



FACULDADES DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA
CURSO BACHARELADO EM ODONTOLOGIA

FRANCISCO OLIVEIRA SILVA SEGUNDO

**ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO PARA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES
INFANTOJUVENIS SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA: REVISÃO INTEGRATIVA**

JOÃO PESSOA - PB

2021

FRANCISCO OLIVEIRA SILVA SEGUNDO

**ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO PARA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES
INFANTOJUVENIS SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança
como parte dos requisitos para a conclusão do
curso de Bacharelado em Odontologia.

Orientadora: Prof. Dra Marina Tavares Costa Nóbrega

JOÃO PESSOA - PB

2021

S583a

Silva Segundo, Francisco Oliveira

Alternativas de tratamento para mucosite oral em pacientes infantojuvenis submetidos à oncoterapia: revisão integrativa / Francisco Oliveira Silva Segundo. – João Pessoa, 2021.

59f.; il.

Orientadora: Prof^a. M^a. Marina Tavares Costa Nóbrega.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Faculdade Nova Esperança - FACENE

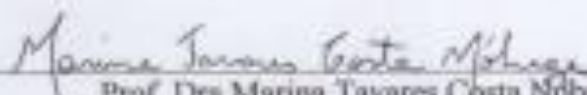
FRANCISCO OLIVEIRA SILVA SEGUNDO

**ALTERNATIVAS DE TRATAMENTO PARA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES
INFATOJUVENIS SUBMETIDOS À ONCOTERAPIA: REVISÃO INTEGRATIVA**

Relatório apresentado à Faculdade Nova Esperança como parte das exigências para a obtenção do título de Cirurgião-dentista.

João Pessoa, 02 de dezembro de 2021

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra Marina Tavares Costa Nobrega
Faculdades Nova Esperança



Prof. Dra Mara Ilka Holanda de Medeiros Batista
Faculdades Nova Esperança



Prof. Dra Isabella Jardelino Dias
Faculdades Nova Esperança

AGRADECIMENTOS

Agradeço esse trabalho a minha família, que colaborou diretamente ou indiretamente na minha formação, especialmente minha mãe, Katia, que sempre me ajudou a realizar o meu sonho de me tornar um cirurgião-dentista; sou extremamente grato de ter uma mãe que me deu apoio e suporte durante esses cinco anos e em toda a minha vida. E ao meu falecido pai, Francisco, que sempre teve vontade de me ver formado.

Também agradeço a todos os meus amigos com quem compartilho tristezas e alegrias da vida, principalmente a minha dupla de curso, Gabriella Pires, por sempre estar comigo durante todos esses anos me ajudando e apoiando em tudo em que precisava na faculdade.

Por fim agradeço a minha orientadora, professora Marina Tavares, por me ajudar e dar o auxílio necessário para desenvolver esse trabalho, que foi extremamente desafiador para mim.

Obrigado a todos.

RESUMO

O tratamento oncológico é potencialmente debilitante para o paciente, efeito que pode se manifestar com mais intensidade em crianças. As opções de tratamento existentes causam repercussões sistêmicas e orais, como a mucosite oral (MO). Essa condição provoca o surgimento de ulcerações na mucosa oral causando dor, o que dificulta a alimentação e aumenta chances de infecções secundárias e possíveis hospitalizações, o que pode prolongar o tratamento antineoplásico. Diante disso, diversas terapias são usadas para um melhor manejo da MO. O trabalho tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura acerca das terapias existentes para tratamento da MO. A busca foi realizada nas bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *Web of Science*. O grupo estudado incluiu pacientes com MO de 0 a 19 anos e que estivessem em tratamento antineoplásico. Foram incluídos 35 estudos, 1 sobre clorexidina, vitamina E e mel, 1 sobre clorexidina e palifermina, 11 sobre terapia a laser de baixa potência (TLBP), 1 sobre vitamina E, 4 sobre mel, 7 sobre palifermina, 2 sobre crioterapia, 2 sobre clorexidina, 6 sobre higiene oral. TLBP mostrou ser uma terapia padrão ouro para o tratamento da MO devido aos seus resultados benéficos demonstrados na literatura científica, porém algumas outras terapias como a vitamina E, mel, palifermina e higiene oral mostraram ser promissoras no manejo e controle da condição. Outras, como a crioterapia e clorexidina, exibiram resultados questionáveis acerca da sua efetividade. Segundo os estudos, além da TLBP, a palifermina, higiene oral, vitamina E e mel demonstram ser bons agentes no manejo e controle da MO. No entanto, mais estudos sobre essas e outras terapias encontradas nessa revisão devem ser desenvolvidos para um melhor entendimento sobre opções eficazes no tratamento da MO em pacientes infantojuvenis.

Palavras-chave: Mucosite oral; Câncer pediátrico; Quimioterapia; Radioterapia.

ABSTRACT

Cancer treatment is potentially debilitating for the patient, this effect can be more intense in children. Existing treatment options cause systemic as well as oral repercussions, such as oral mucositis (OM). This condition causes the appearance of ulcerations in the oral mucosa, causing pain, which makes feeding difficult and increases the chances of secondary infections and possible hospitalizations, which may can prolong the anticancer treatment. Therefore, several therapies are utilized to better manage OM. The work aims to carry out an integrative literature review on existing therapies for the treatment of OM. Methods: The search was performed in *Pubmed*, *Scopus* and *Web of Science* databases. The study group included patients with OM from 0 to 19 years old who were under anticancer treatment. Results: 35 studies were included, 1 about chlorhexidine, vitamin E and honey, 1 about chlorhexidine and palifermin, 11 about low-level laser therapy (LLLT), 1 about vitamin E, 4 about honey, 7 about palifermin, 2 about cryotherapy, 2 about chlorhexidine, 6 about oral hygiene. LLLT proved to be a gold standard therapy for the treatment of OM due to its beneficial results demonstrated in the scientific literature, but some other therapies such as vitamin E, honey, palifermin and oral hygiene have shown to be promising in management and control of the condition. Others, such as cryotherapy and chlorhexidine, showed questionable results regarding their effectiveness. According to studies, in addition to LLLT, palifermin, oral hygiene, vitamin E and honey proved to be good agents in the management and control of OM. However, more studies on these and other therapies found in this review should be developed for a better understanding of effective options for the treatment of OM in children and adolescents.

Keywords: Oral mucositis; Pediatric cancer; Chemotherapy; Radiotherapy

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	08
2	MATERIAL E MÉTODOS	09
3	RESULTADOS	10
3.1	Terapia a Laser de Baixa Potência.....	12
3.2	Vitamina E.....	14
3.3	Mel.....	15
3.4	Palifermina.....	15
3.5	Crioterapia Oral.....	17
3.6	Clorexidina.....	17
3.7	Higiene Oral.....	18
4	DISCUSSÃO	20
5	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	25
	APÊNDICES	31

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer já representa a primeira causa de morte (8% do total) por doença entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos. De acordo com estatísticas, estimou-se em 2020 o surgimento de 8.460 novos casos de câncer infantojuvenil no Brasil e de 2.554 mortes no ano de 2019. Os tumores mais frequentes na infância e na adolescência são as leucemias; esse grupo também é acometido por neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, tumor germinativo, osteossarcoma e sarcomas.¹

A mucosite oral (MO) é relatada como um dos efeitos colaterais mais dolorosos e debilitantes do tratamento do câncer em pacientes pediátricos,² causada por alterações agudas no epitélio da cavidade oral, resultando na morte de células epiteliais.³ É uma das complicações orais mais comuns da terapia não cirúrgica do câncer, sendo uma seqüela comum da radioterapia, quimioterapia e quimiorradioterapia, ou em pacientes que requerem transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em região de cabeça e pescoço. Esse tratamento tem um impacto direto e significativo na qualidade de vida e nos custos dos cuidados, e também afeta a sobrevivência devido ao risco de infecção.⁴

É provável que se desenvolva em 40% das crianças que recebem quimioterapia em dose padrão, em 80% dos pacientes que recebem radioterapia para câncer de cabeça e pescoço e em 75% dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea.⁵

Durantes anos, foi pensado que a MO era uma consequência inevitável da oncoterapia e, devido ao seu impacto estomatotóxico, muitas terapias eram comprometidas e não amplamente iniciadas. Entretanto, agora existem vários agentes promissores em desenvolvimento que oferecem promessa de prevenção ou controle da doença.⁶⁻⁸ Dentre os métodos terapêuticos utilizados, podemos citar a terapia a laser de baixa potência, clorexidina, crioterapia oral, palifermina, benzidamina, vitamina E, mel, uma boa conduta de higiene oral e camomila.^{5,7-13}

Diante desse contexto, esse trabalho objetivou realizar uma síntese desses métodos terapêuticos para o manejo da mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos a oncoterapia, visto que é muito prevalente nesse grupo populacional, como forma de orientar e elucidar os profissionais das novas modalidades de tratamento.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo teve como objetivo fazer uma revisão integrativa da literatura, feita através da análise descritiva dos dados provenientes dos estudos incluídos. A pesquisa foi desenvolvida na biblioteca da Faculdade de Enfermagem Nova Esperança (FACENE), através da utilização de base de dados científicos online disponibilizados pela instituição, sendo elas a *Scopus*, *PubMed* e *Web of Science*. Programas de software foram utilizados para a remoção de duplicadas e selecionamento dos artigos, EndNote e Rayyan. As chaves de buscas de cada base de dados encontram-se no apêndice 1. Os **critérios de inclusão** são: Estudos observacionais e ensaios clínicos com resultados iguais ou superior a dois artigos por terapia publicados entre 2011 e 2021, que envolvam crianças de 0 a 19 anos que estão sob tratamento oncológico, seja com quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea, que apresentem mucosite oral durante esse período e utilizem alguma terapia para o tratamento da lesão. E os **critérios de exclusão** são: Estudos *in vitro*, revisão de literatura, guidelines, relato de caso clínico, resumo de congresso, projetos de pesquisa e estudos que envolvam crianças ou qualquer outro grupo que não seja pediátrico não são submetidas ao tratamento oncológico ou que apresentem mucosite oral ligada a qualquer outro fator que não seja oncológico e que não utilizem nenhuma das terapias para o tratamento da mucosite oral.

3 RESULTADOS

Foram incluídos um total 36 artigos nesse estudo, um sobre clorexidina, vitamina E e mel, um sobre clorexidina e palifermina, onze acerca da terapia a laser de baixa potência, um acerca da vitamina E, quatro acerca do mel, sete acerca da palifermina, dois acerca da crioterapia oral, dois acerca da clorexidina e seis acerca da higiene oral. Apenas um resultado da camomila foi encontrado e nenhum acerca da benzidamina, ambos foram excluídos devido a não se encaixar nos critérios do estudo (Gráfico 1). O diagrama do fluxo da pesquisa e seleção encontra-se na figura 1. Detalhes de cada um dos trabalhos incluídos encontram-se no apêndice 2.

Gráfico 1:

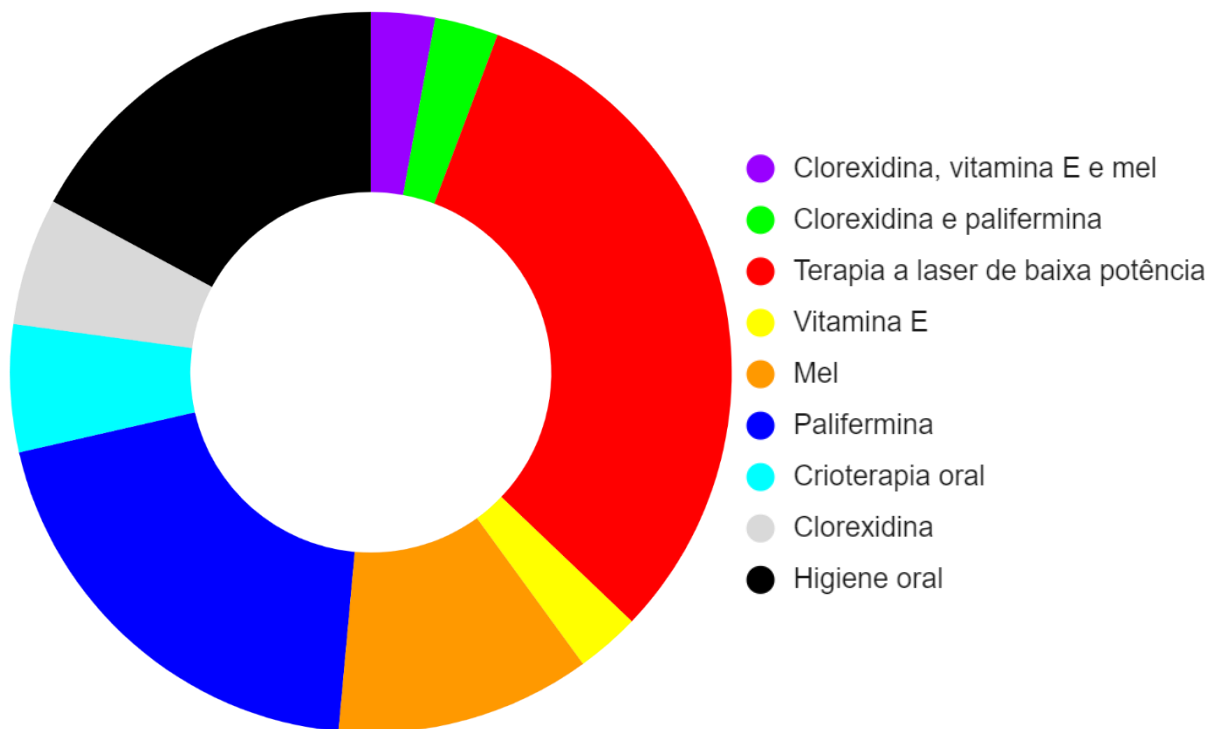
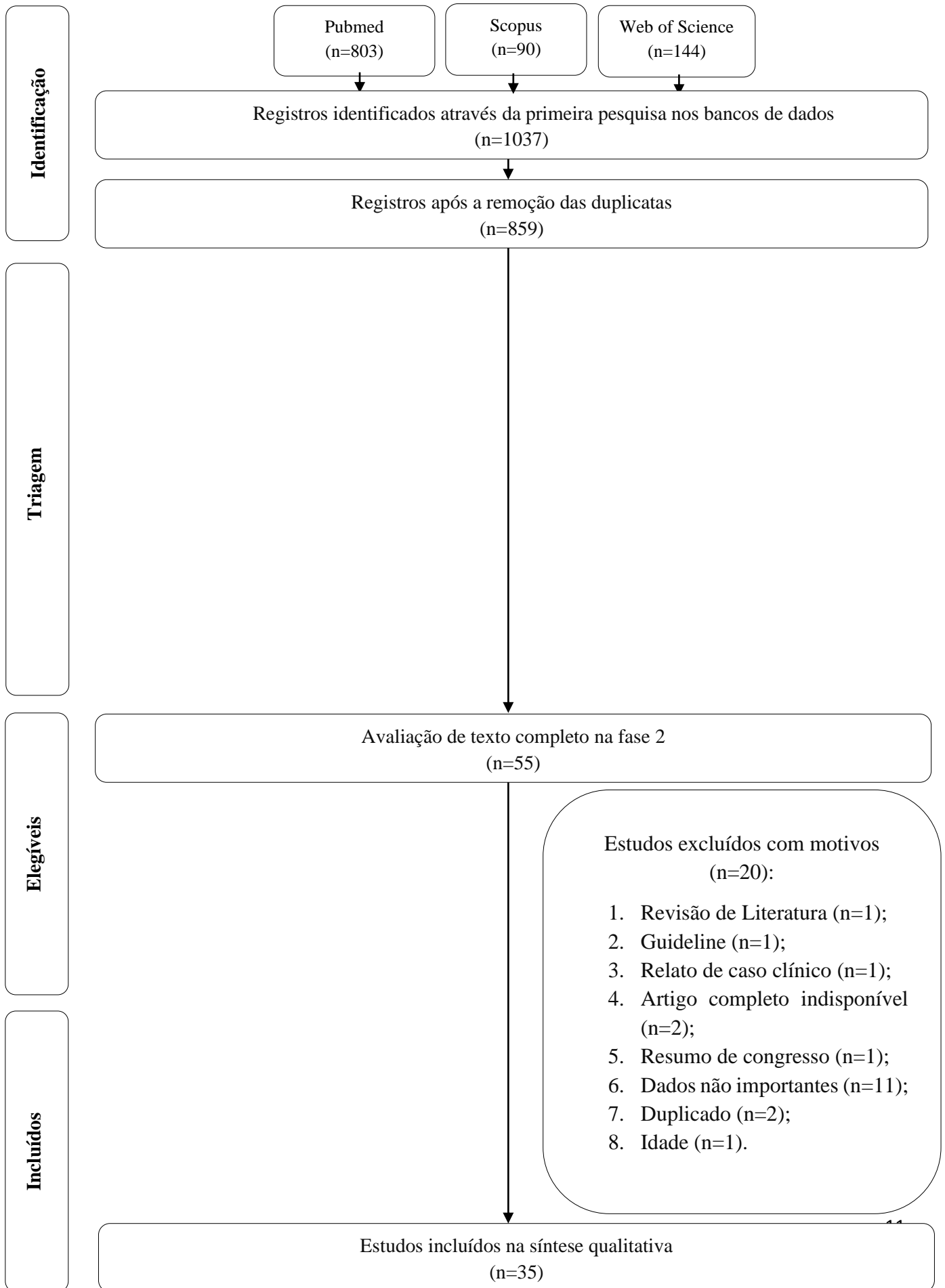


