



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

VICTOR GUALBERTO VIANA CUNHA

15/0047606

**DESFECHOS CLÍNICOS DO TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL NA POPULAÇÃO COM
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: PROPOSTA DE REVISÃO SISTEMÁTICA**

BRASÍLIA

2019

VICTOR GUALBERTO VIANA CUNHA

**DESFECHOS CLÍNICOS DO TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL NA POPULAÇÃO COM
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: PROPOSTA DE REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Profa. Dra. Patrícia Medeiros de Souza

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Fonseca Lima

BRASÍLIA

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

CUNHA, Victor Gualberto Viana. **Desfechos Clínicos do Tratamento de Mucosite Oral na População com Câncer de Cabeça e Pescoço: Proposta de Revisão Sistemática**. Monografia (Graduação em Farmácia), Universidade de Brasília, Brasília: UnB, 2019.

RESUMO

A Mucosite Oral destaca-se como o efeito adverso com maior potencial de debilitação em pacientes submetidos à radioterapia ou quimioterapia, especialmente em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Este trabalho trata-se de um projeto em andamento que visa mapear, através de uma revisão sistemática, os desfechos clínicos associados aos tratamentos de mucosite oral decorrentes de quimioterapia e radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Até o momento, a dinâmica de elaboração da revisão remeteu a 99 artigos relacionados à temática que serão lidos e avaliados considerando seu risco de viés. Finalmente, será possível estabelecer, com base em evidências clínicas, informações consistentes acerca das melhores alternativas de tratamento da mucosite oral na população em questão.

PALAVRAS-CHAVE: Mucosite Oral; Câncer de Cabeça e Pescoço.

CUNHA, Victor Gualberto Viana. **Clinical Outcome of Oral Mucositis Treatments in Population with Head and Neck Neoplasms: a Systematic Review Proposal** Monograph (Pharmacy Degree), University of Brasilia, Brasilia: UnB, 2019.

ABSTRACT

Oral mucositis stands out as the adverse effect with the greatest potential for debilitation in patients undergoing radiotherapy or chemotherapy, especially in patients with head and neck cancer. This work is an ongoing project that aims to map, through a systematic review, the clinical outcomes associated with oral mucositis treatments resulting from chemotherapy and radiotherapy in patients with head and neck cancer. So far, the dynamics of the review elaboration has referred to 99 articles related to the theme that will be read and evaluated considering their risk of bias. Finally, it will be possible to establish, based on clinical evidence, consistent information about the best alternatives for treating oral mucositis in the population in question.

KEY-WORDS: Oral Mucositis; Head and Neck Cancer.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURA 1 – Escala de Toxicidade Oral de acordo com a Organização Mundial da Saúde

FIGURA 2 – Critérios de Comuns de Toxicidade na terapia do câncer de acordo com a gravidade

FIGURA 3 – Agrupamento por estágios de acordo com o sistema TNM

FIGURA 4 – Parâmetros para formulação da pergunta em relação à revisão sistemática

FIGURA 5 – Estratégia de busca em bases de dados

FIGURA 6 – Ferramentas para avaliação do risco de viés

FIGURA 7 – *Rayyan QCR*

TABELA 1 – Registros recuperados versus selecionados no *Rayyan QCR*

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatórios não Esteroidais

CCP – Câncer de Cabeça e Pescoço

CPIs – Citocina Pró-inflamatória

CTC – Critérios Comuns de Toxicidade

ERO – Espécie Reativa de Oxigênio

ETO – Escala de Toxicidade Oral

HPV – Papilomavirus Humano

HSV – Herpes Vírus Simples

IC – Intervalo de Confiança

IL-1 – Interleucina 1

MAB – Anticorpo Monoclonal

MO – Mucosite Oral

NP – Nutrição Parenteral

OR – Razão de Odds

QT – Quimioterapia

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

RR – Razão de Risco

RT – Radioterapia

SMD – Diferenças Médias Padronizadas

SMD – Diferenças Médias Padronizadas

TC – Tomografia Computadorizada

TLRs – Receptores tipo *Troll*

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral *Alfa*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 OBJETIVOS	8
1.2 MUCOSITE ORAL	8
1.2.1 Fisiopatologia	9
1.2.2 Tratamentos disponíveis	12
1.2.3 Prognóstico	13
1.2 Câncer de Cabeça e Pescoço	13
1.2.1 Estadiamento	14
1.2.2 Quimioterapia e sua relação com a mucosite oral	15
1.2.3 Radioterapia e sua relação com a mucosite oral	15
2 METODOLOGIA	16
2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA	16
2.2 SELEÇÃO DE ARTIGOS	18
2.3 RISCO DE VIÉS	19
2.4 ESTATÍSTICA	19
2.5 ELABORAÇÃO DO GRAU DE EVIDÊNCIA	20
3 RESULTADOS PARCIAIS	21
3.1 RESULTADOS FUTUROS	22
APÊNDICE	23
ANEXO	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

1. INTRODUÇÃO

1.1. OBJETIVOS

Elaboração de uma revisão sistemática sobre os sobre desfechos clínicos dos tratamentos de mucosite oral decorrentes do tratamento de quimioterapia e radioterapia na população com câncer de cabeça e pescoço.

1.2. MUCOSITE ORAL

A Mucosite Oral (MO) é resultado de um processo inflamatório decorrente da atividade de quimioterápicos ou radiação ionizante⁽¹⁾. Caracteriza-se por lesões e ulcerações na mucosa oral que estão associadas a dor local significativa, disfagia, redução da capacidade de fala, maior susceptibilidade a infecções locais ou sistêmicas, desidratação, além de interferências na alimentação, sendo necessário em graus mais elevados da lesão a administração de nutrição parenteral (NP)⁽²⁾. A MO consiste de uma complicação aguda frequente em pacientes submetidos a quimioterapia (QT) e/ou radioterapia (RT). Na população com câncer de cabeça e pescoço (CCP) em tratamento por RT 90% a 97% apresentam algum grau de MO, dos quais até 19% chegam a interromper a radioterapia por conta dos sintomas que apresentam^(3, 4). Não obstante, a incidência de MO nos indivíduos em quimioterapia adjuvante e/ou primária é de 10% a 40%. Dessa forma, a MO caracteriza-se como um efeito dose-limitante de medicamentos constantes em alguns esquemas de QT⁽⁵⁾.

¹ CARVALHO, P. A G *et al*, Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients, **Oral Oncology**, v. 47, n. 12, p. 1176–1181, 2011.

