



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

JOYCE OHANA DE LIMA MARTINS

FATORES DE RISCO PARA MUCOSITE ORAL DURANTE TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO: ESTUDO OBSERVACIONAL E REVISÃO
SISTEMÁTICA E METANÁLISE

FORTALEZA

2022

JOYCE OHANA DE LIMA MARTINS

FATORES DE RISCO PARA MUCOSITE ORAL DURANTE O TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO: **ESTUDO OBSERVACIONAL E REVISÃO SISTEMÁTICA
E METANÁLISE**

Dissertação de mestrado submetida à
Coordenação do Programa de Pós-
Graduação em Odontologia, da
Universidade Federal do Ceará, como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Odontologia. Área de
Concentração: Clínica Odontológica;
Área temática: Estomatopatologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio
de Barros Silva

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M343f Martins, Joyce Ohana de Lima.
Fatores de risco para mucosite oral durante tratamento antineoplásico : estudo observacional e revisão sistemática e metanálise / Joyce Ohana de Lima Martins. – 2022.
124 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva.
1. Estomatites. 2. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamento. 3. Antineoplásicos. I. Título.

CDD 617.6

JOYCE OHANA DE LIMA MARTINS

FATORES DE RISCO PARA MUCOSITE ORAL DURANTE O TRATAMENTO
ANTINEOPLÁSICO: ESTUDO OBSERVACIONAL E REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade
Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva
Universidade Federal do Ceará

Prof.Dr. Fabrício Bitu Sousa
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Clarissa Pessoa Fernandes Forte
Centro Universitário Christus

Dedico esse trabalho a **DEUS** que tem me sustentado até aqui em todos os momentos, sejam bons ou ruins

A minha maior riqueza, e meu porto seguro, meus pais **Alberto e Lêda**.

E a minha maior saudade, meu **Avô (Cícero- *In memoriam*)**, dono das melhores lembranças e das melhores conversas

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **DEUS**, por tudo que Ele tem feito até aqui, por toda luz que ELE tem dado ao longo da minha caminhada, e por ter me sustentado até aqui.

Essa conquista em especial eu devo a minha base, meus pais **Alberto** e **Lêda**, que nunca mediram esforços para dar tudo por nossa educação e felicidade e ao meu irmão **Lincoln**, que sempre foi um espelho de esforço e dedicação para mim e mesmo longe fisicamente se faz presente em cada momento.

Ao responsável por lindas e maravilhosas lembranças e ainda vivas, meu **Avô** (**Cícero – In Memoriam**), que hoje está lá no céu, vibrando por essa conquista, tocando seu sereno violão como fazia de costume. Ao meu **Tio** (**Josiman— In Memoriam**) que fora tão apoiador desse sonho e ao que sempre estará presente pela memória do seu riso doce e humor contagiante.

Ao meu admirado **Orientador**, amigo, irmão mais velho, pai em certos momentos, **Paulo Goberlânio**, que aposta em mim desde o segundo semestre da faculdade e acreditou em mim em momentos que eu não achava que seria capaz e tem permanecido acreditando até hoje. Ele é um dos meus maiores espelhos como ser humano e profissional, e se um dia eu chegar a ser metade do que ele é, já fico imensamente feliz.

Ao meu mais presente se não o maior apoiador **José Vitor**, que não somente é meu namorado, mas melhor amigo e impulsionador dessa conquista. Minha gratidão eterna por estar segurando a minha mão em todos os momentos, principalmente os difíceis, sem ele não sei como teria passado por tudo nesses últimos anos.

A minha companheira de pós graduação e de ansiedade **Imaculada**, nos tornamos tão próximas aos longos desses dois anos e criamos uma conexão imediata, que se Deus quiser se permeará por muitos anos. Quanta gratidão a ela que também foi um dos meus maiores apoios e exemplos. E a **Milena Freitas**, companheira de pesquisa de longa data, desde época da faculdade até os dias de hoje, uma pessoa de coração enorme e que foi ombro para tantos momentos. Muito obrigada meninas!

Aos professores do **Laboratório de Patologia Bucodental**, professora **Ana Paula** a qual eu já admirava antes de conhecer e passei a admirá-la ainda mais com o passar do tempo por sua garra, força, inteligência e força de vontade, assim como aos professores **Fabrcio Bitu**, **Mário Rogério** e **Karuza Alvez**, exemplo profissionais dedicados e

comprometidos em nos tornar pessoas competentes, éticas e responsáveis com nosso trabalho.