Figura 1 – Diagrama de Fluxo da Pesquisa de Literatura e Critério de Seleção



3.1 TERAPIA A LASER DE BAIXA POTÊNCIA

Em um primeiro estudo, comparando grupo A (tratados com TLBP) e grupo B (controle) em diferentes intervalos, T0 (dia 1, antes da LTBI), T1 (dia 4, após TLBP) e T2 (acompanhamento). Em T0, a classificação média da MO foi de 3 para o grupo A e 3 para o B ($p=0,80$). Em T1, foi de 2 para o A e o B ($p=0,65$). Em T2, foi de 0 para o A e 1 pro B ($p=0,07$). Os valores de T1 e T2 no grupo A foram menores do que o grupo B ($p<0,05$). As crianças em TLBP precisaram de menos analgesia em relação ao controle ($p<0,05$). Ambos os grupos tiveram redução progressiva da MO, porém sem diferença estatisticamente significativa no declínio do grau da MO em cada intervalo.¹⁴ Em outro estudo, associando a terapia com um protocolo de higiene oral (escova de dentes macia e creme dental neutro), percebeu-se um alívio da dor e um avanço no progresso de cicatrização. Algumas crianças precisaram de apenas uma sessão e outras de seis. O número de sessões dependia da gravidade da MO, a média foi de 2,5 visitas por episódio e todos os pacientes tiveram uma boa aceitação sem nenhum relato de efeito adverso ou reação.¹⁵

Em uma comparação entre grupo A, que recebeu o laser 24 horas antes da quimioterapia e o grupo B, que recebeu o laser após o diagnóstico de MO, ambos os grupos foram divididos em subgrupos A1, A2 e B1, B2, laser vermelho e infra-vermelho respectivamente, obtivemos o seguinte resultado: no grupo A 40% dos pacientes desenvolveram MO e 70% no grupo B. No primeiro grupo, nenhuma criança desenvolveu úlceras extensas, enquanto no grupo B 7,5% delas desenvolveram. Considerando os dois grupos, 75% não desenvolveram sintomas de dor e nenhum paciente precisou de suporte nutricional. No subgrupo A1, apenas 30% dos pacientes apresentaram MO contra 50% no A2 e no subgrupo B1, 70% tiveram MO contra 80% no B2.¹⁶ No estudo de Gobbo (2018),¹⁷ no grupo que recebeu a terapia laser, apenas 1 sujeito teve MO grau 4 (2%) e 2 tiveram MO grau 3 (4,1%), no grupo que recebeu uma terapia simulada (placebo) 8 (16%) e 6 sujeitos (12%) tiveram MO grau 3 e 4, respectivamente ($p<0,02$). 6,1% dos indivíduos do primeiro grupo tiveram MO grau 3 ou 4 no dia 7 versus 28% do grupo placebo ($p<0,007$). Em relação ao grau e quadro de dor, nenhuma diferença foi estatisticamente significativa encontrada no dia 4, enquanto no dia 7 observou-se uma redução no grupo que recebeu a terapia de fotobiomodulação (FBM) ($p<0,007$) e persistiu até o dia 11, quando não havia sujeitos com MO grau 4 e apenas 1 teve MO grau 3 (2%) no grupo FBM contra 5 (10%) e 5 (10%) respectivamente, no grupo controle ($p<0,03$).

Desse modo, 2,1% e 20%, grupo FBM e controle, tiveram MO grau 3 e 4 no dia 11 ($p < 0,009$); o escore de dor foi reduzido no grupo FBM ($p < 0,02$). Nenhum dos indivíduos apresentou efeitos colaterais da terapia e apesar da dor ser reduzida, o uso de analgésicos não diminuiu significativamente.

Comparando TLBP e a terapia de diodo emissor de luz (LEDT), os pacientes tratados com LTBI, 4 (10%) desenvolveram MO, 1 de grau 3, 2 de grau 2 e 1 de grau 1. Já os pacientes tratados com LEDT, 5 (12,5%) desenvolveram MO, sendo 1 de grau 3, 3 de grau 2 e 1 de grau 1. Constatou-se uma semelhança de graus de MO entre os grupos ($p = 0,72$). O período médio de hospitalização dos pacientes de TLBP foi de 9 dias para aqueles que não desenvolveram MO e 15 dias para os que tiveram MO. Nos pacientes de LEDT, o período foi de 8,8 dias e quando desenvolviam MO o tempo aumentou para 17 dias ($p = 0,48$). Ambas as terapias foram capazes de promover o alívio da dor, levando o mesmo número de dias para atingir a pontuação 0 de dor, 4 e 5 dias, TLBP e LEDT, respectivamente ($p > 0,05$).¹⁸

Outro estudo comparando dois grupos, um que recebeu fotoquimioterapia (PCT) associado com TLBP e outro TLBP sozinha, encontrou-se uma diferença entre as terapias na área da lesão a partir do dia 6. No primeiro grupo, diferenças foram encontradas nos dias 3 e 4 e no outro, nos dias 5 e 6. A associação da PCT com TLBP apresentou menores áreas de lesões, demonstrando um melhor efeito terapêutico em comparação ao grupo que só recebeu apenas TLBP.¹⁹ Noirit-Esclassan (2019)²⁰ estudando os efeitos da fotobiomodulação de forma extraoral e intraoral com a associação de dois comprimentos de ondas, vermelho e infravermelho, mostrou um sucesso do método terapêutico de 77% em um ano, conclusão em menos de 3 semanas nos primeiros 7 dias, com uma alta taxa de inclusão de 84%, excelente tolerância (em 136 sessões de 146) e promovendo um alívio da dor. O tempo médio de internação foi de 6 dias por episódio MO ou por outros motivos e o tempo médio da sessão foi de 15 minutos. Porém não foi vista nenhuma melhora no grau da MO (2 horas após a aplicação), uma melhoria foi observada em 40 de 126 pacientes, mas o grau permaneceu estável em 77 pacientes. Nos 35 episódios, a MO excedeu grau 2 em 57% dos pacientes, 34% com grau 3 e 23% com grau 4.

Nunes (2020),²¹ comparando pacientes submetidos a laser profilático de TFBM (terapia de fotobiomodulação) e pacientes que não receberam, mostrou que o grau de MO foi de 3,16 e 5,45 vezes maior entre os pacientes com leucemia e osteossarcoma que não foram submetidos a profilaxia em comparação aos que receberam ($p < 0,001$). O número de sessões do laser profilático foi de 3,5. Em 127 dos 190 ciclos de quimioterapia, os indivíduos com leucemia sob o laser profilático não desenvolveram MO ($p = 0,001$). Todos os pacientes que tiveram MO

receberam o laser terapêutico e o número de sessões em combinação dos dois métodos foi de 4,1. Pacientes com osteosaroma, submetidos a TFBM desenvolveram MO grau 1 ou 2 e aqueles não submetidos tiveram MO grau 3 e 4 ($p < 0,05$); pacientes com leucemia miológica aguda, linfoma de burkitt e transplante de medula óssea não houve diferença ($p > 0,05$). Em outro estudo, em que o grupo A recebeu a terapia fotodinâmica e outro LTBI, o grupo A recebeu, em média, de $6,00 \pm 3,19$ aplicações para obtenção da cura da lesão e no outro grupo foi necessário $6,07 \pm 2,92$ aplicações, sem muitas diferenças significativas ($p = 0,954$). 78,6% dos pacientes concluíram o seguimento sem sinais de lesões de MO no grupo da terapia fotodinâmica enquanto 93,3% concluíram sem sinais de mucosite no grupo da TLBP, sem diferença entre os grupos ($p = 0,330$). Em relação a dor, observou-se uma queda significativa em ambos os grupos, mas uma diminuição foi mais evidente no LTBI.²²

Um estudo que dividiu 24 crianças em dois grupos, um que recebeu a TLBP e um grupo controle. No grupo laser, 3 pacientes não tiveram MO, 4 tiveram MO grau 1, 4 tiveram MO grau 2, 1 teve MO grau e nenhum teve MO 3. No controle, nenhuma criança escapou da MO, 1 teve MO grau 1, 6 tiveram MO grau 2, 4 tiveram MO grau 3 e 1 teve MO grau 4. Desse modo, foi constatado que as pontuações clínicas de MO foram mais baixas no grupo do laser em relação ao outro ($p = 0,004$), como também a incidência ($p = 0,004$). A limitação da dieta e deglutição também foi menor no grupo TLBP, porém não foi significativo. A ulceração foi menor no grupo laser, 41,7% apresentaram MO ulcerativa versus 91,7% no grupo controle ($p = 0,027$).²³

Em relação a potência (mW), o número médio de sessões de fotobiomodulação para redução de MO grave para leve ou sem mucosite foi de 3,8 no grupo A (250mW), 4,4 no grupo B (500mW) e 4,0 no grupo C (500mW, com metade da intensidade densidade de energia de A e B). Nenhuma diferença significativa foi encontrada no número de sessões dos 3 grupos e nenhum efeito colateral foi relatado. O número médio de episódios por paciente foi de 1,8 - 1,1 no grupo A, 1,6 - 0,9 no grupo B e 1,9 - 1,1 no grupo C.²⁴

3.2 VITAMINA E

Um dos estudos em pacientes pediátricos comparando três grupos diferentes, glicerina (controle), vitamina E e picnogenol, mostrou que 75% dos pacientes apresentaram cura completa e 25% melhoraram no grupo da vitamina E, enquanto no grupo controle apenas 12,5% melhoraram e 83,3% não. O último grupo não foi extraído informações.

Comparando esses dois grupos houve uma diferença significativa ($P < 0,001$).²⁵ Em outra pesquisa, comparando três terapias, clorexidina, vitamina E e mel, a vitamina E obteve menores valores de MO em comparação as outras duas terapias, ou seja, foi o agente mais eficaz no manejo da MO.¹³

3.3 MEL

O estudo de Abdulrhman (2012)²⁶ mostrou que o tempo de recuperação na MO grau dois do grupo mel foi significativamente reduzido em comparação ao grupo HOPE (mel, extrato de azeite de própolis e cera de abelha) ($p < 0,05$) e ao grupo controle (placebo) e na MO grau três, HOPE e mel não diferiram no tempo de recuperação quando comparados, mas ambos produziram uma cura mais rápida em relação ao grupo placebo ($P < 0,01$). Combinando os dois graus, o mel produziu cura mais rápida em relação ao HOPE ($p = 0,0056$) e ao placebo ($p = 0,0005$).

Em outro estudo, Al Jaouni (2017)²⁷ mostrou uma diferença significativa entre o grupo experimental (mel) e o controle (lidocaína, micostatin, daktarin e enxaguatório bucal) ($p < 0,05$), concluiu que o mel é eficaz na redução e minimização da MO grau 3 e 4 ($p = 0,02$), como também no desenvolvimento de infecções bacterianas anaeróbicas ($p = 0,003$) e fúngicas de cândida ($p = 0,003$), além da redução do período de hospitalização (7 ± 3 dias, mel e 13 ± 5 dias, controle), aumento no peso corporal, início tardio e diminuição da dor causado pela MO.

Koby Bulut (2016),²⁸ mostrou que a gravidade, desenvolvimento e tempo de recuperação da MO foi reduzida no grupo do mel, bem como a diminuição significativa a taxa de uso de antibióticos ($p < 0,05$). Em um estudo mostrando a eficácia de 3 métodos terapêuticos, o mel demonstrou ter uma boa melhora do quadro da MO ao passar dos dias e é um método de higiene oral seguro.¹³ O último estudo encontrado foi o do Singh (2018),²⁹ no qual foi visto que houve uma diferença estatisticamente significativa na redução e na duração do manejo da MO, a MO foi curada por volta do 9º dia no grupo experimental e no 11º no grupo controle. Dor, eritema, edema e ulceração foram reduzidos no grupo do mel.

