS

1. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al (2013) Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Supportive Care in Cancer* 21(11):3233-41.
2. Scully C, Sonis S, Diz PD (2006) Oral mucositis. *Oral Diseases* 12:229–241.
3. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, Ripamonti CI, Buglione M, Pergolizzi S, Langendjik JA, Murphy B, Raber-Durlacher J, Russi EG, Lalla RV (2016) Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol* 100:147-66.
4. Vitale KM, Violago L, Cofnas P, Bishop J, Jin Z, Bhatia M, Kung AL, George D, Garvin J, Satwani P (2014) Impact of palifermin on incidence of oral mucositis and healthcare utilization in children undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. *Pediatric Transplantation* 18: 211–216.
5. Yavuz B, Bal Yılmaz H (2015) Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 32(1):47-56.
6. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG, et al (2008) NCCN task force report. Prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 6(1):21-24.
7. Saad ED, Hoff PM, Canelós RP, Katz A, Novis YAS, Pietrocola M, et al (2002) Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Rev Bras Cancerol* 48(10):63-96.
8. Puataweeponga P, Dhanachaia M, Dangpraserta S, Sithatania C, Sawangsilpa T, Narkwonga L, Puttikarana P, Intragumtornchaib T (2009) The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study. *Asian Biomedicine* 3(4):375-382.
9. Kobya-Bulut H., Guducu-Tufekci F (2016) Honey prevents oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A quasi-experimental study with a control group. *Complementary Therapies in Medicine* 29: 132–140.
10. Izgu, N (2017) Complementary therapies in the management of induced oral mucositis during cancer treatment. *Koc University Journal of Nursing Education and Research* 14(4):304–310.
11. Panahi Y, Saadat A, Shadboorestan A, Ahmadil A (2016) An updated review of natural products intended to prevent or treat oral mucositis in patients undergoing radio-chemotherapy. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 17: 949-961

12. Baharvand M, Jafari S , Mortazavi H (2017) Herbs in Oral Mucositis. *J Clin Diagn Res* 11(3): ZE05–ZE11.
13. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D (2014) A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 22(3):751-61.
14. Khurana H, Pandey RK, Saksena AK, Kumar A (2013) An evaluation of Vitamin E and Pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis* 19(5):456-64.
15. Saheb Jamee M, Mansourian A, Hajimirzamohammad M, Zadeh MT, Bekhradi R, Kazemian A, Manifar S, Ashnagar S, Doroudgar K (2015) Comparative Efficacy of Aloe vera and Benzylamine Mouthwashes on Radiation-induced Oral Mucositis: A Triple-blind, Randomised, Controlled Clinical Trial. *Oral Health Prev Dent* 13(4):309-15.
16. Aoyama T, Nishikawa K, Takiguchi N, Tanabe K, Imano M, Fukushima R, Sakamoto J, Oba MS, Morita S, Kono T, Tsuburaya A (2014) Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (hangeshashinto) for gastric cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol* 73(5):1047-54.
17. Miranzadeh S, Adib-Hajbaghery M, Soleymanpoor L, Ehsani M (2015) Effect of adding the herb *Achillea millefolium* on mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis in cancer patients: A double-blind randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs* 19(3):207-13.
18. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, De Marinis MG (2017) Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)* 26(6).
19. Santos Filho EXD, Arantes DAC, Oton Leite AF, Batista AC, Mendonça EF, Marreto RN, Naves LN, Lima EM, Valadares MC (2018) Randomized clinical trial of a mucoadhesive formulation containing curcuminoids (*Zingiberaceae*) and *Bidens pilosa* Linn (*Asteraceae*) extract (FITOPROT) for prevention and treatment of oral mucositis - phase I study. *Chem Biol Interact* 1;291:228-236.
20. Putwatana P, Sanmanowong P, Oonprasertpong L, Junda T, Pitiporn S, Narkwong L (2009) Relief of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer. *Cancer Nurs* 32(1):82-7.
21. Erdem O, Güngörmüş Z (2014) The effect of royal jelly on oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and chemotherapy. *Holist Nurs Pract* 28(4):242-6.
22. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S (2008) The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 1;9(3):40-7.