Aos integrantes do **Laboratório de Patologia Bucodental, alunos e pós-graduandos**, por todos aprendizado, compromisso e experiências compartilhadas, é uma honra e um privilégio aprender com vocês e dizer que faço parte dessa equipe. Em especial aos amigos que tive o prazer de conhecer e conviver **Dayrine de Paula, Elisa Lima Verde, Iury Ximenes, Alceu Machado, Pedro Henrique Isaias, Cassia Nobrega** e **Manuela Moreira**. E as amigas, que me acompanham desde a graduação, e hoje contribuem, para o meu crescimento **Marcela Borges, Stephanie Vasconcelos, Larissa Ximenes** e **Caroline Nágila**.

Ao **Hospital Haroldo Juaçaba/ Instituto do Câncer do Ceará**, e as todas as pessoas do **Laboratório de Biologia Molecular** por me acolherem da maneira mais linda possível proporcionando com que essa pesquisa fosse idealizada e realizada. Foi um grande prazer aprender e crescer com cada profissional que faz essa equipe tão rica e especial. Em especial a **Dra. Isabele Joyce**, por toda sua doçura e humildade, a **Dra. Fernanda Oliveira**, por todos nossos momentos de chá e conversas que traziam paz a alma, e a **Dra. Maria Júlia** por toda paciência e serenidade para em ensinar metodologias tão complexas de maneira tão leve. Mulheres extraordinárias, humildes e inteligente, quanta gratidão por ter estado com vocês.

Ao **Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFC- PPGO (UFC)** e à **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pela concessão da bolsa de estudos.

Minha gratidão a cada um de vocês!

RESUMO

Introdução: Efeitos adversos graves como a mucosite oral (MO) podem levar a interrupção do tratamento quimioterápico (QT), redução de doses e de sua eficácia.

Objetivo: Analisar fatores de risco para MO. **Materiais e métodos:** Um estudo observacional guiado pela STROBE foi realizado com 19.000 avaliações de MO de pacientes submetidos a QT para tumores sólidos no Instituto do Câncer do Ceará. Dados clínicos e protocolos terapêuticos foram resgatados para associações estatísticas. Além disso, uma revisão sistemática registrada na PROSPERO (CRD42021295322) foi conduzida com estratégias de busca em sete bases de dados científicas e três bases da literatura cinzenta com estratégia PICOS “pacientes em uso de QT antineoplásica (P); uso de protocolos de higiene bucal e/ou dental (I); comparado ao não uso/uso de placebos de protocolos de higiene bucal e/ou dental (C); reduz a incidência e/ou gravidade da MO (O); ensaios clínicos controlados (S)”. Foram utilizadas ferramentas de risco de viés Rob-2 and ROBINS-I, realizada metanálise de efeitos randômicos e análise de qualidade da evidência (GRADE-pro). **Resultados:** No estudo observacional a prevalência de MO foi de 6,3% (n = 1.195) e a duração da quimioterapia (p<0.001), sexo feminino (p=0.001), intenção adjuvante (p=0.008) e o uso de carboplatina (p=0.001), cisplatina (p=0.029), docetaxel (p<0.001) e bevacizumabe (p=0.026) aumentaram o risco de MO. Em tumores de cabeça e pescoço, a duração da quimioterapia (p=0.018), IMC>30 (p=0.008), histórico de radioterapia (p=0.037) e uso de carboplatina (p=0.046) e ciclofosfamida (p=0.010) aumentaram essa prevalência. Na revisão sistemática de 3.367 artigos avaliados, 25 ensaios clínicos randomizados (ECR) e 14 ensaios clínicos não randomizados (ECNR) foram incluídos envolvendo 2,109 e 754 pacientes, respectivamente. O risco de viés foi baixo/moderado nos ECR e moderado/sério nos ECNR. Higiene oral baseada em colutórios (p<0.001) reduziu a severidade (d de Cohen = -1.87 [-2.49 a -1.24]) e a incidência (RR=0.38, [0.24 a 0.59]) da MO e outros protocolos de higiene oral reduziram também a severidade (d de Cohen's = -0.81 [-1.03 to -0.59]) e incidência (RR=0.64 [0.53-0.70]) de MO. GRADE-pro mostrou níveis de evidência moderados. **Conclusão:** Quimioterapia com drogas citotóxicas e radioterapia de cabeça e pescoço aumentam o risco de MO e protocolos de higiene oral reduzem significativamente essa incidência.