3.4 PALIFERMINA

Czyzewski (2014),³⁰ em seu trabalho utilizando a dose de 60 µg/kg de palifermina no grupo de estudo, mostrou a diminuição da incidência da MO grau 3 e 4, como também na

redução da duração do tempo de hospitalização, menor duração da MO e risco de infecções. Lauritano,³¹ comparando o grupo da palifermina (grupo 1) com o controle (benzidamina, grupo 2), observou-se que 60% das crianças do grupo 1 e 86% do grupo 2 tinham MO grau 2, 25% do grupo 1 e 55% grupo 2 tinham MO grau 3 e 75% do grupo 1 e 90% do grupo 2 tinham MO grau 1. A média da MO no grupo 1 foi de 6 dias e 12 no grupo 2. A gravidade no grupo 1 de acordo com classificação da OMS foi de 1,73 e 2,47 no grupo 2. A duração da nutrição parenteral foi de 15 dias pro grupo 1 contra 16 no grupo 2. Não houve diferença no número de infecções oportunistas, 43% grupo 1, 40% grupo 2, bem como a taxa de sobrevivência, um paciente do grupo 1 e dois do grupo 2 morreram após o transplante de medula óssea. Dados mostram que a terapia tem mais sucesso no tratamento da MO grau 2 e na duração e gravidade.

Liu (2017)³² tratou 18 pacientes com palifermina, a prevenção de episódios da MO foi estatisticamente significativa ($P < 0,001$), assim como diminuição subsequente das dosagens de antibióticos ($p = 0,05$), opioides ($p = 0,027$), dias de hospitalização ($p = 0,16$) antes e após o tratamento e uma tendência diminuição da nutrição parenteral ($p = 0,075$).

Em um estudo de Lucchese (2016),³³ houve uma redução estatisticamente significativa na MO grau 1, 55% no grupo palifermina e 96% no grupo controle, em MO grau 2 foi de 51% e 86%, em MO grau 3 foi de 22% e 77% e em grau 4 foi de 11% e 59%, respectivamente. A incidência de menos episódios de dias de MO ulcerativa e MO grave foi estatisticamente reduzido, com a duração média de 3 dias no grupo da palifermina e 9 dias no controle (placebo). Também houve diminuição da severidade da MO no grupo da palifermina, com média de 1,65 e de 2,33 no grupo controle. O medicamento reduziu o uso de analgésicos opioides, doses de 150mg de morfina eram administradas ao grupo da palifermina e 230mg no controle, mas sem alteração do tempo de administração, 6 dias versus 7. Como também na redução da gravidade, em que a duração de nutrição enteral foi de 14 dias no grupo de estudo e 22 no controle. Não houve diferenças significativas no número de superinfecções (43% versus 40%). Foi geralmente segura e sem complicações consideráveis, as únicas reações adversas foram erupções cutâneas que duraram 48 a 72 horas.

Em relação a dose recomendada, um estudo comparou três dosagens diferentes, 40, 60 e 80 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$, G1, G2 e G3 respectivamente. A MO grave (grau 3) ocorreu em 37% dos pacientes sendo 44% no G1, 56% no G2 e 11% no G3. E a MO grau máximo (grau 4) ocorreu em 22% dos pacientes sendo 22% no G1, 44% no G2 e nenhum do G3. 26 dos 27 pacientes precisaram de nutrição parenteral com duração média de 21,3, 29,4 e 18,4 dias nos coortes de 1-2, 3-11 e 12-16 anos, respectivamente.³⁴ Gholizadeh (2016),³⁵ comparando palifermina com

clorexidina (grupo controle), mostrou que uma semana após a quimioterapia, MO grau 1 e 2 foi observado em 97,8% no grupo da palifermina e 13,3% no grupo controle. E MO grau 2 ou superior foi observado em 2,2% no grupo de estudo e 86,7% no grupo controle. Duas semanas após a quimioterapia, MO grau 1 e 2 foi observada em 88,9% versus 8,8% e MO grau 2 ou superior em 11,1% versus 91,1%, grupo palifermina e clorexidina, respectivamente.

O último estudo encontrado em relação a terapia, mostrou resultados comparando a palifermina versus grupo controle (não recebeu palifermina), sendo a incidência de MO grau 0 semelhante entre os grupos (20% vs. 9,1%, $p = 0,233$). A incidência de MO grau 3 e 4 foi de 20% vs. 42,4% ($p = 0,072$). O número de dias dos pacientes que receberam analgesia foi de $8,80 \pm 8,39$ vs. $8,30 \pm 8,54$ ($p = 0,826$). E tempo em dias de nutrição parenteral $13,52 \pm 11,32$ vs. $11,55 \pm 9,63$ ($p = 0,484$). O tempo médio de hospitalização foi maior no grupo da palifermina, $31,44 \pm 7,42$ vs. $28,61 \pm 10,38$ ($p = 0,252$). Houve uma menor tendência de dias de febre no grupo da palifermina, $4,92 \pm 3,49$ dias vs. $7,09 \pm 4,86$ dias ($p = 0,063$).³⁶

3.5 CRIOTERAPIA ORAL

Kamsvåg (2020),² relatou que a adesão a terapia foi pobre, especialmente para as crianças mais novas, apenas 58% usaram conforme as instruções. MO de grau 3 foi registrado em 15 crianças do grupo crioterápico e 11 no grupo controle, o que mostra que a crioterapia não reduziu a incidência de MO grave, dor ou uso de opioides.

Em contraposição, outro estudo de Kawaguchi (2020),³⁷ mostrou que a incidência de MO grau 3 e 4 foi significativamente menor no grupo que recebeu a crioterapia (57,1%) em comparação ao grupo que não recebeu (89,5%). O enxerto de neutrófilos e plaquetas foi mais rápido no grupo crioterápico, como também o tempo de início de nutrição parenteral foi mais tarde e sua duração foi menor no grupo da crioterapia. A duração da febre também foi menor no grupo estudado.

3.6 CLOREXIDINA

Um estudo, comparando a clorexidina e iodopovidona, mostrou que 19% tiveram MO durante o uso da clorexidina a 0,12% enquanto 9,5% tiveram com o uso da segunda terapia. A duração média da MO foi de 9,5 dias para a primeira terapia e 6 para a outra. Dessa forma, o

grupo da clorexidina resultou em uma maior duração e maior incidência da MO comparada ao outro grupo, porém ambas têm efeitos semelhantes na profilaxia e tratamento da MO.³⁸

Em outro estudo, comparando essa terapia com a palifermina, foi observado que o 91,1% dos pacientes que tiveram MO de grau 2 foram do grupo tratado com a clorexidina e 11,1% foram do grupo tratado com a palifermina.³⁵ Konuk (2019)¹³ comparou a eficácia de 3 métodos terapêuticos, a clorexidina teve os maiores índices de MO em crianças do que os outros grupos de vitamina E e mel. Soraes,³⁹ mostrou que essa terapia pode ser efetiva na redução da frequência de MO e de microrganismos potencialmente patogênicos.

3.7 HIGIENE ORAL

Bezerra (2021)⁴⁰ mostrou que a probabilidade de desenvolver MO foi maior no grupo comparativo do que no grupo de intervenção, no qual crianças participaram de um programa de educação em saúde bucal, reduzindo o risco de MO em 1,4 vezes com uma eficácia de 27% em comparação ao grupo comparativo, mas sem alteração em sua gravidade. Outro estudo apontou que apenas 23,5% das crianças usam escovas de cerdas macias e cerca de 50%, praticava a HO, 48,6% apresentavam MO. Com a prática de medidas de HO, a gravidade da MO foi reduzida em um valor de p de 0.039.⁴¹

Em outro estudo, a MO ocorreu em 16 (5,2%) pacientes no grupo pré-intervenção de HO e em 7 (2,5%) pacientes no grupo pós-intervenção. 10 pacientes tinham grau 1 e 6 pacientes tinham MO grau 2 no grupo pré-intervenção e no grupo pós-intervenção três pacientes tiveram grau 1 e quatro pacientes tiveram MO grau 2. As diferenças não foram significativas, mesmo os pacientes do grupo pré-intervenção tendo maior número de MO ($p=0,067$).⁴²

Kostak (2020),⁴³ determinou uma diferença significativa na gravidade da MO entre o grupo controle e o grupo de intervenção. Os níveis de MO das crianças foram comparadas de acordo com os dias, uma diferença significativa foi encontrada no sétimo dia entre os grupos ($p=0,014$), em que crianças do grupo controle apresentaram um maior índice de MO. Em análise avançada, também houve uma diferença no índice de MO entre os grupos ($p=0,005$), com diferença significativa diferença no grupo controle e em relação aos níveis de MO, foi encontrada uma diferença entre os grupos ($p=0,027$) no sétimo dia, as crianças do grupo controle tiveram maior nível de MO do que o grupo de intervenção.

Mubaraki (2020),⁴⁴ em seu estudo comparando três grupos, grupo A (controle, gluconato de clorexidina a 0,12% e bicarbonato de sódio 3%), grupo B (escovando os dentes

duas vezes ao dia com uma escova de dentes extra macias) e grupo C (enxágue com fosfato de cálcio supersaturado). A incidência do grupo A foi maior e no grupo C foi menor. A gravidade do grupo C foi menor, seguida do grupo A. O grupo B apresentou maior severidade MO, mas sem diferenças significativas. Quanto a tolerância, foi maior no grupo B do que o grupo C. Os resultados não mostraram diferença na incidência de MO entre os 3 grupos, entretanto uma menor gravidade de MO foi encontrada no grupo C. O último estudo encontrado acerca da HO, exibiram resultados estatisticamente diferentes no grau da MO antes e depois da educação de cuidados orais em crianças em quimioterapia ($p < 0.05$), bem como valores medianos da dor foram significamente diferentes antes e depois ($p < 0,05$). Existe uma grande correlação positiva entre o grau de MO e o score médio de dor, antes e depois ($P < 0,001$).⁴⁵

4 DISCUSSÃO

A LTBI é uma terapia amplamente elucidada pela literatura acerca de sua eficácia, viabilidade, segurança e de suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e cicatrizadora. Porém apesar de promover uma redução da dor imediata induzida pelos agentes oncológicos, não reduz o uso de analgésicos.^{14,15,17}

Quando empregada de forma profilática, demonstra resultados melhores do que quando aplicada após o desenvolvimento da MO e em relação ao comprimento de onda, o laser vermelho (660 nm), que age de forma superficial, estimulando a regeneração tecidual, mostrou ser melhor do que o infravermelho (830 nm), que age profundamente reduzindo a dor, na prevenção e tratamento da MO. Entretanto, a combinação de ambas as ondas podem ser viáveis e mais eficazes, mais estudos podem definir melhor esses critérios.^{16,20}

Comparando as outras terapias laserterapias, como a LEDT (terapia de diodo emissor de luz) e TFBM (terapia de fotobiomodulação), a TLBP teve resultados semelhantes no tratamento e prevenção da MO, porém quando associada a outras formas terapêuticas como a fotoquimioterapia (PCT), mostrou um maior efeito do que quando utilizado sozinho, pode também pode ser associada à TFD (terapia fotodinâmica), que apresentou resultados satisfatórios na redução da lesão. Desse modo, sua associação com outras modalidades de tratamento pode potencializar o seu efeito.^{18,19,21,22}

Quanto a forma de aplicação, intraoral e extraoral, não está claro qual método é mais efetivo ou se a aplicação extraoral pode potencializar a intraoral, mas estudos indicam que um protocolo combinado pode reduzir a gravidade, incidência e ulceração da MO em pacientes pediátricos, além de promover uma melhora na infestação de alimentos, porém não muito significativa.^{20,23} Em relação as potências, não houve grandes diferenças quanto a redução do número de sessões no tratamento da MO.²⁴

Todos os estudos mostraram que a TLBP, sem sombra de dúvidas, é uma terapia eficaz, porém alguns parâmetros em relação a ela precisam ser estudados e elucidados pela literatura científica para um melhor entendimento e tratamento da terapia em crianças acometidas pela MO.

A vitamina E é uma terapia promissora no tratamento de MO, o qual mostrou ser eficaz no tratamento de MO em grupos infantis, que obteve melhores resultados, entretanto, autores sugerem a sua utilização associada a outros métodos terapêuticos e de mais estudos para avaliação da sua eficácia e de possíveis combinações para a potencialização de seu efeito

terapêutico. Quanto a forma de administração, é desconhecido se o efeito positivo da terapia foi devido a aplicação tópica ou a administração sistêmica pela absorção do medicamento.²⁵ Porém a terapia já demonstrou ser mais eficaz do que outros métodos terapêuticos, como por exemplo, o mel e a clorexidina.¹³

O mel é uma terapia efetiva na redução, recuperação, manejo e cura da MO em crianças, e vem se mostrando eficaz na prevenção de infecções oportunistas, diminuição da dor, ulceração, redução de internações e aumento do peso corporal, porém o seu uso deve ser supervisionado e sua utilização deve ser indicado por um profissional e não deve ser utilizado em crianças com menos de um ano de idade devido ao risco do botulismo,^{13,26,27,29} como também, deve ser evitado em pacientes com diabetes, alérgicos ao mel e além disso seu uso constante tem uma propensão à carie e se torna-se necessário uma melhora na conduta da higiene oral.²⁸

A palifermina é uma droga que vem se demonstrado eficaz na diminuição da incidência, gravidade, severidade e duração dos episódios de MO de todos os graus, mas estatisticamente significativa no grau 3 em crianças, promovendo uma proliferação celular e citoproteção, contenção a apoptose e a alteração do perfil das citocinas. É bem tolerado, mas efeitos colaterais podem ser relatados, como erupção cutânea. Também é um medicamento de alto custo e ainda são necessárias pesquisas na população pediátrica para avaliar sua utilização.^{30,33,35}

Outro autor declara a palifermina como um adjuvante terapêutico e traz dados preliminares de que não há diferença no número de infecções oportunistas e nutrição parenteral no grupo de estudo.³¹ O fármaco é tido como uma profilaxia secundária para a melhora da MO, o que ajuda a manter a intensidade da dose do tratamento quimioterápico e melhorar a tolerabilidade, pois uma proporção significativa de pacientes apresentou redução no uso de opioides, menor tempo de internação e uso de antibióticos e opioides.³²

Apesar de ter mostrado resultados efetivos na MO é questionável a redução do tempo de internação, a diminuição do uso de nutrição parenteral e o risco de infecção, desse modo, não dispensa o uso de analgésicos, e antibióticos, porém demonstrou reduzir a dose desses medicamentos.^{30-33,35} Segundo artigos incluídos, a palifermina é bem tolerada pelas crianças em todas as doses, seja de 40, 60 ou 80 µg/kg/dia e mostrou um perfil de segurança de segurança em todas as faixas etárias e a idade não interferiu na farmacocinética do medicamento. A incidência da MO foi menor no grupo de dose de 80 µg/kg/dia, indicando um aumento na eficácia da palifermina com o aumento da dose.³⁴ Essa dose é a mais utilizada dentre os autores encontrados.

Apenas um estudo mostrou resultados negativos da terapia, que não resultou na diminuição estatisticamente significativa em incidência e grau da MO ou cuidados de suporte necessários após o transplante de medula óssea. A palifermina aumentou os custos do cuidado da saúde e tempo de hospitalização. O autor, levando em consideração seus dados, apoia uma mudança prática de não utilizar mais a palifermina dentro sua instituição e sugere que outros centros interrompam a administração em crianças.³⁶

A crioterapia em relação aos estudos mostrou dois resultados muito divergentes. Um estudo concluiu que a terapia não reduz a incidência e dor da MO grave em pacientes pediátricos.² Outro mostra que a terapia apresenta eficácia clínica na prevenção da MO induzida pelo tratamento, reduzindo seu índice e trazendo benefícios durante o tratamento oncológico.³⁷ Essa diferença pode ser devido aos critérios de viabilidade que não foram atendidos no primeiro estudo.