23. Braga FT, Santos AC, Bueno PC, Silveira RC, Santos CB, Bastos JK, Carvalho EC (2015) Use of *Chamomilla recutita* in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized, Controlled, Phase II Clinical Trial. *Cancer Nurs* 38(4):322-9.
24. Raeessi MA, Raeessi N1, Panahi Y, Gharaie H, Davoudi SM, Saadat A, Karimi Zarchi AA, Raeessi F, Ahmadi SM, Jalalian H (2014) "Coffee plus honey" versus "topical steroid" in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 8;14:293.
25. Naidu MU, Ramana GV, Ratnam SV, Sudhavani T, Naidu KJ, Roy P, Suresh P, Rani PU, Mohan IK (2005) A randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of MF 5232 (Mucotrol), a concentrated oral gel wafer, in the treatment of oral mucositis. *Drugs R D* 6(5):291-8.
26. Dos Reis PE, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PT, Leite AF, Manzi Nde M (2016) Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer* 24(10):4393-8.
27. Ghalayani P, Emami H, Pakravan F, Nasr Isfahani M (2017) Comparison of triamcinolone acetonide mucoadhesive film with licorice mucoadhesive film on radiotherapy-induced oral mucositis: A randomized double-blinded clinical trial. *Asia Pac J Clin Oncol* 13(2):e48-e56.
28. Matsuda C, Munemoto Y, Mishima H, Nagata N, Oshiro M, Kataoka M, Sakamoto J, Aoyama T, Morita S, Kono T (2015) Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol* 76(1):97-103.
29. You WC, Hsieh CC, Huang JT (2009) Effect of extracts from indigowood root (*Isatis indigotica* Fort.) on immune responses in radiation-induced mucositis. *J Altern Complement Med* 15(7):771-8.
30. Cabrera-Jaime S, Martínez C, Ferro-García T, Giner-Boya P, Icart-Isern T, Estrada-Masllorens JM, Fernández-Ortega P (2018) Efficacy of *Plantago major*, chlorhexidine 0.12% and sodium bicarbonate 5% solution in the treatment of oral mucositis in cancer patients with solid tumour: A feasibility randomised triple-blind phase III clinical trial. *Eur J Oncol Nurs* 32:40-47.
31. Tavakoli Ardakani M, Ghassemi S, Mehdizadeh M, Mojab F, Salamzadeh J, Ghassemi S, Hajifathali A (2016) Evaluating the effect of *Matricaria recutita* and *Mentha piperita* herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Complement Ther Med* 29:29-34.
32. Abdulrhman M, Elbarbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R (2012) Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol* 29(3):285-92.

33. Moriyama S, Hinode D, Yoshioka M, Sogawa Y, Nishino T, Tangoku A, Grenier D (2018) Impact of the use of Kampo medicine in patients with esophageal cancer during chemotherapy: a clinical trial for oral hygiene and oral condition. *J Med Invest* 65(3.4):184-190.
34. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, Koong A, Goffinet D, Le QT (2004) Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1;60(1):171-7.
35. Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Leitch JM, Lee JK, Hayes DL, Novotny P, Clemens-Schütjer D, Bartel J, Michalak JC (1996) Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer* 1;77(3):522-5.
36. AkhavanKarbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, SadrAbad MJ (2016) Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 17(7):3611-4.
37. Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, Katodritis N, Lambrinou E, Vomvas D, Georgiou M, Charalambous A (2018) The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs* 34:89-97.
38. Aghamohammadi A, Moslemi D, Akbari J, Ghasemi A, Azadbakht M, Asgharpour A, Hosseinimehr SJ (2018) The effectiveness of Zataria extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Clin Oral Investig* 22(6):2263-2272.
39. Javadzadeh Bolouri A, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood SA, Fathi Najafi M, Delavarian Z, Shakeri MT, Mohtashami A (2015) Preventing and Therapeutic Effect of Propolis in Radiotherapy Induced Mucositis of Head and Neck Cancers: A Triple-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Iran J Cancer Prev* 8(5):e4019.
40. Mutluay Yayla E, Izgu N, Ozdemir L, Aslan Erdem S, Kartal M (2016) Sage tea-thyme-peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Complement Ther Med* 27:58-64.
41. Mansourian A, Amanlou M, Shirazian Sh, Moosavian Jahromi Z, Amirian A. (2015) The effect of "Curcuma Longa" topical gel on radiation -induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Research*.
42. Bardellini E, Amadori F, Majorana A (2016) Oral hygiene grade and quality of life in children with chemotherapy-related oral mucositis: a randomized study on the impact of a fluoride toothpaste with salivary enzymes, essential oils, proteins and colostrum extract versus a fluoride toothpaste without menthol. *Int J Dent Hyg* 14(4):314-319.