² PETERSON, D E; BENSADOUN, R-J; ROILA, F, Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines., **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 22 Suppl 6, p. vi78-84, 2011.

³ FIGUEIREDO, André Luiz Peixoto *et al*, Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise, **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 467–474, 2013.

⁴ TROTTI, Andy *et al*, Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review, **Radiotherapy and oncology**, v. 66, n. 3, p. 253–262, 2003.

⁵ JONES, Jeffrey A. *et al*, Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer., **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 14, n. 6, p. 505–515, 2006.

1.2.1. Fisiopatologia.

A MO surge de três a quinze dias após início da QT e/ou RT. É definida como uma área de rubor na mucosa oral, a qual evolui para regiões de ulceração recobertas por pseudomembrana, podendo estas serem generalizadas ou localizadas, e frequentemente colonizadas por microrganismos ⁽⁶⁾.

O grupo de estudos para mucosite oral da Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology, MASCC/ISOO*) regularmente avalia as evidências disponíveis relacionadas à patogênese da MO, bem como novas abordagens terapêuticas a fim de elaborar recomendações consistentes no manejo clínico da MO. Segundo os mais recentes relatórios da MASCC/ISOO, a evolução fisiopatológica deste processo inflamatório pode ser descrita em uma sequência de eventos bioquímicos que serão detalhados a seguir.

O processo de formação da MO se inicia por uma lesão no tecido, no qual a RT e/ou QT induzem o dano celular diretamente e pela formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), resultando na morte de células epiteliais basais da mucosa oral. Não obstante, a liberação de moléculas com padrão associado a danos endógenos das células lesionadas ativarão uma cascata inflamatória. O próximo passo é a ativação do processo de sinalização. Nesta fase, as EROs ativam mensageiros secundários que transmitem sinais dos receptores na superfície celular para o interior da célula, levando ao *up-regulation* de citocinas pró-inflamatórias (CPIs) como Interleucina 1 (IL-1) e o Fator de Necrose Tumoral *Alfa* (TNF- α). Posteriormente, a amplificação deste sinal por fatores de transição, como o NF- κ B, promove lesão direta nas células epiteliais e ativa vias moleculares que estendem o dano à mucosa, ocasionando ulcerações que são colonizadas de forma secundária pela microflora oral. Estes microrganismos ativam Receptores tipo *Troll* (TLRs) nas células epiteliais, causando *up-regulation* adicional de CPIs e a infiltração

⁶ CARVALHO, Andre L *et al*, Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution., **Oral oncology**, v. 40, n. 1, p. 71–76, 2004.

do tecido lesionado por células inflamatórias. Por fim, a proliferação epitelial e a diferenciação tecidual contribuem para o processo de cura^(7,8,9).

Em outra perspectiva, a avaliação dos efeitos adversos da radioterapia e/ou quimioterapia são aspectos cruciais ao resultado terapêutico. A padronização do estudo da toxicidade no tratamento contra o câncer colabora na comparação das diferentes terapias disponíveis⁽¹⁰⁾. Portanto, a gravidade da mucosite oral como efeito adverso de RT e/ou QT pode ser escalonada em ferramentas essenciais para compor diagnóstico de MO como a Escala de Toxicidade Oral (ETO)⁽¹¹⁾ estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Critérios Comuns de Toxicidade (*Common Toxicity Criteria, CTC*)⁽¹²⁾ designados pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (*US National Cancer Institute, NCI*). As seguintes figuras descrevem, respectivamente, a ETO e os CTC:

⁷ SONIS, S T, New thoughts on the initiation of mucositis., **Oral Diseases**, v. 16, n. 7, p. 597–600, 2010.

⁸ BOWEN, J *et al*, The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets., **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 10, p. 4023–4033, 2019.

⁹ VOLPATO, Luiz Evaristo Ricci *et al*, Mucosite bucal rádio e quimioinduzida., **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 73, p. 562–568, 2007.

¹⁰ SAAD, Everardo D *et al*, Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos Common toxicity criteria of the National Cancer Institute, v. 48, n. 1, p. 63–96, 2002.

¹¹ WORLD HEALTH ORGANIZATION, **WHO handbook for reporting results of cancer treatment**, Geneva: World Health Organization, 1979.

¹² SONIS, S T *et al*, Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group., **Cancer**, v. 85, n. 10, p. 2103–2113, 1999.

Figura 1 – Escala de Toxicidade Oral de acordo com a Organização Mundial da Saúde.

Grau 0	Ausência de anormalidade detectada.
Grau 1	Presença de eritema sem tratamento necessário.
Grau 2	Quadro doloroso sem necessidade de analgésicos e dificuldade na alimentação.
Grau 3	Presença de ulceração dolorosa exigindo o uso analgésicos e impossibilitando a alimentação.
Grau 4	Presença de necrose com necessidade de nutrição parenteral.

Fonte: Adaptado de (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1979)⁽¹³⁾

Figura 2 – Critérios Comuns de Toxicidade na terapia do câncer de acordo com a gravidade.

Grade 0 (none)	<i>None</i>
Grade 1 (mild)	<i>Painless ulcers, erythema, or mild soreness in the absence of lesions</i>
Grade 2 (moderate)	<i>Painful erythema, oedema, or ulcers but eating or swallowing possible</i>
Grade 3 (severe)	<i>Painful erythema, oedema, or ulcers requiring IV hydration</i>
Grade 4 (life-threatening)	<i>Severe ulceration or requiring parenteral or enteral nutritional support or prophylactic intubation</i>
Grade 5 (death)	<i>Death related to toxicity</i>

Fonte: Extraído de (SONIS, S T *et al*, 2004)⁽¹⁴⁾

¹³ WORLD HEALTH ORGANIZATION, **WHO handbook for reporting results of cancer treatment**.

¹⁴ SONIS, S T *et al*, **Mucositis grading scales NCI-CTC**, Cancer, disponível em: <<http://www.gelclair.nl/Institutional.aspx?Pagina=241&SM=230&Lingua=EN>>, acesso em: 24 nov. 2019.