Desse modo, existe uma falta de evidencia científica acerca de sua efetividade nas crianças, é impossível de afirmar seus benefícios no controle da MO, mas devido ao seu mecanismo de ação de promover uma vasoconstrição, com a aplicação de pedaços de gelo, que resulta na redução e restrição da liberação dos medicamentos citotóxicos aos tecidos orais e, portanto, uma menor toxicidade tecidual, além de um menor metabolismo das células epiteliais basais, a terapia possivelmente pode ser promissora e futuros estudos podem ajudar nessa descoberta. Outro viés, a terapia não é bem tolerada pelas crianças e efeitos adversos podem ser relatados, como formigamento dos dentes, congelamento, dor de cabeça e náusea. Dessa forma, picolés com sabor de gelo e, bebidas geladas podem melhorar a adesão ao tratamento por provavelmente serem mais aceitáveis para crianças do que gelo puro.^{2,7,37,46}

A eficácia em relação a clorexidina é questionável, porém o enxaguante mostrou efeitos positivos no tratamento da MO, mas os autores apontam seu uso apenas como profilático, pois tem menos eficácia quando comparada a outros métodos terapêuticos como vitamina E, mel, iodopovidona e palifermina.^{13,35,38} Mas é inegável sua capacidade de reduzir microrganismos patogênicos como, estafilococos coagulase-negativos, candida albicans, klebsiella pneumoniae, dentre outros, evitando um possível risco de infecção.³⁹

São necessários mais estudos para viabilizar seu uso na MO, mas, de acordo com a literatura, demonstrou ser uma terapia aceitável e bem tolerada em crianças com mais de 6 anos de idade recebendo quimioterapia. Apesar de não haver muito conhecimentos ou uma diretriz concreta publicada sobre sua eficácia em crianças, a clorexidina parece ser benéfica, pois é bem-sucedida no tratamento da gengivite e no controle do acúmulo de biofilme, duas

complicações orais comuns nestes pacientes devido à deficiência da higiene oral,^{44,47} além de poder manter alguma forma de cuidado bucal quando a escovação se torna muito desconfortável em casos de mucosite oral grave devido a sintomatologia.⁴⁸

Um estudo de Devi⁴¹ mostrou que uma parcela das crianças não fazia o uso da escova dentes e metade delas não realizava a higiene da cavidade oral, o que leva a crer que esse grupo populacional não tinha informações sobre a HO e sua importância, entretanto, após a implementação da prática de higiene bucal em casa, a gravidade de MO foi reduzida.

Desse modo, programas de educação de higiene oral podem ser uma medida eficaz para reduzir o índice, o nível, a gravidade, a dor e o grau da MO, como também outras estratégias de HO podem ser adotadas para melhora da qualidade de vida da população pediátrica. Profissionais devem dar atenção, se empenhar, monitorizar e promover juntamente com os pais o desenvolvimento de práticas de HO nas crianças, utilizando, por exemplo, material escrito e visual, desde o primeiro dia de diagnóstico ou admissão no hospital e início da hospitalização e ao longo do tratamento, com avaliações da saúde oral durante todos os dias.^{40,43,45}

Apesar de um único estudo encontrado mostrar que não há diferença entre o grupo pré-intervenção com o pós-intervenção, cuidados de HO podem ajudar a diminuir a frequência, incidência e até prevenir a MO antes de seu desenvolvimento. Assim, estudos comparativos e randomizados futuros podem definir mais esse critério e investigar os efeitos dos programas de educação sobre HO para a melhora da MO e da qualidade de vida dos pacientes pediátricos.^{42,45}

5 CONCLUSÃO

As terapias se mostraram ter uma correlação no tratamento da MO, porém algumas mostraram ser mais eficazes em comparação a outras. A terapia a laser de baixa potência tem resultados clínicos já comprovados pela literatura. Outras terapias, como a palifermina, higiene oral, vitamina E e mel demonstram ser bons agentes promissores no manejo e controle da MO. Entretanto, outras terapias como a crioterapia e clorexidina, mostraram resultados questionáveis, mas a implementação delas como terapia adjuvante ou secundária pode ser efetiva. Dessa forma, mais estudos sobre essas e outras terapias encontradas nessa revisão devem ser desenvolvidas para um melhor entendimento sobre opções eficazes no tratamento da MO em pacientes infantojuvenis.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Câncer infantojuvenil. 2021 [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>
2. Kamsvåg T, Svanberg A, Legert KG, Arvidson J, Essen L Von, Mellgren K, et al. Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations — a feasibility study and randomized controlled trial. 2020;
3. Wohlschlaeger A. Prevention and Treatment of Mucositis : 2004;21(5):281–7.
4. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. 2006;(January 2005):229–41.
5. Ritwik P, Chrisentery-singleton TE. Oral and dental considerations in pediatric cancers. 2020;
6. Sonis ST. Athobiology ucositis. 2004;20(1):11–5.
7. Sung L, Robinson P, Treister N, Baggott T, Gibson P, Tissing W, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(1):7–16.
8. Riley P, Glenny AM, Worthington H V., Littlewood A, Clarkson JE, Mccabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: Oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(2):9–10.
9. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Kin K, Cheng F, Kandwal A, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. 2019;
10. Bowen JM, Wardill HR. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. 2017;
11. Mazhari F, Shirazi AS, Shabzendehtar M. Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy : A systematic review and meta-analysis. 2019;(July 2018):1–9.
12. Anschau F, Webster J, Eduardo M, Capra Z, Luis A, Azeredo F De, et al. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis : a systematic review and meta-analysis. 2019;
13. Konuk D, Aydin M, Cangur S, Guven E. The Effect of Oral Care with Chlorhexidine , Vitamin E and Honey on Mucositis in Pediatric Intensive Care Patients : A Randomized Controlled Trial. *J Pediatr Nurs* [Internet]. 2019;45:e95–101. Available from:

<https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.02.001>

14. Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2016;31(6):1231–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-016-1975-y>
15. Cauwels RGEC, Martens LC. Low level laser therapy in oral mucositis: A pilot study. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2011;12(2):118–23.
16. De Castro JFL, Abreu EGF, Correia AVL, Da Mota Vasconcelos Brasil C, Da Cruz Perez DE, De Paula Ramos Pedrosa F. Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic Leukemia. *Photomed Laser Surg*. 2013;31(12):613–8.
17. Gobbo M, Verzegnassi F, Ronfani L, Zanon D, Melchionda F, Bagattoni S, et al. Multicenter randomized, double-blind controlled trial to evaluate the efficacy of laser therapy for the treatment of severe oral mucositis induced by chemotherapy in children: laMPO RCT. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):1–8.
18. Guimaraes DM, Ota TMN, Da Silva DAC, Almeida FDLDS, Schalch TD, Deana AM, et al. Low-level laser or LED photobiomodulation on oral mucositis in pediatric patients under high doses of methotrexate: prospective, randomized, controlled trial. *Support Care Cancer*. 2021;29(11):6441–7.
19. Medeiros-Filho JB, Maia Filho EM, Ferreira MC. Laser and photochemotherapy for the treatment of oral mucositis in young patients: Randomized clinical trial. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2017;18:39–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.01.004>
20. Noirit-Esclassan E, Valera MC, Vignes E, Munzer C, Bonal S, Daries M, et al. Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: The PEDIALASE feasibility study. *Arch Pediatr* [Internet]. 2019;26(5):268–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2019.05.012>
21. Nunes LFM, de Arruda JAA, Souza AF, Silva RCC, Lanza CRM, Kakehasi FM, et al. Prophylactic photobiomodulation therapy using 660 nm diode laser for oral mucositis in paediatric patients under chemotherapy: 5-year experience from a Brazilian referral service. *Lasers Med Sci*. 2020;35(8):1857–66.
22. Ribeiro da Silva VC, da Motta Silveira FM, Lima GS, da Cruz MMD, Caldas Júnior A de F, Pina Godoy G. Photodynamic therapy for treatment of oral mucositis: Pilot study

- with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2018;21(October 2017):115–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.010>
23. Soto M, Lalla R V., Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NNF. Pilot Study on the Efficacy of Combined Intraoral and Extraoral Low-Level Laser Therapy for Prevention of Oral Mucositis in Pediatric Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(11):540–6.
 24. Tomažević T, Potočnik U, Cizerl D, Jazbec J. Optimization of photobiomodulation protocol for chemotherapy-induced mucositis in pediatric patients. *Photobiomodulation, Photomedicine, Laser Surg*. 2020;38(8):466–71.
 25. Khurana H, Pandey RK, Saksena AK, Kumar A. An evaluation of vitamin E and pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis*. 2013;19(5):456–64.
 26. Abdulrhman M, Samir El Barbary N, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oilpropolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(3):285–92.
 27. Al Jaouni SK, Al Muhayawi MS, Hussein A, Elfiki I, Al-Raddadi R, Al Muhayawi SM, et al. Effects of Honey on Oral Mucositis among Pediatric Cancer Patients Undergoing Chemo/Radiotherapy Treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2017;2017.
 28. Kobya Bulut H, Güdücü Tüfekci F. Honey prevents oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A quasi-experimental study with a control group. *Complement Ther Med* [Internet]. 2016;29:132–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2016.09.018>
 29. Singh R, Sharma S, Kaur S, Medhi B, Trehan A, Bijarania SK. Effectiveness of Topical Application of Honey on Oral Mucosa of Children for the Management of Oral Mucositis Associated with Chemotherapy *The Indian Journal of Pediatrics* [revista en Internet] 2018 [acceso 16 de abril del 2019]; 86(3): 224–228. 2018; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-018-2733-x>
 30. K. C, R. D, A. K, M. W, J. S. Palifermin in children undergoing autologous stem cell transplantation: A matched-pair analysis. *Anticancer Res* [Internet]. 2014;34(12):7379–82. Available from:

- <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600804994%0Ahttp://bj7rx7bn7b.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=02507005&id=doi:&atitle=Palifermin+in+children+undergoing+autologous+stem+cell+transplantation%253A+A+match>
31. Lauritano D, Petruzzi M, Di Stasio D, Lucchese A. Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: A case-control study. *Int J Oral Sci.* 2014;6(1):27–30.
 32. Liu D, Seyboth B, Mathew S, Gilheeny SW, Chou AJ, Drill E, et al. Retrospective Evaluation of Palifermin Use in Nonhematopoietic Stem Cell Transplant Pediatric Patients. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(4):e177–83.
 33. Lucchese A, Matarese G, Ghislanzoni LH, Gastaldi G, Manuelli M, Gherlone E. Efficacy and effects of palifermin for the treatment of oral mucositis in patients affected by acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(4):820–7.
 34. Morris J, Rudebeck M, Neudorf S, Moore T, Duerst R, Shah AJ, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Palifermin in Children and Adolescents with Acute Leukemias Undergoing Myeloablative Therapy and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Trial. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2016;22(7):1247–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.02.016>
 35. Gholizadeh N, Mehdipoor M, Sajadi H, Moosavi M-S. Palifermin and Chlorhexidine Mouthwashes in Prevention of Chemotherapy-Induced Mucositis in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: a Randomized Controlled Trial. *J Dent (Shiraz, Iran)* [Internet]. 2016;17(4):343–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27942550%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5136413>
 36. Vitale KM, Violago L, Cofnas P, Bishop J, Jin Z, Bhatia M, et al. Impact of palifermin on incidence of oral mucositis and healthcare utilization in children undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases. *Pediatr Transplant.* 2014;18(2):211–6.
 37. Kawaguchi K, Umeda K, Takachi T, Ogura T, Horikoshi Y, Saida S, et al. Effects of cryotherapy on high-dose melphalan-induced oral mucositis in pediatric patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(9):27–30.

38. Dujua ACC, Hernandez FG. Journal of Palliative Care & Medicine Prevention of Oral Mucositis in Paediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia undergoing Chemotherapy : A randomized Povidone Iodine Mouthwash. 2020;10(4):1–6.
39. Soares AF, de Aquin ARL, de Carvalh CHP, Nonaka CFW, Almeida D, Pereira Pinto L. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.12% chlorhexidine gluconate. Braz Dent J. 2011;22(4):312–6.
40. Bezerra PMM, Sampaio MEA, dos Santos FG, Ribeiro ILA, Santiago BM, de Sousa SA, et al. The effectiveness of an oral health education and prevention program on the incidence and severity of oral mucositis in pediatric cancer patients: a non-randomized controlled study. Support Care Cancer [Internet]. 2021;29(12):7877–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06387-3>
41. Devi KS, Allenidekania A. The Relationship of Oral Care Practice at Home with Mucositis Incidence in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Compr Child Adolesc Nurs [Internet]. 2019;42(sup1):56–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/24694193.2019.1577926>
42. Düzkeya DS, Uysal G, Bozkurt G, Yakut T. The Effect of Oral Care Using an Oral Health Care Guide on Preventing Mucositis in Pediatric Intensive Care. J Pediatr Nurs [Internet]. 2017;36:98–102. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedn.2017.05.010>
43. Kostak MA, Semerci R, Eren T, Kocaaslan EN, Yildiz F. Effects of oral health care education on the severity of oral mucositis in pediatric oncology patients. Turk Onkol Derg. 2020;35(4):422–9.
44. Mubaraki S, Pani SC, Alseraihy A, Abed H, Alkhayal Z. The efficacy of two different oral hygiene regimens on the incidence and severity of oral mucositis in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: A prospective interventional study. Spec Care Dent. 2020;40(6):566–73.
45. Yavuz B, Bal Yılmaz H. Investigation of the Effects of Planned Mouth Care Education on the Degree of Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients. J Pediatr Oncol Nurs. 2015;32(1):47–56.
46. Blacker C, Kamsvåg T, Bejhed RS, Ljungman G. Primary evaluation of an air-cooling device to reduce oral mucositis: a pilot study in healthy volunteers. Med Oncol [Internet]. 2020;37(12):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01431-4>

47. Bahrololoomi Z, Sadat-Hashemi A, Hassan-Akhavan-Karbassi M, Khaksar Y. Evaluating the additive effect of Persica and chlorhexidine mouthwashes on oral health status of children receiving chemotherapy for their hematomalignancy: A randomized clinical trial. *J Clin Exp Dent*. 2020;12(6):e574–80.
48. Hurrell L, Paed D, Burgoyne L, Logan R, Rcpa F, Revesz T. The Management of Pediatric Oncology Inpatients With Oral Mucositis. 2019;41(8):510–6.