43. Kong M, Hwang DS, Yoon SW, Kim J. The effect of clove-based herbal mouthwash on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a single-blind randomized preliminary study. *Onco Targets Ther.* 2016 Jul 22;9:4533-8.
44. Luo Y, Feng M, Fan Z, Zhu X, Jin F, Li R, Wu J, Yang X, Jiang Q, Bai H, Huang Y, Lang J (2016) Effect of Kangfuxin Solution on Chemo/Radiotherapy-Induced Mucositis in Nasopharyngeal Carcinoma Patients: A Multicenter, Prospective Randomized Phase III Clinical Study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016:8692343.
45. Barbosa-Zamora A, Ponce-Olivera RM, Arellano-Mendoza MI (2017) *Triticum vulgare* como tratamiento da mucosite oral por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *Dermatología Rev Mex* 61 (5).
46. Amanat A, Ahmed A, Kazmi A, Aziz B (2017) The Effect of Honey on Radiation-induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Indian J Palliat Care* 23(3):317-320.
47. Hosseinjani H, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi M, Radfar M, Jahangard-Rafsanjani Z, Hosseinjani E, Shabani N, Vaezi M, Ghavamzadeh A (2017) The efficacy of erythropoietin mouthwash in prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hematol Oncol* 35(1):106-112.
48. Demir Doğan M, Can G, Meral R (2017) Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients. *J Altern Complement Med* 23(12):971-979.
49. Bonfili P, Gravina GL, Marampon F, Ruggetti A, Di Staso M, Dell'Orso L, Vittorini F, Moro R, La Verghetta ME, Parente S, Reale M, Ruggieri V, Franzese P, Tombolini V, Masciocchi C, Di Cesare E (2017) Oral Platelet Gel Supernatant Plus Supportive Medical Treatment Versus Supportive Medical Treatment in the Management of Radiation-induced Oral Mucositis: A Matched Explorative Active Control Trial by Propensity Analysis. *Am J Clin Oncol* 40(4):336-341.
50. Al Jaouni SK, Al Muhayawi MS, Hussein A, Elfiki I, Al-Raddadi R, Al Muhayawi SM, Almasaudi S, Kamal MA, Harakeh S (2017) Effects of Honey on Oral Mucositis among Pediatric Cancer Patients Undergoing Chemo/Radiotherapy Treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017:5861024.
51. Mishra L, Nayak G (2017) Effect of Flavored (Honey and Tulsi) Ice Chips on Reduction of Oral Mucositis among Children Receiving Chemo Therapy. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res* 43(1): 25-28.
52. Nasser Rezaeipour, Farhad Jafari, Hossein Rezaeizadeh, Mohsen Nasser, Mohammad Kamalinejad, Ali Ghobadi, Mansour Shamsipour, Arman Zargar, Ahmad Ameri (2017) Efficacy of a Persian Medicine Herbal Compound (*Alcea digitata* Alef and *Malva sylvestris* L.) on Prevention of Radiation Induced Acute Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer: A Pilot Study. *Int J Cancer Manag.*