1.2.2. Tratamentos disponíveis.

Inicialmente, recomenda-se a avaliação por dentistas, o tratamento imediato de condições clínicas odontológicas de risco antes da QT ou RT, e adoção de medidas profiláticas para minimizar o risco e a gravidade da lesão.¹⁵

No Brasil a Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015, que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço, no capítulo sobre os tratamentos de suporte recomenda as seguintes opções de terapia para MO como efeito adverso à radioterapia e/ou quimioterapia em CPP:

“Orientação para uma boa higiene oral; evitar alimentos e bebidas quentes, picantes, com acidez pronunciada, e de consistência dura; utilizar cremes dentais insípidos ou com sabor suave; utilizar de solução salina ou com bicarbonato de sódio em colutórios, 3 ou 4 vezes por dia; aplicação tópica de agentes anestésicos (lidocaína a 2% ou solução de difenidramina), devendo-se preferir a administração focal ao uso tópico oral generalizado; tratamento precoce da mucosite com laser de baixa intensidade. As seguintes intervenções são de utilidade clínica controversa e não são recomendadas: crioterapia; uso de suplementos com glutamina; uso de sucralfato ou pastilhas de antibióticos; uso tópico de fatores de crescimento de granulócitosmacrófagos.” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)

A dor é um evento constante em graus mais elevados da MO. Dessa forma, recomenda-se o uso de analgésicos sistêmicos nos casos em que os de via tópica não aliviarem os sintomas de forma satisfatória. A classe dos opioides é preferida em relação aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), uma vez que estes podem provocar lesões na mucosa gástrica e diminuir a adesão plaquetária, afetando o processo de cura da MO⁽¹⁶⁾. Considera-se, ainda, para controle de dor intensa a administração de antidepressivos tricíclicos ou gabapentina, especialmente nos pacientes que possuem contraindicações ao uso de opioides⁽¹⁷⁾.

¹⁵ MINISTÉRIO DA SAÚDE, Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço., **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, v. 114, n. 1, p. 61, 2015.

¹⁶ Oral mucositis due to cancer treatments. Orodental hygiene and ice cubes., **Prescrire international**, v. 17, n. 93, p. 33–35, 2008.

¹⁷ EHRNROOTH, E *et al*, Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer., **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 40, n. 6, p. 745–750, 2001.

1.2.3. Prognóstico.

As lesões da MO apresentam eventualmente cura, contudo o tempo para tal depende do esquema e da duração da radioterapia e /ou quimioterapia, podendo aumentar se houver complicações das condições, como por exemplo, infecção por *Candida spp* ou Herpes Vírus Simples (HSV). A MO induzida por QT normalmente cura-se de duas a quatro semanas após o final da quimioterapia, podendo rescindir em cada ciclo subsequente. A mucosite oral induzida por radioterapia aumenta progressivamente a gravidade com a dose de radiação ionizante. A depender da extensão das lesões, a cura completa ocorre de três a dez semanas após o final do programa de radioterapia⁽¹⁸⁾.

1.2. CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.

O câncer de cabeça e pescoço entende-se por um conjunto de neoplasias malignas em diferentes localizações nesta área do corpo. Dentre estas, 90% dos casos são carcinoma de células escamosas com origem na base da língua, palato mole, fossa tonsilar, pilares das tonsilas palatinas e na parede faríngea lateral e posterior. Os tumores não epiteliais, como o sarcoma e os carcinomas das glândulas salivares menores, são incomuns. O CPP desponta como uma das principais causas de morbidade e mortalidade por tumores malignos, uma vez que a maioria dos indivíduos são diagnosticados em fases tardias^(19, 20, 21). Segundo a base de dados do Observatório Global para o Câncer (*Global Cancer Observatory, GLOBOCAN*), em 2018, a incidência de CCP no mundo foi da ordem de 850.000 casos⁽²²⁾.

O tabagismo e o etilismo são os preditores mais relevantes ao desenvolvimento de CPP. Não obstante, a infecção pelo Papilomavirus Humano (HPV) é reconhecida como um outro fator de risco em pessoas não expostas ao tabagismo ou a bebidas alcoólicas. O diagnóstico precoce

¹⁸ LALLA, Rajesh V., Oral Mucositis, **BMJ Best Practice**, 2018.

¹⁹ BERGAMASCO, Victor Dias; MARTA, Gustavo Nader; KOWALSKI, Luiz Paulo, Artigo Original Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo, p. 15–19, 2008.

²⁰ CARVALHO *et al*, Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution.

²¹ NGUYEN, Nam P.; ALMEIDA, Fabio, Oropharyngeal Cancer, **BMJ Best Practice**, 2016.

²² BRAY, Freddie *et al*, Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries., **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.

é difícil, uma vez que inicialmente a doença é oligossintomática, os sinais podem incluir dor, úlceras que não curam e mudanças na dentição. Dessa forma, é extrema a importância de um alto índice de suspeição nos exames clínicos por parte de odontologistas e médicos, especialmente em pacientes tabagistas, etilistas ou com má saúde bucal. O esquema de tratamento pode incluir cirurgias, RT, QT ou anticorpos monoclonais (MAB), faz necessário uma equipe multidisciplinar a fim de otimizar os desfechos ^(21, 23).

1.2.1. Estadiamento

O estadiamento do CPP ocorre pelos critérios da Classificação de Tumores Malignos (Sistema TNM) da União Internacional para o Controle do Câncer (*Union for International Cancer Control, UICC*). Os critérios variam a depender do tumor primário, as evidências surgem do exame físico, diagnóstico por imagem – tomografia computadorizada (TC) e/ou ressonância magnética nuclear (RMN) – endoscopia, biópsia, exploração cirúrgica e dentre outros⁽²⁴⁾. Os critérios morfológicos dos estágios segundo o sistema TNM está esquematizada no APÊNDICE. O agrupamento por estágios desta classificação está disposto na figura a seguir:

Figura 3 – Agrupamento por Estágios de acordo com o Sistema TNM.

Estágio	Tumor (T)	Invasão Linfática (N)	Metástase à distância (M)
0	Ti s	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1 a T3	N1	M0
IVA	T4A	N0 a N1	M0
	T1 a T4A	N2	M0
IVB	T4B	N0 a N3	M0
	T1 a T4A	N3	M0
IVC	T1 a T4A	N0 a N3	M1

Fonte: Extraído de (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015)⁽²⁵⁾

²³ MINISTÉRIO DA SAÚDE, Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço.

²⁴ MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, **TMN: Classificação de Tumores Malignos**, 6. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2004.

²⁵ MINISTÉRIO DA SAÚDE, Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço.