APÊNDICES

APÊNDICE I – Chaves de busca de cada base de dados

Base de Dados	Chave de busca
PubMed	<p>((((((((((Child) OR (children)) OR (infant)) OR (toddler)) OR (childhood)) OR (preschool)) OR (pediatric))) AND (((((((((((Laser*) OR (LLLT)) OR (palifermin)) OR (growth factor)) OR (chlorhexidine)) OR (vitamin E)) OR (low-level light therapy)) OR (laser therapy)) OR (oral health)) OR (oral hygiene)) OR (cryotherapy)) OR (benzydamine)) OR (honey)) OR (chamomile)))))) AND ((oral mucositis) OR (oropharyngeal mucositis))</p>
Web of Science	<p>TS=(child OR children OR infant OR toddler OR childhood OR preschool OR pediatric) AND TS=(laser OR llht OR palifermin OR "growth factor" OR chlorhexidine OR vitamin AND e OR "low-level light therapy" OR "laser therapy" OR "oral health" OR "oral hygiene" OR cryotherapy OR benzydamine OR honey OR chamomile) AND TS=("oral mucositis" OR "oropharyngeal mucositis")</p>
Scopus	<p>TITLE-ABS-KEY (child OR children OR infant OR toddler OR childhood OR preschool OR pediatric) AND TITLE-ABS-KEY (laser OR llht OR palifermin OR "growth factor" OR chlorhexidine OR vitamin AND e OR "low-level light therapy" OR "laser therapy" OR "oral health" OR "oral hygiene" OR cryotherapy OR benzydamine OR honey OR chamomile) AND TITLE-ABS-KEY ("oral mucositis" OR "oropharyngeal mucositis")</p>

APÊNDICE II

Autor, Ano	País	Idade (média/ intervalo)	Terapia	Tipo de Estudo	Metodologia	Terapia Oncológica	Resultados	Conclusões
Abdulhman, M. et al., 2012	Egito	2-18 Média de 6.9	Mel e HOPE (mel, extrato de azeite de própolis e cera de abelha)	Estudo clínico randomizado controlado	G1 (0,5g mel/Kg 3x ao dia, máximo de 15g); G2 (0,25g/Kg HOPE 3x ao dia, máximo de 5g); G3 (placebo: benzocaína 7,5% 3x ao dia). Todos os grupos mantiveram a higiene oral com escova macia e enxague com solução salina 3x ao dia.	Quimioterapia	Na MO grau 2, o tempo de recuperação foi significativamente reduzido no G1 em comparação com o G2 e G3 ($P < 0.05$). Na MO grau 3, o tempo de recuperação não diferiu significativamente entre G1 e G2 ($P = 0,6108$), mas comparação ambos produziram uma significativa cura mais rápida em comparação com o G3 ($P < 0.01$). Combinando os dois graus, o G1 produziu uma cura mais rápida em comparação com G2 ($P = 0,0056$; com poder estatístico de 81,9%) e G3 ($P = 0,0005$; com um poder estatístico de 96,2%).	Mel produziu uma cura mais rápida em pacientes com MO de grau 2/3 induzida por quimioterapia, recomendamos o uso de mel e possivelmente outros produtos apícolas e azeite de oliva em futuros ensaios terapêuticos
Al Jaouni, S. K. et al., 2017	Arábia Saudita	Acima de 1 ano Média de 8	Mel	Estudo randomizado controlado	Aplicação de mel em todas as áreas da mucosa oral seguida por um enxague com solução salina, quatro a seis vezes ao dia. Pacientes foram aconselhados e encorajados de manter o regime da HO, incluindo a aplicação tópica do mel.	Quimioterapia e radioterapia	Os resultados mostram uma diferença significativa entre o grupo experimental (mel) e o grupo controle ($P < 0.05$). Os resultados mostraram uma RRA significativa nos graus III e IV de 35% no grupo de tratamento ($P = 0,02$) com um NNT de 2. O mesmo também aconteceu no caso de candida colonização com uma RRA de 50% no grupo de tratamento ($P = 0,003$) com um NNT de 2. Na contagem de placa do caso aeróbio, houve também uma RRA significativa de bactérias de 50% no grupo tratado versus o controle com um NNT de 2 ($P = 0,003$). Redução significativa na duração da hospitalização: 7 ± 3 dias (grupo tratado) e 13 ± 5 dias (grupo	O tratamento tópico com o mel é eficaz na redução e minimização da MO entre os pacientes pediátricos tratados com quimio/radioterapia e é um tratamento de baixo custo.

							controle). Pacientes tratados tiveram aumento significativo no peso corporal, início tardio e diminuição da dor causado pela MO.	
Amadori, F. et al., 2016	Itália	3-18	TLBP	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado	A terapia começou 1º dia de diagnóstico da MO e continuou por 3 dias consecutivos (4 dias no total). Foram incluídos 123 pacientes, 62 no grupo A (tratamento com laser) e 61 no grupo B (controle). O exame oral e a pontuação de MO foram realizados no dia 1 (imediatamente antes do início do tratamento a laser) (T0), dia 4 (após terminar o ciclo de terapia a laser) (T1) e no dia 7 (T2) como acompanhamento.	Quimioterapia	MO apareceu em média 5,9 dias após a quimioterapia. Em T0, a mediana da classificação da MO foi de 3 para o grupo A e 3 para o grupo B (p = 0,80). No 4º dia (T1), classificação da MO a mediana foi 2 para o grupo A e 2 para o grupo B (p = 0,65); depois de 7 dias (T2), a mediana de classificação da MO resultou em 0 no grupo A e 1 no grupo B (p = 0,07). Em ambos os grupos, houve uma progressiva redução no grau de OM, mesmo que no dia 7, nem todas as lesões da mucosa haviam desaparecido. A diferença no declínio do grau da MO entre os dois grupos em cada intervalo não foi estatisticamente significativo. Os valores de Escala Visual Analógica em T1 e T2 foram menores no grupo A em relação a grupo B de forma estatisticamente significativa (p <0,05). As crianças tratadas com terapia a laser exigiram menos analgesia adicional (paracetamol, tramadol ou morfina) em relação aos pertencentes ao protocolo controle (p <0,05).	Esse estudo demonstrou a eficácia do TLBP na redução da dor devido a MO induzida pela quimioterapia.
Bezerra, P. M. M. et	Brasil	2-18	Higiene Oral	Estudo de coorte controlado	Foi comparada a incidência e gravidade da OM em 105 pacientes que participaram da	Quimioterapia	A probabilidade de desenvolver OM foi maior no grupo comparativo do que no grupo de intervenção. Um risco	A participação em uma saúde bucal

al., 2021						PPESB (Programa de Prevenção e Educação em Saúde Bucal) contra aqueles sob semelhantes condições que não receberam intervenções educativas. Ambos os grupos foram examinados por 6 semanas.		relativo de 0,73 (CI 0,60-0,92) foi estimado, sugerindo que o OHEPP reduziu o risco de desenvolver OM em 1,4 vezes com uma eficácia de 27%. No entanto, a participação no PPESB não afetou significativamente a gravidade da MO em pacientes pediátricos com câncer.	programa de educação foi uma medida eficaz para reduzir o incidência de OM em pacientes pediátricos com câncer.
Cauwels, R. G. E. C.; Martens, L. C., 2011	Bélgica	Média de 9,4	TLBP	Estudo piloto	16 pacientes jovens, sob um protocolo de higiene oral com escova de dentes macia e creme dental neutro a cada refeição ou duas vezes ao dia, como recomendado. Os pacientes foram avaliados quanto à resposta à terapia a laser de acordo com os critérios de classificação da mucosite padronizados, avaliando desenvolvimento de lesões e tempo necessário para a cura.	Quimioterapia	Durante esses episódios os pacientes sofreram de diferentes graus de lesões: 18% de grau 1, 32% grau 2, 42% grau 3 e 8% sofriram do mais debilitante grau, 4. Na visita seguinte, a nova pontuação inicial de dor correspondia à pontuação final (mais baixa) da visita dois dias antes. Na visita subsequente, foi observado um claro progresso na cicatrização. Algumas crianças precisaram de apenas uma sessão de terapia a laser, enquanto outras precisaram de 6. O número de sessões dependeu da gravidade da OM no início do episódio; quanto mais severo o grau de OM, mais sessões são necessárias. De acordo com a experiente equipe, percebeu-se que o alívio da dor, a cicatrização e melhores funções orais estavam relacionados ao tratamento com laser, mesmo nos casos de neutropenia estagnada temporária. Dependendo da gravidade da OM, uma média de 2,5 visitas por episódio pode ser alcançada. Todos os	Existem três efeitos principais do TLBP: analgesia imediata, impacto anti-inflamatório e rápida cicatrização. Baseado nessas propriedades e nos resultados dos outros estudos.	

									pacientes toleraram o tratamento com laser sem nenhum efeito adverso ou reação.	
Czyzewski, K. et al., 2014	Polônia	Média de 10.4 e 13.2	Palifermina	Estudo de análise retrospectivo de pares combinados	62 pacientes pediátricos. Grupo de estudo, n = 31; grupo de controle, n = 31. A palifermina foi administrada por via intravenosa na dose de 60 µg/kg uma vez ao dia durante 3 dias consecutivos antes do tratamento de condicionamento e por 3 dias consecutivos após o transplante a partir do dia 0 (um total de seis doses).	Transplante de medula óssea			A palifermina diminuiu a incidência de mucosite oral grave (grau 3-4 OMS) (p = 0,041), o tempo de hospitalização (p = 0,047) e contribuiu para a menor duração da mucosite oral (p = 0,035) e menor incidência clínica ou infecções documentadas microbiologicamente (p = 0,038). A única morte ocorreu devido à síndrome veno-oclusiva em o grupo palifermina. foi bem tolerada e após sua administração apenas um paciente apresentou erupção cutânea, enquanto nenhum outro efeito colateral foi relatado.	Palifermina diminui a gravidade e a duração da mucosite oral e encurta o tempo de hospitalização em crianças submetidas à TMO alogênico. No entanto, desde o uso de este medicamento é limitado pelo alto custo, novas investigações na população pediátrica são necessárias para avaliar sua utilização.
De Castro, J. F. L. et al., 2013	Brasil	1-18	TLBP	Ensaio clínico	40 pacientes (27 homens e 13 mulheres). Grupo A - laser preventivo. Laser foi aplicado em intervalos de 24 horas, com a primeira aplicação no Dia 1 do ciclo de QT e continuando até o dia 5 do ciclo. Grupo B - laser terapêutico. O laser foi aplicado após o diagnóstico de MO, em intervalos de 24 horas, até a remissão completa	Quimioterapia			72,5% dos pacientes, a saúde bucal era excelente, e não era correlacionado com a ausência de MO (p > 0,05). A incidência geral de mucosite oral foi de 57,5%; entretanto, entre os pacientes com até 8 anos de idade, o grau de mucosite foi significativamente maior do que o observado em pacientes com > 8 anos. No Grupo A, 40% dos pacientes desenvolveram OM e no Grupo B, 75% dos pacientes desenvolveram OM. No Grupo A, 8 pacientes desenvolveram OM: 2 no Dia 2, 3 no	O laser profilático produziu um resultado melhor do que quando os pacientes não receberam nenhuma intervenção preventiva, e o laser vermelho (660 nm) foi melhor do que o infravermelho

						das lesões. Ambos os grupos foram divididos em subgrupos A1 e A2; B1 e B2 (laser vermelho e infra-vermelho respectivamente)		<p>Dia 3, 1 no Dia 6, 1 no Dia 7 e 1 no Dia 8. No Grupo B, 15 pacientes desenvolveram OM: 3 no Dia 2, 4 no Dia 3, 3 no Dia 4, 1 no Dia 5 e 4 no Dia 6. No Grupo A, nenhum paciente desenvolveu úlceras extensas e em Grupo B, 7,5% desenvolveram úlceras extensas. Em ambos os grupos, 75% não desenvolveram sintomas de dor e nenhum paciente necessitou de suporte nutricional. No subgrupo A1, apenas 30% dos pacientes apresentavam mucosite; no subgrupo A2, 50% tinham mucosite; no subgrupo B1, 70% tiveram mucosite e no subgrupo B2 80% tiveram mucosite.</p>	(830 nm) na prevenção e tratamento da MO.
Devi, K. S.; Alledikania, A., 2019	Indonésia	3-12 Média de 6	Higiene Oral	Estudo analítico transversal	34 crianças. Foi estudado a associação entre a prática de higiene bucal em casa e a gravidade da mucosite. Utilizando o instrumento OAG para avaliar a gravidade da mucosite. O consentimento informado foi obtido dos pais durante esta visita domiciliar. Após o recebimento, foi avaliado as cavidades orais das crianças e aplicado os questionários aos pais.	Quimioterapia	<p>Quase todos os participantes (97,1%) receberam um agente quimioterápico que potencialmente induziu mucosite, e 85,3% dos participantes experimentaram mucosite em seu ciclo de quimioterapia anterior. Enquanto isso, descobrimos que apenas 23,5% das crianças (n = 8) usavam escovas de dente com cerdas macias. Uma proporção igual dos participantes (cerca de 50%) praticava higiene bucal de baixa e alta intensidade. No entanto, 48,6% dos participantes apresentavam mucosite oral de leve a moderada, enquanto 2,9% apresentavam mucosite grave. Além disso, realizamos o teste “chi-square test” para identificar a relação entre a prática de higiene bucal em casa e a gravidade da mucosite, obtendo-se um valor de p de 0,039 (<0,05). Este resultado indicou uma relação estatisticamente significativa</p>	<p>A prática de higiene bucal em casa está ligada à incidência de mucosite em crianças com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). Nossos resultados sugerem que as enfermeiras devem dar mais atenção e se empenhar para educar os pais e crianças a envolverem boas práticas de higiene oral para prevenir o desenvolvimento de mucosite.</p>	