53. Pourdeghatkar F, Motaghi M, Darbandi B, Baghersalimi A (2017) Comparative Effect of Chamomile Mouthwash and Topical Mouth Rinse in Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Iranian Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Iranian Journal of Blood Cancer* 9(3): 84-88.
54. Zheng B, Zhu X, Liu M, Yang Z, Yang L, Lang J, Shi M, Wu G, He X, Chen X, Xi X, Zhao D, Zhu G (2018) Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of *Shuanghua Baihe* Tablets to Prevent Oral Mucositis in Patients With Nasopharyngeal Cancer Undergoing Chemoradiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1;100(2):418-426.
55. Wang C, Wang P, Ouyang H, Wang J, Sun L, Li Y, Liu D, Jiang Z, Wang B, Pan Z (2018) Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Treatment and Prophylaxis of Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Receiving Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther* 17(2):444-450.
56. Salehi M, Saeedi M, Ghorbani A, Ghodrati P, Moosazadeh M, Rostamkalaei S, Babaei Hatkehlouei M, Molania T (2018) The Effect of Propolis Tablet on Oral Mucositis Caused by Chemotherapy. *GMJ* 29: 196-201.
57. Khanjani Pour-Fard-Pachekenari A, Rahmani A, Ghahramanian A, Asghari Jafarabadi M, Onyeka TC, Davoodi A (2019) The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: a single-blind clinical trial. *Clin Oral Investig* 23(4):1811-1821.
58. Delavarian Z, Pakfetrat A, Ghazi A, Jaafari MR, Homaei Shandiz F, Dalirsani Z, Mohammadpour AH, Rahimi HR (2019) Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. *Spec Care Dentist* 39(2):166-172.
59. Sattari A, Shariati A, Maram NS, Ehsanpour A, Maraghi E (2019) Comparative Study of the Effect of Licorice Root Extract Mouthwash and Combined Mouthwash on the Incidence and Severity of Chemotherapy-Induced Mucositis Symptoms in Colon Cancer Patients Admitted to Intensive Care Units. *Jundishapur J Chronic Dis Care*.
60. Chalmers I, Bracken MB, Djulbegovic B, Garattini S, Grant J, Gulmezoglu AM, Howells DW, Ioannidis JP, Oliver S (2014) How to increase value and reduce waste when research priorities are set. *Lancet* 383: 156–165.
61. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, Gonzalez-Padilla D, Gutierrez-Perez J (2012) Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41:225-238.
62. Rashad U, Al-Gezawy S, El-Gezawy E, Azzaz A (2009) Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 123:223-228.
63. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S (2008) The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 9(3):40-47.

64. Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM (2003) Topical application of honey in the management of radiation mucositis. A preliminary study. *Support Care Cancer* 11:242-248.
65. Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R (2012) Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. *Adv Skin Wound Care* 25:23-28.
66. Carl W, Emrich LS (1991) Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *J Prosthet Dent* 66:361-369.
67. Avallone R, Zanolli P, Puia G, Kleinschnitz M, Schreier P, Baraldi M (2000) Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem Pharmacol* 59:1387-1394.
68. Aghamohamamdi A, Hosseinimehr SJ (2015) Natural Products for Management of Oral Mucositis Induced by Radiotherapy and Chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies*.
69. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, et al. (1996) Phase III double-blind evaluation of an *aloe vera* gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:345-349.
70. Barrantes E, Guinea M (2003) Inhibition of collagenase and metalloproteinases by aloins and aloe gel. *Life Sci* 72:843-850.
71. Wynn RL (2005) Aloe vera gel: update for dentistry. *Gen Dent* 53:6-9.
72. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T. (2011) Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*;4.
73. Kono T, Kanematsu T, Kitajima M (2009) Exodus of Kampo, traditional Japanese medicine, from the complementary and alternative medicines: is it time yet? *Surgery* 146:837-840.
74. Hibi S, Ina K, Furuta R, Kataoka T, Kojima S, Kawai M (2009) Clinical effects of Hange-shashin-to on combination therapy of S-1/irinotecan against the for patients with metastatic gastric and colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 36(9):1485-1488.
75. Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, Kano Y, Tominaga K (2003) Preventive effect of Kampo medicine (Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 51(5):403-406.

76. Riveros C, Dechartres A, Perrodeau E, Haneef R, Boutron I, Ravaud P (2013) Timing and completeness of trial results posted at ClinicalTrials.gov and published in journals. *PLoS Medicine*.
77. Wieseler B, Kerekes MF, Vervoelgyi V, McGauran N, Kaiser T (2012) Impact of document type on reporting quality of clinical drug trials: a comparison of registry reports, clinical study reports, and journal publications. *BMJ* 344: d8141.
78. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
79. World Health, (1979) Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneve. World Health Organization. 1979:15–22.
80. Mavric E et al (2008) Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *Mol Nutr Food Res* 52:483–489
81. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, Barasch A, Jarvis V, Jensen SB, Zadik Y, Elad S, Bowen J, Lalla RV (2013) Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*.
82. Sonis ST, Clark J. (1991) Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology* 12:92-5.
83. Bensadoun RJ, Magné N, Marcy PY, Demard F. (2001) Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258:481-7.
84. Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Cavanagh HM, Shillington D. Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: a randomized, placebo controlled feasibility study. *Eur J Oncol Nurs*. 2009 Apr;13(2):87-93.
85. Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, Lee L, Kaczmarski E, Slevin N. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Apr;50(3):221-6.