1.2.2. Quimioterapia e sua relação com a mucosite oral.

A QT direcionada ao CPP é recomendada nos estágios III e IV. Inicialmente, em tumores avançados localmente e ressecáveis, recomenda-se, após procedimento operatório, a associação de RT a um esquema de QT concomitante baseado em cisplatina ou carboplatina ou fluoruracila. O esquema de QT de indução, no qual incluem-se cisplatina e docetaxel e fluoruracila também podendo estar associado à RT, são empregados no estágio IV de CPP, em que os tumores são avançados, irressecáveis e podem apresentar metástase à distância. O cetuximabe, um MAB, é uma alternativa aos pacientes que não toleram os esquemas quimioterápicos⁽²⁶⁾.

A fluoruracila é um medicamento intrinsecamente mucotóxico. A MO é mais frequente quando a administração deste antineoplásico ocorre em *bolus* do que modalidades que envolvem infusão por períodos maiores. Os esquemas que envolvem altas doses de docetaxel, ciclofosfamida ou doxorrubicina também estão relacionados a um maior risco de MO⁽²⁷⁾.

1.2.3. Radioterapia e sua relação com a mucosite oral

Há um consenso de que a mucosite induzida por RT é limitada à área incidida pelo campo da radiação ionizante. Assim, a MO relacionada à radioterapia é mais característica em pacientes com malignidades que envolvem cavidade oral e orofaríngea do que tumores em outros locais da cabeça e do pescoço. A dosagem e o esquema de radioterapia ditam a gravidade do processo inflamatório na mucosa oral⁽²⁸⁾.

²⁶ NGUYEN; ALMEIDA, Oropharyngeal Cancer.

²⁷ LALLA, Oral Mucositis.

²⁸ ELTING, Linda S *et al*, Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life., **Cancer**, v. 113, n. 10, p. 2704–2713, 2008.

2. METODOLOGIA

Objetivando adequar-se aos critérios técnicos exigidos para elaboração de revisões sistemáticas, buscaram-se as diretrizes para este tipo de estudo na rede *EQUATOR* (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*), uma iniciativa internacional que busca melhorar a confiabilidade e o valor da literatura publicada na pesquisa em saúde, promovendo relatórios transparentes e precisos, para além do uso mais amplo de diretrizes robustas para elaboração dos estudos neste campo. Dessa forma, esta pesquisa encontra-se alinhada com o preconizado no *PRISMA Statement* (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)⁽²⁹⁾.

2.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

O modelo PICO (*Participants, Intervention, Comparison, Outcomes, Study Design*) foi estabelecido para desenvolver as palavras chave da estratégia de busca e os critérios de inclusão. Neste sentido, ao acrônimo foram definidos os seguintes parâmetros:

Figura 4 – Parâmetros para formulação da pergunta em relação à revisão sistemática.

P	Participantes	População com MO em tratamento de câncer de cabeça e pescoço.
I	Intervenção	Tratamentos disponíveis para a mucosite oral
C	Comparador	Laser-terapia de baixa intensidade.
O	Desfechos	Cura, melhoria da salivação e diminuição da dor
S	Tipos de estudo	Revisões Sistemáticas, Ensaios Clínicos Randomizados, Estudos Observacionais e <i>Guidelines</i> .

Fonte: do próprio autor.

²⁹ MOHER, David *et al*, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, *PLOS Medicine*, v. 6, n. 7, p. 1–6, 2009.

A busca ocorreu no período de abril a maio de 2019. Anteriormente, determinou-se que a estratégia ocorreria sem distinção de ano de publicação e em todas as línguas do alfabeto romano em seis diferentes bases dados, incluindo aquelas de literatura cinza (MEDLINE, Embase, LILACS, Cochrane, Open Gray e Google Scholar). Não obstante, para a base latino-americana LILACS, opta-se por utilizar na busca os Descritores de Ciências da Saúde, DeCS; no Embase, *EMTREE therms* e para as demais *MeSH therms*. A busca na Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (*US National Library of Medicine*) ocorreu via PubMed, para tanto fez-se uso da ferramenta *PubMed queries*, na qual foi possível recuperar com acurácia apenas evidências clínicas para esta pesquisa inicial. Finalmente, os termos desempenhados em cada base estão descritos na figura a seguir.

Figura 5 – Estratégia de busca em suas respectivas bases de dados

Base de dados	Termos de busca
MEDLINE, via PubMed (PubMed queries)	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) OR (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic *[MeSH:noexp] OR diagnosis, differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]) OR (specificity[Title/Abstract]) OR (risk*[Title/Abstract] OR risk*[MeSH:noexp] OR risk *[MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR group[Text Word] OR groups[Text Word] OR grouped[Text Word]) OR ((relative[Title/Abstract] AND risk*[Title/Abstract]) OR (relative risk[Text Word]) OR risks[Text Word] OR cohort studies[MeSH:noexp] OR (cohort[Title/Abstract] AND study[Title/Abstract]) OR (cohort[Title/Abstract] AND studies[Title/Abstract])) OR (incidence[MeSH:noexp] OR mortality[MeSH Terms] OR follow up studies[MeSH:noexp] OR prognos*[Text Word] OR predict*[Text Word] OR course*[Text Word]) OR (prognos*[Title/Abstract] OR (first[Title/Abstract] AND episode[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract]) OR (predict*[tiab] OR predictive value of

	tests[mh] OR score[tiab] OR scores[tiab] OR scoring system[tiab] OR scoring systems[tiab] OR observ*[tiab] OR observer variation[mh]) OR (validation[tiab] OR validate[tiab]) AND oral mucositis AND head and neck neoplasms AND (Wound Healing OR cicatrization OR pain OR salivation)
LILACS	("mucosite oral" OR "mucositis oral") AND ("Neoplasias de Cabeça e Pescoço" OR "Neoplasias de Cabeza y Cuello") AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))
Cochrane	Oral Mucositis
Embase	('oral mucositis'/exp OR 'oral mucositis') AND ('head and neck tumor'/exp OR 'head and neck tumor') AND ('wound healing'/exp OR 'wound healing' OR 'scar formation'/exp OR 'scar formation' OR 'pain'/exp OR pain OR 'salivation'/exp OR salivation) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND ([male]/lim OR [female]/lim) AND ([embase]/lim OR [medline]/lim OR [pubmed-not-medline]/lim)
Google Scholar	"oral mucositis" AND "head and neck neoplasms" AND ("Wound Healing" OR cicatrization OR pain OR salivation)
Open Gray	Oral Mucositis

Fonte: do próprio autor.