Dujua, A. C.; Hernandez, F., 2019	Filipinas	6-18 Média de 10,8	Clorexidina e Iodopovidona	Estudo prospectivo, randomizado, controlado, não cego, cruzado de dois períodos	21 crianças divididas em dois grupos. Grupo 1 (n=12) foi instruído a enxaguar 10 mL de gluconato de clorexidina 0,12% duas vezes ao dia 30min após as refeições, e Grupo 2 (n=8) com 15 mL de iodopovidona a 1% duas vezes ao dia, por 14 dias ou até a cicatrização das lesões, se presentes no 14º dia de estudo. Enxaguatório alcalino com solução salina foi usado pelos sujeitos durante o tempo de "lavagem" de 2 semanas entre os dois períodos de estudo. Os dois grupos trocaram então os enxaguatórios bucais durante o segundo período de estudo.	Quimioterapia	entre a prática de higiene bucal em casa e a gravidade da mucosite. Quatro (19%) indivíduos tiveram mucosite durante o uso da clorexidina 0,12%, enquanto 2 (9,5%) desenvolveram mucosite durante o uso da iodopovidona a 1%. A clorexidina teve uma maior pontuação média superior a 1% ao iodopovidona em ambas as variáveis dependentes (pontuações da OMS e OMAS), significando que o iodopovidona a 1% tem um efeito mais benéfico. A duração média da mucosite durante o uso clorexidina é de 9,5 dias (3-16 dias), enquanto para iodopovidona, 6 dias (3-9 dias). Em termos de duração, a Clorexidina apresenta maior duração média. A incidência de mucosite oral é maior no grupo da clorexidina, mas se basearmos nossa conclusão no intervalo de confiança de 95% da diferença de tratamento e o valor p (<0,05), as diferenças não são estatisticamente significativas. Não foram observados efeitos colaterais ou complicações com o uso de qualquer um dos enxaguatórios bucais.	Ambos, Gluconato de clorexidina 0,12% e o enxaguatório iodopovidona a 1% têm efeitos semelhantes na profilaxia e tratamento da mucosite oral para pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda. Qualquer um dos enxaguatórios bucais pode ser recomendado em um protocolo de consenso para cuidados bucais neste subgrupo de pacientes durante a quimioterapia
Düzkaaya, D. S. et al., 2017	Turquia	1-204 meses	Higiene Oral	Estudo prospectivo, intervencional e de grupo único	Foi implementado "oral care guide" (OCG). 310 pacientes foram incluídos. A pesquisa foi realizada em três etapas.	Quimioterapia	A MO ocorreu em 16 (5,2%) pacientes no grupo pré-intervenção e 7 (2,5%) no grupo pós-intervenção, 10 pacientes tinham grau 1 e 6 pacientes tinham MO grau 2 no grupo pré-intervenção, e no grupo pós-intervenção, três pacientes tiveram grau 1 e quatro pacientes tiveram mucosite oral grau 2. Embora mais pacientes no grupo pré-	Cuidados bucais implementados de acordo com o OCG neste estudo diminuiu a frequência da MO. Pode-se considerar que o OCG foi eficaz na redução

						intervenção tivessem mucosite do que no grupo pós-intervenção, as diferenças não foram estatisticamente significativas (P = 0,067).	a incidência de mucosite oral.
Gholizadeh, N. et al., 2016	Irã	5-18	Clorexidina e Palifermina		90 crianças foram randomizadas para receber clorexidina (n = 45) ou palifermina (n = 45). Um grupo recebeu 60 µg/kg/dia de palifermina intravenoso uma vez ao dia por 3 dias antes e 3 dias após a quimioterapia. O enxaguatório bucal com clorexidina foi administrado uma vez ao dia por 1 minuto, 3 dias antes e 3 dias após a quimioterapia.	Quimioterapia	Uma semana após a quimioterapia, grau 0 e 1 mucosite oral foi observada em 97,8% dos indivíduos (44 pacientes) no grupo palifermina e 13,3% dos participantes no grupo controle (n = 6). Mucosite grau 2 ou superior foi observado em 2,2% do grupo palifermina participantes (n = 1) e 86,7% (n = 39) do controle pacientes do grupo. Duas semanas após a quimioterapia, grau 0 e 1 mucosite oral foi observada em 88,9% da palifermina sujeitos (n = 40) e 8,8% dos participantes de controle (n = 4). Mucosite de grau 2 ou superior foi observada em 11,1% dos participantes no grupo da palifermina (n = 5) e 91,1% dos controles (n = 41). A palifermina reduz a mucosite oral em crianças com LLA. Diversos mecanismos de ação são sugeridos para o fator de crescimento de queratinócitos, incluindo a promoção da proliferação celular e citoproteção, contenção a apoptose e a alteração do perfil de citocinas.
Gobbo, M. et al., 2018	Itália	3-18	Fotobio modulação (FBM)	Estudo randomizado, prospectivo, multicêntrico e duplo-cego	Um total de 101 pacientes foram divididos em 2 grupos; 51 receberam a terapia laser (FBM) e 50 receberam a terapia simulada (placebo).	Quimioterapia	No grupo FBM, um sujeito (2,0%) teve MO grave de grau 4 e dois sujeitos (4,1%) tiveram MO grau 3 versus oito (16,0%) e seis sujeitos (12,0%) no grupo simulado (P <0,02). Consequentemente, 6,1% dos indivíduos no grupo FBM versus 28% no grupo simulado tiveram um grau de O FBM é seguro, viável e eficaz e deve ser introduzido como terapia padrão para pacientes pediátricos afetados por MO, pois acelera a recuperação da

							<p>MO de 3 ou 4 no dia +7 (P <0,007). Nenhuma diferença estatisticamente significativa no grau de MO e dor foi observada no dia +4, enquanto no dia +7, uma redução na pontuação de dor foi estatisticamente significativa no grupo FBM (P <0,007), embora o uso de analgésicos não variaram significativamente. Uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação ao grau de MO e dor persistiu até o dia +11: Não havia sujeitos com grau 4 de MO e apenas um sujeito teve MO grau 3 (2,1%) no grupo FBM contra cinco (10 %) e cinco (10%), respectivamente, no grupo controle (P <0,03). Portanto, 2,1 e 20% dos indivíduos, respectivamente, no grupo FBM e controle tiveram MO grau 3 ou 4 no dia + 11 (P <0,009). Correspondentemente, o escore de dor também foi significativamente reduzido no grupo FBM (P <0,02). Nenhum dos participantes relatou efeitos colaterais clinicamente evidentes.</p>	<p>mucosa e reduz a dor.</p>
Guimarães, D. M. et al., 2021	Brasil	4-12	TLBP e LEDT (light-emitting diode therapy)	Estudo controlado randomizado	Oitenta pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: LTBI e LEDT. Ambos os protocolos foram aplicados com a mesma energia e exposição radiante.	Quimioterapia	De 40 pacientes tratados com TLBP, quatro pacientes (10%) desenvolveram MO, sendo um grau 3, dois grau 2 e um grau 1. No Grupo LEDT, cinco pacientes (12,5%) desenvolveram MO, sendo um grau 3, três grau 2 e um grau 1. Ambos os grupos apresentaram grau	Esses achados sugerem que a LEDT tem efeitos semelhantes à TLBP para evitar e tratar a mucosite oral.

								<p>semelhante de MO (p = 0,72). O período médio de hospitalização dos pacientes tratados com TLBP que não desenvolveu MO foi de 9 dias, enquanto dos pacientes que desenvolveram MO, o tempo médio de internação foi de 15 dias (DP: 0,9 dias). Nos pacientes em tratamento LEDT, a hospitalização período foi de 8,8 dias, quando desenvolveram MO a o tempo aumentou para 17 dias (DP: 1,3 dias). Houve falta de evidências para apoiar uma diferença na hospitalização período entre os braços TLBP e LEDT entre os pacientes que não desenvolveram MO (p = 0,51, teste t) ou aqueles que desenvolveram MO (p = 0,48). Em relação ao VAS, ambas as terapias foram capazes de promover o alívio da dor. Todos os pacientes alcançaram a pontuação 0 em 4 ou 5 dias para o tratamento TLBP e LEDT, respectivamente. No entanto, faltam os dados das diferenças estatísticas entre os grupos para o todo período de análise (p> 0,05) como mostrado.</p>
Kamsvåg, T. et al., 2020	Suécia	Idade média 10.5	Crioterapia (CRI)	Estudo de viabilidade controlado e randomizado	Quarenta e nove crianças foram incluídas na análise (CRI = 26, controle = 23). As instruções do CRI, foram para resfriar a boca com	Transplante de medula óssea	A adesão foi pobre, especialmente para as crianças mais novas, e apenas 15 crianças (58%) usaram CRI conforme as instruções. MO grau ≥ 3 foi registrado em 26 crianças (15 e 11 crianças no grupo CRI e grupo	Os critérios de viabilidade não foram atendidos, e não pôde-se mostrar que a CRI reduz a incidência de MO grave, dor ou uso

					gelo o máximo possível durante a quimioterapia infusões com tempo previsto de ≥ 30 min.		controle, respectivamente). CRI não reduziu a incidência de OM grave, oral dor ou uso de opioides.	de opióides em pacientes pediátricos tratados com uma variedade de regimes de condicionamento para transplante de medula óssea.
Kawaguchi, K. et al., 2020	Japão	1.3-19.3 Idade média 3.2	Crioterapia	Estudo retrospectivo	41 paciente pediátricos. Grupo CRI: 22; Grupo que não recebeu CRI: 19. Os pacientes foram submetidos à crioterapia começando imediatamente antes, durante (30 min) e pelo menos 30 min após a administração de MEL. Os dados foram coletados de prontuários de pacientes internados.	Transplante de medula óssea	A incidência cumulativa de OM grau 3-4 foi significativamente menor no grupo crioterapia (57,1%) do que no grupo não crioterapia (89,5%; $P = 0,041$). O enxerto de neutrófilos e plaquetas foi mais rápido em o grupo de crioterapia do que no grupo de não crioterapia ($P = 0,028$ e $0,005$, respectivamente). O tempo para o início da nutrição parenteral (NPT) foi significativamente mais tarde e sua duração foi significativamente menor no grupo de crioterapia do que no grupo de não-crioterapia ($P = 0,0001$ e $0,004$, respectivamente). A duração da febre também foi significativamente menor no grupo de crioterapia do que no grupo de não-crioterapia ($P = 0,041$). A análise multivariada identificou a crioterapia e a dose de MEL como fatores independentes para a incidência de OM grau 3-4 ($P = 0,038$ e $P = 0,001$).	O presente estudo demonstra a clínica eficácia significativa da crioterapia para a prevenção de OM induzida por melfalano em pacientes pediátricos.

Khurana, H. et al., 2013	India	6-15	Vitamina E (E) e Picnogenol (P)	Estudo randomizado cego	72 crianças foram divididas aleatoriamente em três grupos após a avaliação MO pelo sistema de classificação da OMS. Glicerina (controle), E e P foram aplicados topicamente no grupo I, II, e III, respectivamente, e o prognóstico de OM foi avaliado por parâmetros funcionais, objetivos e subjetivos.	Quimioterapia	No grupo I, 4,2% (1) dos pacientes curados completamente, 12,5% (3) melhorou, e 83,3 (20) não melhoraram em tudo. No grupo II, 75% (18) dos pacientes apresentaram cura completa enquanto 25% (6) melhoraram. No grupo III, 58,3% (14) dos pacientes curaram completamente, 37,5% (9) melhoraram, e apenas 4,2% (1) não apresentaram melhora. Comparando os três grupos em relação ao dia 1 e dia 7. Pode-se ver que há uma diferença significativa entre o grupo I e o grupo II ($P < 0,001$) e também entre o grupo I e o grupo III ($P < 0,001$). No entanto, não há diferença significativa entre o grupo II e o grupo III ($P = 0,988$).	Ambas as drogas E e P são eficazes para o tratamento de MO com P não sendo eficaz para o tratamento de mucosite grave (grau 4). A combinação de E e P e agentes adicionais podem ser tentados para melhores resultados.
Kobyabulut, H.; Güdücü Tüfekci, F., 2016	Turquia	6-17	Mel	Estudo experimental com um grupo controle	76 crianças. 39 foram designadas para o grupo controle e 37 ao grupo experimental. Foi administrado o mel regularmente por 3 semanas. A quantidade de mel a ser dada diariamente foi de 1 g/kg. As crianças foram instruídas a bochechar o mel dentro de toda a boca e mantê-lo dentro da boca e garganta por pelo menos 1 min, e engolir devagar para que o mel fique em contato com a mucosa faríngea.	Quimioterapia	Houve uma diferença significativa entre os dois grupos em termos do desenvolvimento de MO antes do início do estudo (grupo mel: $3,37 \pm 2,78$; grupo controle: $2,12 \pm 2,22$) ($p < 0,05$). O uso de antibióticos também foi semelhante para ambos os grupos no 1º e 4º dias ($p > 0,05$), mas a taxa de uso de antibióticos no grupo controle aumentou no 8º, 12º, 16º e 21º dias, mas diminuiu significativamente nos mesmos dias no grupo mel ($p < 0,05$). As crianças do grupo de controle usaram antieméticos e outros medicamentos significativamente mais do que as crianças do grupo	Os resultados demonstraram que os cuidados com a boca com mel reduziram o grau da MO, a taxa de desenvolvimento e diminuição do tempo de recuperação. Cuidados bucais regulares com mel para crianças em quimioterapia para cânceres hematológicos

				Foi administrado quatro vezes ao dia, a cada seis horas.		experimental grupo ($p < 0,05$). O grupo experimental e controle foram semelhantes em termos de usar produtos de higiene bucal no 1º, 4º, 8º e 12º dias ($p > 0,05$). Ainda assim, a taxa de uso de produtos de higiene bucal no mel grupo diminuiu no 16º e 21º dias, mas aumentou no grupo controle e a diferença entre os grupos foi significativa ($p < 0,05$). O status de uso dos produtos de MO foi semelhante entre o mel e grupos de controle no 1º e 4º dias ($p > 0,05$), mas declinaram no grupo do mel no 8º, 12º, 16º e 21º dias. Por outro lado, o uso de produtos de MO aumentou no grupo de controle nos mesmos dias e a diferença entre os grupos foi significativa ($p < 0,05$).	previne a mucosite e também acelera sua recuperação quando iniciada após o início da mucosite.
Konuk Sener, D. et al, 2019	Turquia	≥ 2 anos	Clorexidina, Vitamina E e Mel	Estudo clinico randomizado controlado	150 crianças foram divididas em dois grupos: Grupos com MO: Grupo-1. Pacientes tratado com clorexidina, Grupo-2. Pacientes tratados com vitamina E, Grupo-3. Pacientes tratados com mel. Grupos sem MO; Grupo-4. Pacientes tratados com clorexidina, Grupo-5. Pacientes tratados com vitamina E, Grupo-6. Pacientes tratados com mel. (n = 25 em cada grupo).	O estudo constatou que os valores do índice de mucosite das crianças tratados com vitamina E foram significativamente menores do que nos outros grupos ($p < 0,05$ para cada), enquanto os dos as crianças que receberam clorexidina foram significativamente maiores do que nos outros grupos ($p < 0,05$ para cada).	A vitamina E foi determinada como o agente mais eficaz no manejo da MO, seguido pelo mel como o segundo agente mais eficaz. A clorexidina foi considerada menos eficaz no manejo da MO em comparação com os outros dois agentes.

Kostak, M. A. et al., 2020	Turquia	1-18	Higiene Oral	Estudo semi-experimental e longitudinal	A saúde bucal de 30 crianças foi avaliada antes da quimioterapia (dia 0) e após quimioterapia no 7º, 14º e 21º dias. 15 crianças foram incluídas em cada grupo.	Quimioterapia	Na análise avançada, os níveis de MO das crianças foram comparadas de acordo com os dias, uma diferença significativa entre os grupos foi encontrada no sétimo dia ($p = 0,014$). As crianças no grupo controle apresentaram maior índice de MO do que o grupo intervenção no sétimo dia. A gravidade de MO das crianças foi avaliado com ChIMES, houve uma diferença significativa entre grupos ($p = 0,005$). A diferença significativa foi encontrada no grupo controle. Na análise avançada, os níveis de MO das crianças em comparação com os dias, foi significativo entre os grupos no sétimo dia ($p = 0,027$). As crianças do grupo de controle tiveram um maior nível de mucosite oral do que a intervenção grupo no sétimo dia.	Os resultados obtidos neste estudo sugerem que a educação em saúde bucal é um método eficaz para reduzir a gravidade da mucosite oral em pacientes pediátricos oncológicos. Recomenda-se que a saúde bucal educação sobre cuidados deve ser dada às crianças e seus pais desde o início da hospitalização.
Lauritano, D. et al., 2014	Itália	Menos de 16	Palifermina	Estudo clinico	20 pacientes tratados com palifermina foram comparados com um grupo de controle de 20 indivíduos, mas que foram tratados com cloridrato de benzidamina	Transplante de medula óssea e radioterapia	A mucosite oral de grau 2 (grupo II) foi observada em 60% dos participantes (12 pacientes) no grupo que recebeu palifermina e em 86% dos indivíduos no grupo controle (17 pacientes) ($P = 0,032$). Mucosite de grau 3 (grupo III) foi observada em 25% dos participantes (5 pacientes) no grupo de estudo, e em 55% (11 pacientes) no grupo de controle ($P = 0,154$), enquanto mucosite de grau 1 tiveram incidência de 75% (15 pacientes) no grupo estudo e 90% (18	A análise estatística mostrou que o medicamento foi capaz de diminuir a gravidade de mucosite. Esses dados, embora preliminares, sugerem que a palifermina pode ser um adjuvante terapêutico válido

						<p>pacientes) no grupo controle (P = 0,084). A duração média dos episódios de MO foi de 6 dias quando a palifermina foi administrada (grupo estudo) e 12 dias no grupo controle (P = 0,003). Além disso, foi encontrada diferença significativa na gravidade de MO de grau médio (de acordo com a OMS classificação) de 1,73 no grupo de tratamento e 2,47 no grupo de controle (P = 0,03). Além disso, a duração da nutrição parenteral também foi significativamente reduzida: 15 dias no tratamento vs. 16 dias no grupo controle (P = 0,002). Não houve diferença no número de infecções oportunistas documentadas 30-32 (43% do grupo de tratamento vs. 40% no grupo de controle) e a taxa de sobrevivência de 100 dias também foi muito semelhante em ambos os grupos: um paciente no grupo de tratamento e dois os pacientes do grupo de controle morreram antes do 100º dia após o transplante de células-tronco hematopoiéticas alergênicas.</p>	<p>para melhorar a qualidade de vida de pacientes que sofrem de leucemia.</p>	
Liu, D. et al., 2017	Estados Unidos	Até 18	Palifermina	Estudo retrospectivo unicêntrico	Um total de 23 pacientes recebeu palifermina para prevenir induzido por quimioterapia mucosite. Dezoito dos 23 pacientes experimentaram mucosite de quimioterapias anteriores e receberam palifermina	Transplante de medula óssea	Doze dos 15 pacientes (80%) que necessitaram de opioides para controle da dor da mucosite diminuíram o uso de analgésicos opioides. Três pacientes exigiu doses mais altas de analgésicos opioides no ciclo seguinte. A mucosite é a única fonte de dor em 14 destes 15 pacientes. Sete dos 18 pacientes	Para pacientes com mucosite por quimioterapia, a profilaxia com palifermina pode melhorar a mucosite no ciclo de quimioterapia subsequente.

					<p>com seu ciclo subsequente de quimioterapia como secundário profilaxia. Onze dos 18 (61%) os pacientes receberam palifermina 60 mcg / kg por dose por 3 dias antes e 3 dias após a quimioterapia e o restante recebeu uma dose única de 180 mcg / kg de palifermina antes quimioterapia.</p>		<p>necessitaram de NPT secundária. Após o uso de palifermina como profilaxia secundária antes do ciclo subsequente, 5 dos 7 pacientes não necessitaram de NPT, enquanto 1 teve uma duração diminuída de uso de NPT. Onze pacientes tiveram uma duração diminuída de internação hospitalar e 10 pacientes tiveram uma duração diminuída de uso de antibióticos após receber palifermina como profilaxia secundária. Nenhum dos pacientes apresentou hemocultura positiva durante o tratamento. A maioria do uso de antibióticos foi para o tratamento da neutropenia febril. Número do paciente 2 e 6 receberam tratamento com antibióticos em ambulatório para febre não neutropênica após o ciclo de quimioterapia com profilaxia com palifermina. A prevenção de episódios repetidos de mucosite foi estatisticamente significativa (P <0,001), assim como diminuições na dosagem de opióides e dias de hospitalização antes e após o tratamento com palifermina (P = 0,027 e 0,016, respectivamente). Houve uma tendência de diminuição nos dias de necessidade de nutrição parenteral e nos dias de uso de antibióticos (P = 0,075 e 0,05).</p>	<p>Uma proporção significativa de pacientes apresentou redução no uso de opióides, menor tempo de internação hospitalar e menor duração do uso de antibióticos com palifermina como profilaxia secundária. Nosso estudo sugere que a palifermina pode fornecer uma melhora significativa na redução das complicações relacionadas à mucosite, o que pode potencialmente ajudar a manter a intensidade da dose do tratamento e melhorar a tolerabilidade.</p>
Lucchese, A.	Itália	7-16	Palifermina	Ensaio clinico randomizado	Os pacientes do grupo palifermina (n=27) foram	Transplante de medula óssea	A incidência de MO grau 1 totalizou 55% no grupo palifermina e 96% no	A palifermina pode prevenir a

et al., 2016	<p>aleatoriamente designados para receber Palifermina, 60 µg/kg por dia, por via intravenosa como uma dose única 3 dias antes do transplante. Os pacientes no grupo controle (n=27) recebeu apenas um tratamento com placebo.</p>	<p>grupo controle (15 e 26 pacientes respectivamente) (p = 0,106); O grau 2 de MO foi de 51% vs. 86% no grupo controle (14 e 23 pacientes, respectivamente) (p = 0,038). O grau 3 de MO foi de 22% no grupo palifermina vs. 77% (6 e 21 pacientes respectivamente) (p = 0,102); O grau 4 de OM totalizou 11% vs. 59% no grupo controle (p = 0,006) (3 e 16 pacientes, respectivamente). A incidência de menos episódios de dias de MO ulcerativo e de MO grave foi estatisticamente significativa no grupo da palifermina, com uma duração mediana de MO grau 3 ou 4 em todos os pacientes de 3,0 dias (variação de 0 a 21) no grupo palifermina e 8,0 dias (variação, 0 a 26) no controle (p <0,001). Também houve redução do grau de severidade da MO no grupo da palifermina, com média de 1,65 graus vs. 2,33 no grupo controle (p = 0,03). A administração de palifermina reduziu significativamente o uso de analgésicos opioides (150 mg no grupo palifermina vs 230 mg no controle, p <0,04), mas não alterou significativamente o tempo médio de administração (6 dias vs. 7 dias no controle). Também houve redução da duração da nutrição enteral: 14 dias no grupo palifermina e 22 dias no grupo controle (p = 0,001). Não</p>	<p>recorrência de MO grave e melhorar a qualidade de vida em pacientes com LLA.</p>
-----------------	---	---	---

							houve diferenças significativas no número de superinfecções (com 43% vs. 40% no grupo controle). A palifermina foi geralmente segura e sem complicações consideráveis. As únicas reações adversas foram erupções cutâneas (duraram 48-72 horas) localizadas na face, parte superior do pescoço e ombros, eritema e paladar alterado, a maioria dos quais eram de gravidade NCI grau 1 ou 2.	
Medeiros-Filho, J. B.; Maia Filho, E. M.; Ferreira, M. C., 2017	Brasil	3-18 Média de 9.2	PCT (fotoquimioterapia) e TLBP	Estudo randomizado cego	15 pacientes. Comparou dois grupos, um que recebeu fotoquimioterapia associado com TLBP e outro que recebeu apenas TLBP.	Quimioterapia	Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos a partir do dia 6, o que foi confirmado pelo tamanho do efeito moderado. Ao final do período de avaliação, a PCT + TLBP apresentou menores áreas de lesão, demonstrando maior efeito terapêutico em comparação à TLBP isolada. Na análise intragrupo, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dias 3 e 4 e sucessivamente no grupo PCT + TLBP até o final do período de avaliação. No grupo TLBP sozinho, diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre os dias 5 e 6 e sucessivamente depois disso até a última avaliação.	Com base nos presentes achados, PCT + TLBP teve um maior efeito terapêutico em comparação com TLBP sozinho em relação à redução no grau de gravidade da mucosite oral induzida por quimioterapia.
Morris, J. et al., 2016	Estados Unidos	1-2 3-11 12-16	Palifermina	Estudo multicêntrico	27 pacientes em três grupos de idade e três níveis de dose (40, 60 e 80 µg/kg/dia). 9 foram	Transplante de medula óssea	A incidência de MO ulcerosa (OMS Graus 2-4) em todos os pacientes no estudo foi de 16/27 (59%) sem relação dose-resposta notável. A incidência de	Este estudo mostrou que todas as doses foram bem

					<p>incluídos em cada coorte de idade e em cada coorte 3 pacientes foram desenhados para cada nível de dose. A palifermina foi administrada por 3 dias consecutivos intravenoso antes da terapia 3 dias depois</p>		<p>MO grave (OMS Graus 3-4) foi, no entanto, mais baixa no grupo de dose de 80 µg / kg / dia para todas as coortes de idade. MO grave ocorreu em 10 (37%) pacientes: 4 (44%) pacientes recebendo palifermina a 40 µg / kg / dia, 5 (56%) pacientes recebendo palifermina a 60 µg / kg / dia e 1 (11%) paciente recebendo palifermina a 80 µg / kg / dia. A gravidade máxima da MO (Grau 4) ocorreu em 6 (22%) pacientes: 2 (22%) pacientes que receberam palifermina a 40 µg / kg / dia e 4 (44%) pacientes que receberam palifermina a 60 µg / kg / dia. Nenhum paciente que recebeu palifermina a 80 µg / kg / dia apresentou MO de Grau 4. Durante o estudo, 26 dos 27 pacientes receberam suplementação com NPT (need for total parenteral nutrition) e nenhum recebeu nutrição enteral. Um paciente na coorte de 1-2 anos não necessitou de NPT. Combinando os dados de todos os níveis de dose, a duração média de TPN foi de 21,3, 29,4 e 18,4 dias nas coortes de 1-2, 3-11 e 12-16 anos, respectivamente.</p>	<p>toleradas e mostrou um bom perfil de segurança em todas as três faixas etárias pediátricas. Não houve efeito da idade na farmacocinética da palifermina e não foi observado acúmulo aparente de fármaco após 3 doses diárias consecutivas de palifermina. A incidência de MO grave foi menor no grupo de dose de 80 µg / kg / dia, indicando um aumento na eficácia da palifermina com o aumento da dose.</p>
Mubarki, S. et al., 2020	Arabi a Saudi ta	7-10	Higiene Oral	Estudo prospectivo intervencional	<p>45 foram alocados em 3 grupos, 15 em cada. Grupo A foi aconselhado a seguir o regime de protocolo de higiene oral existente (controle), o grupo B foi aconselhado</p>	Quimioterapia e transplante de medula óssea	<p>Quando a incidência de MO entre os três grupos foram comparados, observou-se que o grupo controle apresentou a maior incidência de OM, enquanto o grupo C mostrou</p>	<p>Embora marginalmente menos casos e menor gravidade de mucosite oral tenham sido observados no</p>

					<p>a escovar os dentes duas vezes ao dia usando uma escova de dentes extramacia e seguir o regime de controle e, por último, o grupo C foi orientado a usar enxágue com fosfato de cálcio supersaturado e a seguir o regime de controle.</p> <p>Regime de controle: combinação de gluconato de clorexidina a 0,12% e bicarbonato de sódio (solução aquosa a 3%) administrado como enxaguatório bucal quatro vezes ao dia concomitantemente com 5000 UI de nistatina bochechada e engolida pelo paciente.</p>		<p>a menor incidência. No entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativo.</p> <p>Comparando a gravidade de MO entre os diferentes grupos mostraram que o grupo C apresentou a menor gravidade da MO, seguida pelo grupo controle. O grupo B apresentou a maior severidade de MO. No entanto, nestes as diferenças não foram estatisticamente significativas. Os resultados indicaram que não houve mudanças significativas na conformidade para a nistatina ou bicarbonato de sódio. No entanto, houve uma redução significativa na tolerância à clorexidina após a quimioterapia. Quando a tolerância à clorexidina foi observada para cada grupo especificamente, observou-se que a tolerância à clorexidina foi significativamente menor no grupo C.</p> <p>Foi observado que após a quimioterapia, o grupo B foi significativamente melhor tolerado do que o grupo C.</p>	<p>grupo que usou enxágue de fosfato de cálcio supersaturado, a falta de significância estatística sugere que a evidência para seu uso não é conclusiva. Os resultados deste estudo também mostraram que a introdução de uma escova de dentes extramacia no regime de higiene oral não reduziu significativamente e a incidência de mucosite oral e pode realmente ser responsável por um aumento na gravidade da mucosite oral.</p>
Noirrit-Esclassan, E. et al., 2019	França	3-18 Idade média 8.6	Fotobio modulação	Estudo prospectivo, não-randomizado e centralizado	<p>Aplicação do laser extraoral em cada bochecha e na região submandibular com a fibra de laser a uma fluência de 4 J / cm², combinando um comprimento de onda infravermelho (815 nm, potência de 3850 mW) e</p>	Quimioterapia	<p>O sucesso do procedimento (ou seja, conclusão de pelo menos três sessões nos primeiros 7 dias) foi de 77%. O tempo médio de internação por mucosite foi de 6 dias por episódio (intervalo, 2–17). No entanto, os pacientes podem ter permanecido no hospital por outros motivos. O tempo médio de consulta para as sessões foi</p>	<p>Este estudo mostra que a fotobio modulação que incorpora dois modos de aplicação (intra e extraoral) através de uma combinação de dois comprimentos de</p>