2.2. SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Os resultados da pesquisa nas bases supramencionadas foram, então, depositados na plataforma *Rayyan QCRI*⁽³⁰⁾, aplicativo no qual, após a eliminação das eventuais duplicatas, dois autores independentes realizaram a triagem dos artigos que serão ou não incluídos na pesquisa. As possíveis divergências entre estes, foram solucionadas por um terceiro autor. Os artigos selecionados em conformidade aos critérios de inclusão serão submetidos a leitura completa de seu texto pelos autores. Nesta fase, poderá haver novas exclusões caso sejam encontrados aspectos que as justifiquem.

³⁰ OUZZANI, Mourad *et al*, Rayyan : a web and mobile app for systematic reviews., 2016.

2.3. RISCO DE VIÉS

As possíveis respostas incorretas em pesquisa podem ser decorrentes de erros aleatórios ou de erros sistemáticos, chamados de viés e tratam-se de equívocos na condução do estudo que podem levar a resultados incorretos⁽³¹⁾. A avaliação dos riscos de viés dos artigos selecionados será estabelecida pelas seguintes ferramentas:

Figura 6 – Ferramentas para avaliação do risco de viés.

Revisões Sistemáticas	AMSTAR II
Ensaio Clínico Randomizado	<i>The Cochrane Risk of Bias Tool</i>
Estudos Observacionais	<i>Newcastle Ottawa</i>
Guidelines	AGREE II

2.4. ESTATÍSTICA

A meta-análise ocorrerá por meio do software *Cochrane's Review Manager 5 (RevMan5)*. Para tanto, os artigos selecionados para esta fase serão importados para o aplicativo no qual será possível realizar a síntese quantitativa. Os dados serão detalhados e resumidos de acordo com seus resultados. Aos estudos que usaram o mesmo tipo de intervenção e comparador com uma mesma medida de desfechos, os registros serão agrupados usando um efeito aleatório com diferenças médias padronizadas (SMD) para os dados contínuos, sendo então calculados os intervalos de confiança em 95% (IC^{95%}) e valores de P para cada resultado. Nos estudos que usaram o mesmo tipo de intervenção e comparador com uma mesma medida de desfechos e dados dicotômicos será usado o método *Mantel-Haenszel* para, então, ser calculada a razão de *odds* (OR) ou a razão de risco (RR). A heterogeneidade entre os estudos em medidas efetivas será avaliada usando a estatística I^2 . Consideraremos um valor de I^2 superior a 50% indicativo de heterogeneidade substancial.

³¹ PEDROSA, Alan *et al*, Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, v. 18, n. 1, p. 38–44, 2013.

2.5. ELABORAÇÃO DO GRAU DE EVIDÊNCIA

Por fim, os artigos serão classificados conforme seu grau de evidência clínica baseando-se no sistema *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)⁽³²⁾ para determinar as recomendações das possíveis intervenções e desfechos clínicos.

³² BRUGNOLLI, Anna; CAVADA, Luisa; SAIANI, Luisa, **Il sistema GRADE**, [s.l.: s.n.], 2014.

3. RESULTADOS PARCIAIS

Esta pesquisa teve seu projeto avaliado e aceito no *International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO)* pelo *University of York Centre for Reviews and Dissemination* sob o código CRD42019130062. Este protocolo consta na íntegra no ANEXO II. As buscas nas bases de dados remeteram 636 artigos, os quais após triagem inicial, foram selecionados 99 para leitura completa pelos autores, a tabela a seguir contrapõe os registros selecionados com as bases de dados de origem.

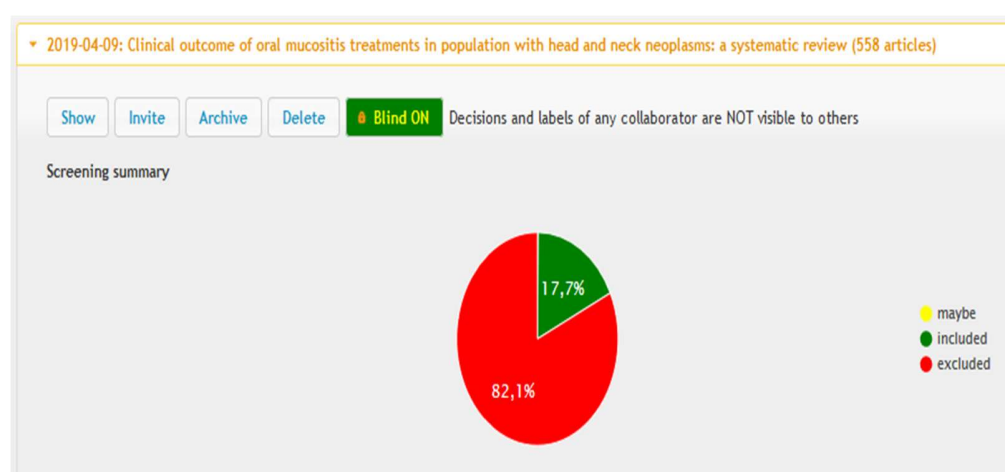
Tabela 1 – Registros recuperados *versus* selecionados no *Rayyan QCRI*.

BASE DE DADOS	QUANTIDADE DE REGISTROS RECUPERADOS	QUANTIDADE DE REGISTROS SELECIONADOS
MEDLINE	294	67
LILACS	19	2
COCHRANE	6	1
EMBASE	82	20
GOOGLE SCHOLAR	217	9
OPEN GRAY	18	0
Total	636	99

Fonte: próprio autor

A figura seguinte trata do gráfico retirado do *Rayyan QCRI* espelho do *screening* inicial já realizado

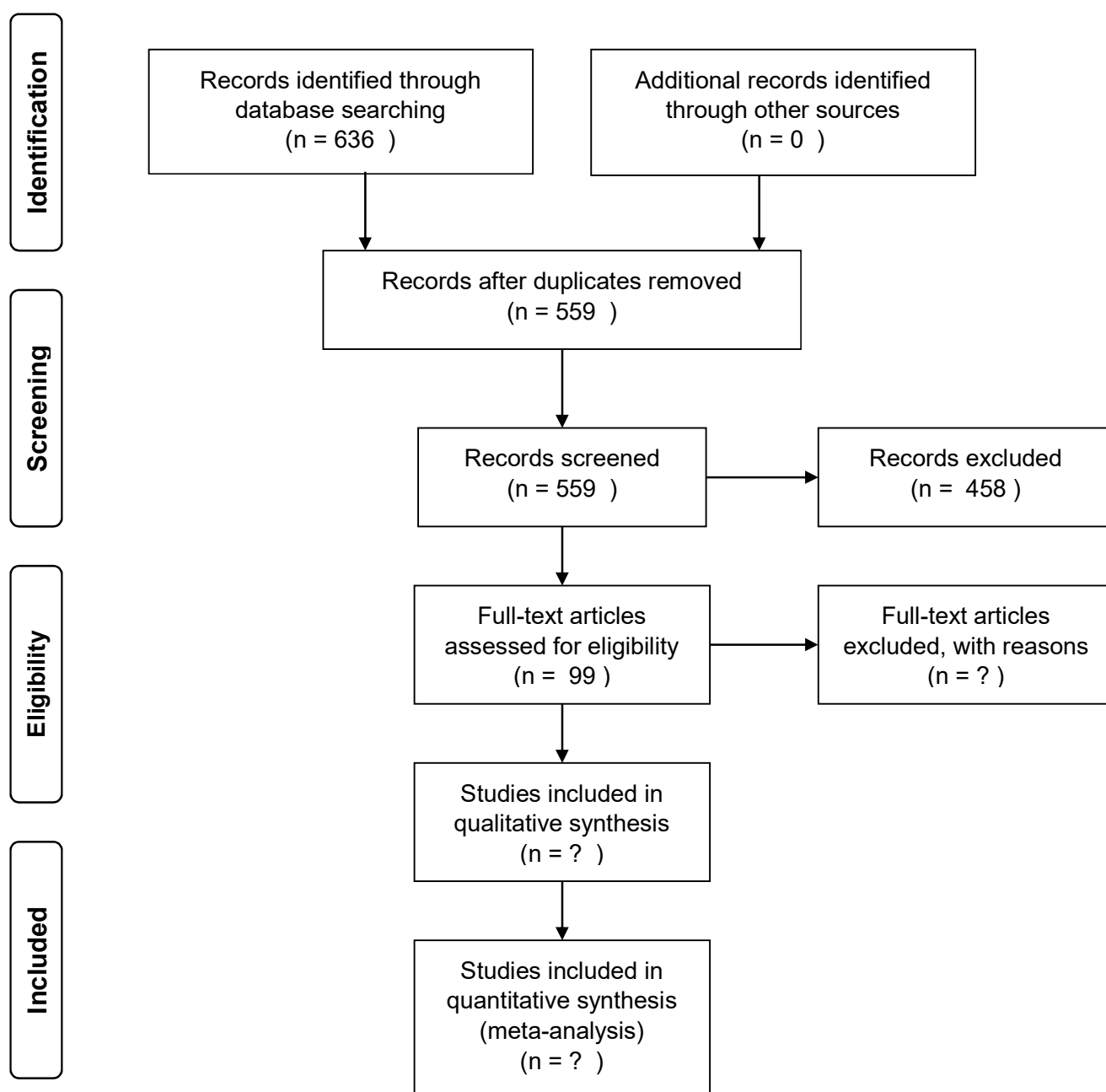
Figura 7 – *Rayyan QCRI*



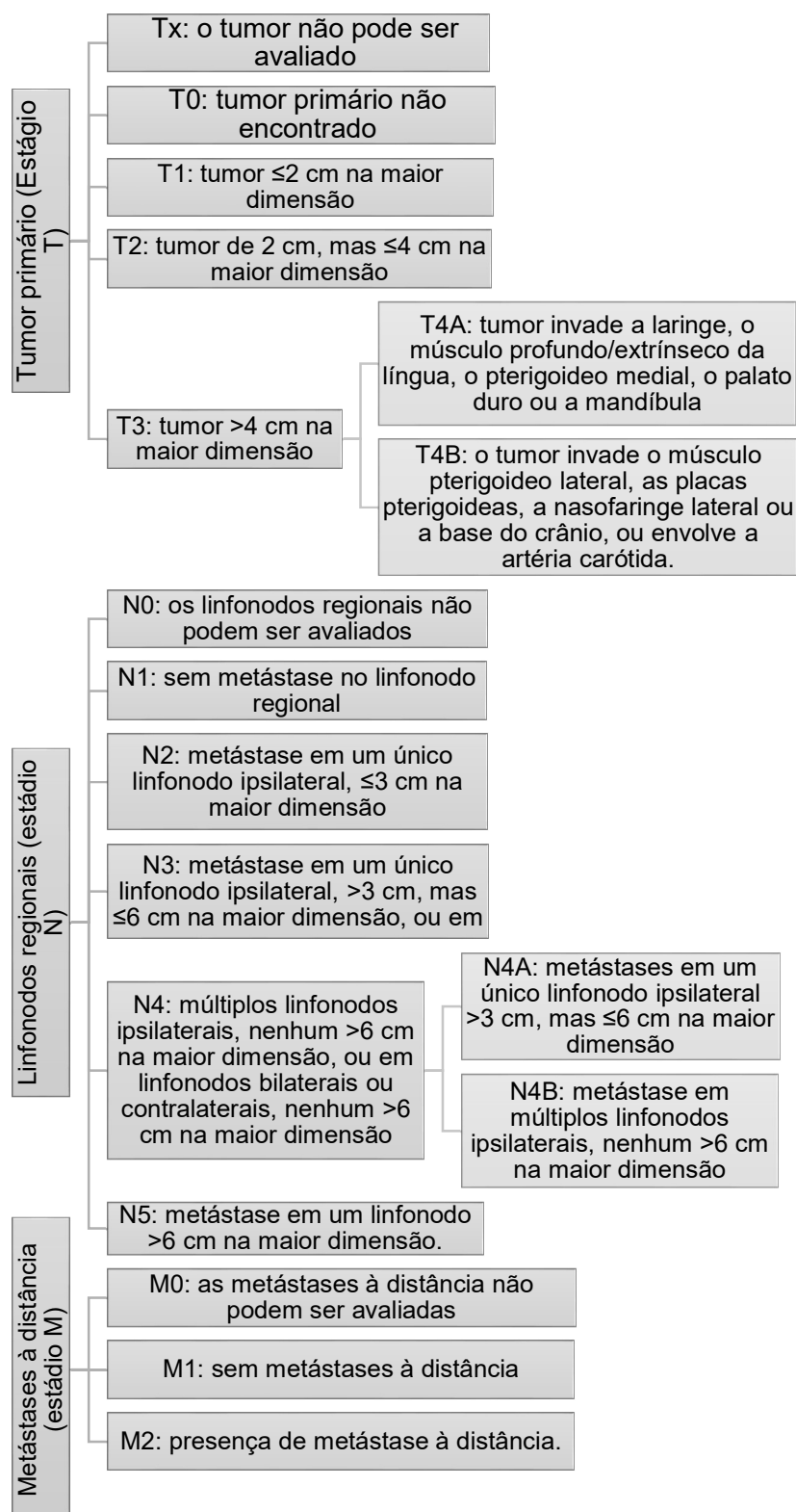
3.1. RESULTADOS FUTUROS

O diagrama de fluxo PRISMA é uma das ferramentas do *The PRISMA Statement* que fornece para condução de revisões sistemáticas, mapeando o número de registros identificados, excluídos e selecionados, bem como suas razões de exclusão. Para tanto esse digrama foi preenchido conforme consta a seguir:

Figura 8 – Diagrama de fluxo PRISMA



APÊNDICE



ANEXO

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews



UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the PI(E)COS structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be included.

Clinical outcomes of oral mucositis treatments in population with head and neck neoplasms: a systematic review

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence. 09/04/2019

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

08/04/2021

5. * Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be

removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review. If this field was pre-populated from the initial screening questions then you are not able to edit it until the record is published.

The review has not yet started: No

Review stage	Started Completed
Preliminary searches	Yes No
Piloting of the study selection process	Yes No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes No
Data extraction	No No
Risk of bias (quality) assessment	No No
Data analysis	No No
Provide any other relevant information about the stage of the review here (e.g. Funded proposal, protocol not yet finalised).	

6. * Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record. Victor Cunha

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

Mr Cunha

7. * Named contact email.

Give the electronic mail address of the named contact.

victorgvcunha@outlook.com

8. Named contact address

Give the full postal address for the named contact.

9. Named contact phone number.

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

+55 (61) 9 8300 1040

10. * Organisational affiliation of the review.

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

University of Brasilia

Organisation web address:

<http://www.unb.br/>

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the title, first name, last name and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

Mr Victor Gualberto Viana Cunha.

UnB Professor Rodrigo Fonseca

Lima. UnB Dr Pedro Luiz Rozalem.

UNICAMP

Dr Eduardo Dias de Andrade. UNICAMP

Professor Maria do Carmo Machado Guimarães. UnB

Professor Patrícia Medeiros de Souza. UnB

12. * Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.

None.

13. * Conflicts of interest.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

15. * Review question.

State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS where relevant.

What are the clinical outcomes of available oral mucositis treatments in population with head and neck neoplasms who are ongoing radiotherapy and/or chemotherapy?

16. * Searches.

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

We will search the following electronic bibliographic databases: MEDLINE (National Library of Medicine, USA), EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), LILACS (Latin America and the Caribbean Literature), Google Scholar and OpenGrey. This research intend to answer the PICOs. The MeSH term will be preferred for use in PubMed/PubMed Queries and Google Scholar; Emtree in Embase and, to get national research, DeCS (Health Sciences Descriptors) at LILACS Database. We will include studies (Systematic Reviews; Randomized Clinical trials; Observational Studies; Guidelines) in all of roman script languages with population (adults and children) that have ongoing head and neck neoplasms treatment with oral mucositis.

17. URL to search strategy.

Give a link to a published pdf/word document detailing either the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies), or upload your search strategy. Do NOT provide links to your search results.

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPEROFILES/130062_STRATEGY_20190409.pdf

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

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

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Oral Mucositis in population with Head and Neck Neoplasm.

19. * Participants/population.

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Population with oral mucositis ongoing treatment of head and neck neoplasms.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed.

Other available treatments including: phytotherapy; cryotherapy; ozonotherapy; photochemotherapy.

21. * Comparator(s)/control.

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

Low-level laser therapy.

22. * Types of study to be included.

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

Systematic Reviews; Randomized Clinical Trials; Observational Studies; Guidelines.

23. Context.

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

Included: studies (Systematic Reviews; Randomized Clinical trials; Observational Studies; Guidelines) in all of roman script languages that population who are adults and children that are ongoing head and neck neoplasms treatment with oral mucositis.

The exclusion criteria will consist of certain publications (Case-report; Congress Proceeding; Literature Review; Editorial; Letter; Patents; Errata) and pre-clinical phase studies. Besides, all studies that concerns about autoimmune diseases as Sjögren-Larsson syndrome; Diabetes Mellitus; degenerative diseases of the salivary glands and chronic use of cholinergic antagonists will be excluded.

24. * Main outcome(s).

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

Wound healing, salivation improvement and pain decrease.

Timing and effect measures

We will consider all clinical observation that signal wound healing, salivation improvement and pain decrease.

25. * Additional outcome(s).

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

to the review

Root caries decrease, restoration of masticatory function, re-establishment of mouth microbiome, mouth pH improve and psychological adaptation.

Timing and effect measures

We will consider all clinical observation that signal root caries decrease, re-establishment of mouth microbiome, mouth pH improve and psychological adaptation.

26. * Data extraction (selection and coding).

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

It will be done a research in different databases with the objective to answer the PICO. The MeSH term will be preferred used in PubMed/PubMed Queries and Google Scholar, Emtree in Embase and, to get national reasearch, DeCS (Health Sciences Descriptors) at LILACS (Latin America and the Caribbean Literature) Database. We will not include all research classified as case report, congress and review literature. After this, the papers will be included at Ryyan database and two independent reviewers will read all of abstract and select as include or not include. Maybe we will need the third review, If it has been disagreement between the first two. If necessary, the coordinator can read all of abstract if the discordance has been continuing. The result, all select articles, will considered to be read. After this, all of article will be read by all authors and if identifies more articles to be excludes, we will identify the reason of the exclusion and save the reference as Vancouver styles. The elected articles will the classified as primary and secondary outcomes.

Then, the articles are ready to classify as bias according the types of the article and finally these one will classified with the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

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

For Systematic Reviews the AMSTAR II; for Randomized Clinical Trials the Cochrane's Bias Risk; for Observational Studies the Newcastle Ottawa and for Guidelines the AGREE II.

28. * Strategy for data synthesis.

Provide details of the planned synthesis including a rationale for the methods selected. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed analysis will be applied to your data.