					<p>vermelho (635 nm, 150 mW) para uma potência total de 4 W / cm². O tempo de aplicação extraoral foi equivalente à superfície a ser iluminada (de 30 s por área de 30 cm² a 50 s por 50 cm²); a aplicação intrabucal em cada área afetada por mucosite (a língua, assoalho bucal, palato) por 30 s por área de 2 cm², a 1 cm da mucosa; o ajuste de potência era 150 mW a 635 nm e 150 mW a 815 nm, ou seja, 600 mW / cm²;</p>		<p>de 15 min. Por outro lado, não notamos nenhuma melhora na mucosite de grau da OMS (dentro de 2 horas após a aplicação): uma melhoria foi observada em 40 de 126 pacientes, mas o grau permaneceu estável em 77 pacientes. Nos 35 episódios, a mucosite excedeu a parte superior grau 2 em 57% dos pacientes, incluindo 12 pacientes (34%) com grau 3 e oito (23%) com nota 4. A tolerância foi excelente: 136 sessões de 146 foram considerado muito bem tolerado</p>	<p>onda é viável quando integrada aos cuidados de um departamento de hematologia e oncologia pediátrica e é perfeitamente tolerada, mesmo por crianças pequenas. Junto com a higiene oral e tratamento analgésico, alivia a dor associada à mucosite oral.</p>
Nunes, L. F. M. et al., 2020	Brasil	Até 17	Terapia de fotobiomodulação (TFBM)	Estudo retrospectivo	<p>Um total de 148 indivíduos que se submeteram a 358 ciclos de quimioterapia foram analisados. Pacientes que foram submetidos ao laser profilático e pacientes que não foram.</p>	Quimioterapia	<p>O número médio de sessões de TFBM profilático foi 3,5 (± 3,1) (variação de uma a 15 sessões por ciclo de quimioterapia). Em 127 dos 190 ciclos de quimioterapia registrados, os indivíduos com LLA (leucemia linfóide aguda) sob TFBM profilático não desenvolveram MO (p = 0,001). Todos os indivíduos que desenvolveram MO receberam TFBM terapêutico. No geral, o número médio de sessões de TFBM profilático combinado com TFBM terapêutico foi de 4,1 (± 4,2) (intervalo de um a 28 sessões por ciclo de quimioterapia). Pacientes com TMO e OS submetidos a TFBM desenvolveram OM grau 1 ou 2</p>	<p>TFBM reveriu MO induzido por quimioterapia. Indivíduos que usaram MTX e não se submeteram a TFBM profilática estavam em risco aumentado de MO.</p>

								(leve), enquanto pacientes não submetidos a TFBM profilático apresentaram MO mais grave (graus 3 e 4) (p <0,05). Para pacientes com Leucemia mielogênica aguda, Linfoma de Burkitt (LB) e TMO, não houve diferença estatisticamente significativa entre aqueles que receberam e não receberam TFBM (p > 0,05). Em relação à associação entre gravidade de MO e TFBM profilático, administração controlada de MTX (metotrexato), o grau de MO foi 3,16 vezes maior entre os indivíduos com LLA que não realizaram TFBM profilático do que entre aqueles que realizaram TFBM profilático (p <0,001). Isso também foi observado em indivíduos com OS e LB, para os quais o grau de OM foi 5,45 e 7,38 vezes maior, respectivamente, entre os indivíduos que não haviam feito TFBM profilático em comparação com aqueles que haviam feito (p <0,001).
Ribeiro da Silva, V. C. et al., 2018	Brasil	10 meses a 18 anos	Fotodinâmica	Estudo piloto, randomizado, aberto, controlado e ensaio triplo	39 pacientes. Grupo A (grupo estudo): submetidos a terapia fotodinâmica (TFD) e Grupo B: terapia a laser de baixa potência	Quimioterapia	Pouco mais de 71% (71,4%) dos pacientes foram submetidos a laser preventivo, 72,7% dos com mucosite grau II e 66,7% dos com diagnóstico de OM III, mas não houve diferença significativa entre o grau de mucosite apresentado pelo paciente e o fato dos pacientes terem sido submetidos ao laser preventivo terapia (p = 1,000). Os pacientes submetidos à terapia fotodinâmica receberam em	TFD ou TLBP podem ser usados para o tratamento da mucosite oral em crianças / pacientes jovens. Cada um era bem tolerado e apresentou resultados satisfatórios na

					<p>média $6,00 \pm 3,19$ aplicações para obtenção da cura clínica das lesões. Os expostos à terapia com laser de baixa intensidade receberam $6,07 \pm 2,92$ aplicações, não havendo diferença significativa entre o número de sessões necessárias para cicatrização de úlceras orais e as modalidades terapêuticas implementadas ($p = 0,954$). No grupo submetido à terapia fotodinâmica, 11 pacientes (78,6%) concluíram o seguimento sem sinais de lesões de mucosite. No grupo exposto ao laser, 14 pacientes (93,3%) concluíram o experimento sem lesões, não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,330$). No que se refere à dor relatada pelos pacientes, observou-se queda significativa em ambos os grupos, sendo a diminuição dos níveis de dor mais evidente no grupo submetido à laserterapia. Entre os grupos, no entanto, não foi encontrada diferença significativa.</p>	<p>redução da dor associada à lesão.</p>	
<p>Singh, R. et al., 2018</p>	<p>Índia</p>	<p>Mel</p>	<p>Estudo clinico cego</p>	<p>Amostra de 100 crianças. Todas as crianças são divididas em dois grupos (controle e experimental) que receberam regimes diferentes. Ambos os grupos receberam prática de rotina de aplicação de analgésico e anti-séptico,</p>	<p>Quimioterapia</p>	<p>Dor/inchaço, vermelhidão/eritema e ulceração foram significativamente reduzidos no grupo experimental nos dias pós-intervenção (3º, 5º, 7º, 9º e depois disso) em comparação com o grupo controle ($p < 0,05$). No primeiro dia de inscrição (antes da intervenção), houve uma disparidade entre o grupo controle e experimental ($p = 0,02$).</p>	<p>A aplicação tópica de mel na mucosa oral foi eficaz na redução da gravidade (dor, eritema e ulceração) e duração da manejo da mucosite oral</p>

enquanto as crianças do grupo experimental também receberam a aplicação tópica de mel na mucosa oral para o manejo da MO.

Noventa e seis por cento das crianças do grupo experimental e 78% das crianças do grupo de controle tinham OM grau II. Assim, o grau mais severo de OM estava presente no grupo experimental no primeiro dia de inscrição. No terceiro dia de avaliação, houve redução estatisticamente significativa na gravidade da MO no grupo experimental em comparação com o grupo controle ($p < 0,01$), ou seja, 96% grau II e 4% grau I no grupo controle, enquanto 42% no grau II, 46% no grau I e 12% no grau 0 no grupo experimental. No 5º dia, também houve redução na gravidade da MO no grupo experimental em comparação com o controle ($p < 0,01$), ou seja, 2% grau III, 54% grau II, 36% grau I e 8% grau-0 no grupo de controle enquanto 2% grau-III, 10% grau-II, 26% grau-I e 50% grau-0 no grupo experimental. No 7º dia, a redução continuou no grupo experimental em comparação com o grupo de controle ($p < 0,01$) ou seja, 2% grau III, 10% grau II, 34% grau I e 54% grau 0 no grupo de controle, enquanto 8% no grau I e 92% no grau 0 no grupo experimental. No 9º, 11º e 13º dia não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. O MO foi curada em todas as crianças por volta do 9º dia no

induzida por quimioterapia e isso significa que o mel é um produto de boa qualidade com alto valor nutritivo e seria uma modalidade agradável, simples e de baixo custo para o manejo da boca mucosite associada à quimioterapia.

							grupo experimental, enquanto no controle o MO foi curada no 13º dia. A duração média de OM foi significativamente reduzida no grupo experimental (4 d, IQR: 4-6 d) em comparação com o grupo de controle (6 d, IQR: 6-8 d), (p <0,01).	
Soares, A. F. et al., 2011	Brasil	2-17	Clorexidina	Estudo clínico	17 crianças. Gluconato de clorexidina 0,12% foi prescrito aos pacientes por 1 minuto duas vezes por dia, 30 minutos após o café da manhã e após a última refeição no noite. A solução de gluconato de clorexidina 0,12% foi administrado por 10 dias ao longo das fases de quimioterapia.	Quimioterapia	A mucosite oral foi observada em apenas 5 (29,4%) pacientes. A análise microbiológica revelou um número reduzido de microrganismos potencialmente patogênicos, como estafilococos coagulase-negativos (47%), Candida albicans (35,3%), Klebsiella pneumoniae (5,9%), Escherichia coli enteropatogênica (5,9%) e Stenotrophomonas maltophilia (5,9%). Pacientes com a mucosite oral apresentou maior frequência de estafilococos coagulase-negativos (80%) quando comparada com pacientes com via oral normal mucosa (33,3%).	O uso profilático de gluconato de clorexidina 0,12% reduz a frequência de MO e patógenos orais em crianças com LLA. Além disso, os presentes resultados sugerem uma possível relação entre estafilococos coagulase-negativos e o desenvolvimento de MO.
Soto, M. et al., 2015	Brasil	Idade média 7,93 grupo no laser e 8,63 no controle	TLBP	Estudo retrospectivos	24 crianças foram divididas em dois grupos, grupo do laser (n=12) e grupo controle (n=12)	Transplante de medula óssea	Os pacientes que receberam TLBP apresentaram mucosite oral menos grave do que o grupo de controle. No grupo laser, três pacientes não apresentavam mucosite oral (grau 0), quatro apresentavam apenas eritema (grau I), quatro apresentavam grau II, apenas um apresentava grau III e nenhum paciente apresentava mucosite grau IV. Em contraste, no grupo de	Este estudo indica que um protocolo combinado de aplicação intraoral e extraoral de TLBP pode reduzir a gravidade da MO em

						<p>controle, nenhum indivíduo escapou da mucosite oral, com apenas um paciente tendo grau I, seis tendo grau II, quatro tendo grau III e um tendo mucosite grau IV muito grave. Essa diferença na distribuição dos escores clínicos da mucosite entre os dois grupos foi altamente significativa ($p = 0,004$). Como o TLBP foi usado para prevenir a mucosite oral ulcerativa, também comparamos a incidência de mucosite oral ulcerativa (graus II, III e IV combinados) entre os dois grupos. Cinco de 12 pacientes (41,7%) no grupo do laser apresentaram mucosite oral ulcerativa, em comparação com 11 de 12 (91,7%) no grupo de controle. Essa diferença também foi estatisticamente significativa ($p = 0,027$).</p>	<p>pacientes pediátricos submetidos ao TMO.</p>	
<p>Tomaž evič, T. et al., 2020</p>	<p>Eslovênia</p>	<p>Média de 11,1</p>	<p>Fotobio modulação</p>	<p>Estudo prospectivo, randomizado e cego</p>	<p>81 pacientes classificados com MO grau 3 ou 4 foram aleatoriamente designados a três grupos com diferentes configurações de laser (grupo A (n=16): potência 250 mW, densidade de energia 8,8 e 15,5 J / cm² para MO grau 3 e 4, respectivamente; grupo B (n=13): potência 500 mW, densidade de energia como no grupo</p>	<p>Quimioterapia</p>	<p>O número médio de sessões de FMB para reduzir de mucosite grave para mucosite leve ou sem mucosite foi de 3,8 [desvio padrão (DP) = 3,5] no grupo A, 4,4 (DP = 2,3) no grupo B e 4,0 (DP = 2,7) no grupo C. As diferenças no número de sessões de FBM para diminuição da gravidade de MO não foram estatisticamente significativamente diferentes entre os três grupos de estudo. O número médio de episódios por paciente foi de 1,8 - 1,1 no grupo A, 1,6 - 0,9 no grupo B e 1,9 - 1,1 no grupo C. A energia média</p>	<p>Devido à falta de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, mais pacientes parâmetros práticos do laser poderiam ser aplicados, ou seja, menor tempo de irradiação.</p>

					A; grupo C(n=13): potência 250 mW, densidade de energia era metade dos grupos A e B).		fornecida por sessão por paciente foi 108,6 - 65,1 J no grupo A, 98,7 - 54,6 J no grupo B e 45,5 - 24,2 J no grupo C. O número médio de sessões de PBM para reduzir de mucosite grave a leve ou sem mucosite foi de 3,8 [desvio padrão (DP) = 3,5, mínimo = 1, máximo = 16] em grupo A, 4,4 (DP = 2,3, mínimo = 1, máximo = 10) no grupo B e 4,0 (DP = 2,7, mínimo = 1, máximo = 10) no grupo C. Nenhum efeito colateral foi relatado pelos pacientes ou pais, nem ninguém recusou o PBM.	
Vitale, K. M. et al., 2014	Estad os Unid os	Média de 6.8 no grupo controle Média de 7.9 no grupo de estudo	Palifermi na	Análise retrospectiva	58 crianças. 25 crianças receberam palifermina e 33 crianças não receberam palifermina. A palifermina foi administrada na dose de 60 lg / kg / dia por via intravenosa (IV) por 3 dias consecutivos antes e 3 dias após o último dose de quimioterapia. Cada paciente recebeu um total de 6 doses de palifermina.	Transplante de medula ossea	A incidência de mucosite oral grau 0 foi semelhante entre o braço de controle e o braço de palifermina (9,1% vs. 20%, p = 0,233). Houve uma tendência de maior incidência de mucosite oral grau III-IV entre os pacientes do grupo controle (42,4%) quando comparados aos pacientes do grupo palifermina (20%), p = 0,072. A incidência de mucosite graus III-IV não foi estatisticamente diferente entre os braços controle e palifermina (p = 1,0), respectivamente. No entanto, houve uma menor incidência estatisticamente significativa de mucosite de graus III-IV observada no braço da palifermina em comparação com o braço de controle (p = 0,047) em pacientes que receberam o regime de tumor sólido.	Em resumo, a administração de palifermina não resultou em uma diminuição estatisticamente significativa em incidência e grau de mucosite oral ou a cuidados de suporte necessários após TMO. Além disso, a administração de palifermina provavelmente aumenta o custo dos cuidados de saúde devido aos custos dos medicamentos e

							<p>Houve uma tendência de mais dias com febre entre os pacientes no grupo controle ($7,09 \pm 4,86$ dias) quando comparado ao grupo da palifermina ($4,92 \pm 3,49$ dias), $p = 0,063$. O tempo médio de permanência foi maior no grupo da palifermina ($31,44 \pm 7,42$ dias) do que no grupo de controle ($28,61 \pm 10,38$ dias), $p = 0,252$.</p>	<p>ao aumento do tempo de hospitalização.</p>
<p>Yavuz, B.; Bal Yılmaz, H., 2015</p>	<p>Turquia</p>	<p>8-18</p>	<p>Higiene Oral</p>	<p>Estudo longitudinal</p>	<p>16 crianças. O estudo foi projetado para fornecer educação sobre cuidados com a boca para crianças usando material escrito e visual, e os participantes foram considerados o grupo de controle antes que o programa de educação fosse conduzido e de grupo de pesquisa após a intervenção.</p>	<p>Quimioterapia</p>	<p>Os resultados revelaram uma diferença estatisticamente significativa entre o grau de mucosite antes e depois da educação ministrada para crianças em quimioterapia ($P < 0,05$). Os valores medianos da dor foram significativamente diferentes antes e depois a educação ($P < 0,05$) também. Também foi constatado que havia uma forte correlação positiva estatisticamente significativa entre o grau de mucosite e o escore médio de dor antes e depois da educação ($P < 0,001$). Conseqüentemente, é relatado que tanto o grau de mucosite quanto os níveis de dor diminuíram quando as crianças receberam a boca planejada educação sobre os cuidados antes da quimioterapia e quando realizavam regularmente os cuidados bucais.</p>	<p>Pode-se sugerir que planejado educação sobre cuidados com a boca especialmente concebida para pacientes pediátricos oncológicos antes do início da terapia seriam eficiente na redução da gravidade da mucosite oral e da dor oral relacionada à mucosite.</p>