A narrative sythesis will be provide about the findings of miscellaneous databases research (MEDLINE,

Embase, Google Scholar, LILACS and OpenGrey). First, all abstracts will be imported to Ryyan and to Cochrane's Review Manager 5 (RevMan). Afterwards, two of the researchers will read this abstracts and then the third one will read only the disagreements. If necessary, the fourth author will read too for resolving any discrepancies. Next, the full articles will be read in pairs and more papers maybe will be excluded if they cannot answer the question of this systematic review. Finally, the fifth researcher will tie up any discordancies. Moreover, the datas will be details and summarized according with the outcomes. We anticipate that there will be limited scope for meta-analysis because of the range of different outcomes measured across the small number of existing trials. However, where studies have used the same type of intervention and comparator, with the same outcome measure, we will pool the results using a random- effects meta-analysis, with standardised mean differences for continuous outcomes and risk ratios for binary outcomes, and calculate 95% confidence intervals and two sided P values for each outcome. In studies where the effects of clustering have not been taken into account, we will adjust the standard deviations for the design effect. Heterogeneity among the studies in effect measures will be assessed using both the χ^2 test and the I^2 statistic. We will consider an I^2 value greater than 50% indicative of substantial heterogeneity. We will conduct sensitivity analyses based on study quality. Lastly, we will assess evidence of publication bias and, to identify the quality of studies, it will be use the GRADE to write the recommendations about the interventions and outcomes.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

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

None planned.

30. * Type and method of review.

Select the type of review and the review method from the lists below. Select the health area(s) of interest for your review.

Systematic
review

Yes

Oral health

Yes

Palliative
care

Yes

31. Language.

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

There is an English language summary.

32. Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

33. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one

Give the link to the published protocol.

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

No I do not make this file publicly available until the review is complete

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

35. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

In addition to producing an article that will be submitted to a cancer or Dentistry journal in this field, if the review results justify a change in practice, a summary report will be prepared and disseminated to physicians and health professionals linked to the various National Health services.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36. Keywords.

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

Oral Mucositis; Head and Neck Neoplasms; Wound Healing; Salivation; Pain Decrease.

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

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

38. * Current review status.

Review status should be updated when the review is completed and when it is published. For newregistrations the review must be Ongoing.

Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

40. Details of final report/publication(s).

This field should be left empty until details of the completed review are available.

Give the link to the published review

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERGAMASCO, Victor Dias; MARTA, Gustavo Nader; KOWALSKI, Luiz Paulo. Artigo Original Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo. p. 15–19, 2008.
- BOWEN, J; AL-DASOOQI, N; BOSSI, P; *et al.* The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. **Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 27, n. 10, p. 4023–4033, 2019.
- BRAY, Freddie; FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
- BRUGNOLLI, Anna; CAVADA, Luisa; SAIANI, Luisa. **II sistema GRADE**. [s.l.: s.n.], 2014.
- CARVALHO, Andre L; IKEDA, Mauro K; MAGRIN, Jose; *et al.* Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. **Oral oncology**, v. 40, n. 1, p. 71–76, 2004.
- CARVALHO, P. A G; JAGUAR, G. C.; PELLIZZON, A. C.; *et al.* Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral Oncology**, v. 47, n. 12, p. 1176–1181, 2011. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.021>>.
- EHRNROOTH, E; GRAU, C; ZACHARIAE, R; *et al.* Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 40, n. 6, p. 745–750, 2001.
- ELTING, Linda S; KEEFE, Dorothy M; SONIS, Stephen T; *et al.* Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. **Cancer**, v. 113, n. 10, p. 2704–2713, 2008.
- FIGUEIREDO, André Luiz Peixoto; LINS, Liliane; CATTONY, Ana Carolina; *et al.* Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 467–474, 2013.
- JONES, Jeffrey A.; AVRITSCHER, Elenir B.C.; COOKSLEY, Catherine D.; *et al.* Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast,

lung, or colorectal cancer. **Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 14, n. 6, p. 505–515, 2006.

LALLA, Rajesh V. Oral Mucositis. **BMJ Best Practice**, 2018. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1135/>>. Acesso em: 23 nov. 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cabeça e Pescoço. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, v. 114, n. 1, p. 61, 2015.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA. **TMN: Classificação de Tumores Malignos**. 6. ed. Rio de Janeiro: [s.n.], 2004.

MOHER, David; LIBERATI, Alessandro; TETZLAFF, Jennifer; *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 7, p. 1–6, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>>.

NGUYEN, Nam P.; ALMEIDA, Fabio. Oropharyngeal Cancer. **BMJ Best Practice**, 2016.

OUZZANI, Mourad; HAMMADY, Hossam; FEDOROWICZ, Zbys; *et al.* Rayyan : a web and mobile app for systematic reviews. 2016.

PEDROSA, Alan; CARVALHO, Viegas De; II, Valter Silva; *et al.* Avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane. v. 18, n. 1, p. 38–44, 2013.

PETERSON, D E; BENSADOUN, R-J; ROILA, F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 22 Suppl 6, p. vi78-84, 2011.

SAAD, Everardo D; HOFF, Paulo M; CARNELÓS, Rosiléa P; *et al.* Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos Common toxicity criteria of the National Cancer Institute. v. 48, n. 1, p. 63–96, 2002.

SONIS, S T. New thoughts on the initiation of mucositis. **Oral Diseases**, v. 16, n. 7, p. 597–600, 2010. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1601-0825.2010.01681.x>>.

SONIS, S T; EILERS, J P; EPSTEIN, J B; *et al.* **Mucositis grading scales NCI-CTC**. Cancer. Disponível em: <<http://www.gelclair.nl/Institutional.aspx?Pagina=241&SM=230&Lingua=EN>>.

Acesso em: 24 nov. 2019.

SONIS, S T; EILERS, J P; EPSTEIN, J B; *et al.* Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. **Cancer**, v. 85, n. 10, p. 2103–2113, 1999.

TROTTI, Andy; BELLM, Lisa A; EPSTEIN, Joel B; *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiotherapy and oncology**, v. 66, n. 3, p. 253–262, 2003.

VOLPATO, Luiz Evaristo Ricci; SILVA, Thiago Cruvinel; OLIVEIRA, Thaís Marchini; *et al.* Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 73, p. 562–568, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992007000400017&nrm=iso>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO handbook for reporting results of cancer treatment**. Geneva: World Health Organization, 1979. (WHO offset publication; no. 48). Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/37200>>.

Oral mucositis due to cancer treatments. Orodonatal hygiene and ice cubes. **Prescrire international**, v. 17, n. 93, p. 33–35, 2008.