Descritores (DeCS): Estomatites; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamento; Antineoplásicos

ABSTRACT

Introduction: Serious adverse effects such as oral mucositis (OM) can lead to interruption of chemotherapy treatment (CT), reduction of doses and its effectiveness. **Objective:** To analyze risk factors for OM. **Materials and methods:** An observational study guided by STROBE was performed with 19,000 OM assessments of patients undergoing chemotherapy for solid tumors at the Instituto do Câncer do Ceará. Clinical data and therapeutic protocols were retrieved for statistical associations. In addition, a systematic review registered in PROSPERO (CRD42021295322) was conducted with search strategies in seven scientific databases and three gray literature bases with the PICOS strategy “patients using antineoplastic chemotherapy (P); use of oral and/or dental hygiene protocols (I); compared to non-use/use of oral and/or dental hygiene protocol placebos (C); reduces the incidence and/or severity of OM (O); controlled clinical trials (S)”. Rob-2 and ROBINS-I risk of bias tools were used, meta-analysis of random effects and quality of evidence analysis (GRADE-pro) were performed. **Results:** In the observational study, the prevalence of MO was 6.3% (n = 1,195) and the duration of chemotherapy (p<0.001), female sex (p=0.001), adjuvant intent (p=0.008) and the use of carboplatin (p=0.001), cisplatin (p=0.029), docetaxel (p<0.001) and bevacizumab (p=0.026) increased the risk of OM. In head and neck tumors, duration of chemotherapy (p=0.018), BMI>30 (p=0.008), history of radiotherapy (p=0.037) and use of carboplatin (p=0.046) and cyclophosphamide (p=0.010) increased this prevalence. In the systematic review of 3,367 articles evaluated, 25 randomized controlled trials (RCTs) and 14 non-randomized clinical trials (NRS) were included involving 2,109 and 754 patients, respectively. The risk of bias was low/moderate in RCTs and moderate/severe in RCTs. Mouthwash-based oral hygiene (p<0.001) reduced the severity (Cohen's d = -1.87 [-2.49 to -1.24]) and incidence (RR=0.38, [0.24 to 0.59]) of OM and other oral hygiene protocols reduced also the severity (Cohen's d = -0.81 [-1.03 to -0.59]) and incidence (RR=0.64 [0.53-0.70]) of MO. GRADE-pro showed moderate levels of evidence. **Conclusion:** Chemotherapy with cytotoxic drugs and head and neck radiotherapy increase the risk of OM and oral hygiene protocols significantly reduce this incidence.

Keywords(DeCS): Stomatitis; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Antineoplastic Agents

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1a –	Atividade dos agentes quimioterápicos antineoplásicos, dependendo da fase do ciclo celular	17
Figura 2a –	Modelo de cinco estágios da patobiologia da mucosite.....	21
Figura 1b –	Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram apenas buscas em bancos de dados e registros.....	70
Figura 2b –	Gráfico de risco de viés: revise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os RTC incluídos na revisão sistemática.....	71
Figura 3b –	Resumo do risco de viés: revise os julgamentos dos autores sobre cada viés de item de risco para cada estudo ECR incluído na revisão sistemática.....	79
Figura 4b –	Gráfico de risco de viés: revise os julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os n-RTC incluídos na revisão sistemática.....	72
Figura 5b –	Resumo do risco de viés: revise os julgamentos dos autores sobre cada viés de item de risco para cada estudo n-ECR incluído na revisão sistemática.....	72
Figura 6b –	Forest plot para metanálise da incidência de MO em ECR incluído.....	73
Figura 7b –	Forest plot para metanálise da gravidade da OM no ECR incluído.....	74
Figura 8b –	Forest plot para metanálise da incidência de OM inn- ECR incluído.....	75
Figura 9b –	Forest plot para metanálise de gravidade de OM em n-ECR incluído.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1a -	Influência do perfil clínico e número de ciclos de quimioterapia na prevalência de mucosite em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores sólidos.....	44
Tabela 2a-	Análise multivariada dos fatores de risco para mucosite oral em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores sólidos.....	45
Tabela 3a -	Influência do perfil clínico e do número de ciclos de quimioterapia na prevalência de mucosite oral em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores de cabeça e pescoço.....	47
Tabela 4a -	Análise multivariada de fatores de risco para mucosite oral em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores de cabeça e pescoço.....	50
Tabela 1b –	Desenho do estudo de ensaios clínicos randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO.....	77
Tabela 2b –	Caracterização do tratamento e desfechos clínicos de ensaios clínicos randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO.....	84
Tabela 3b –	Desenho do estudo de ensaios clínicos não randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO.....	87
Tabela 4b –	Caracterização do tratamento e resultados clínicos de ensaios clínicos não randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO.....	90
Tabela 5b –	Análise GRADE-pro de algumas evidências de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e não randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

NTS – Neoplasias de Tumores sólidos

RT - Radioterapia

QT - Quimioterapia

TEA- Terapia endócrina adjuvante

TB – Terapia Biológica

EA – Efeitos adversos

MXT – Metotrexato

Cis-DDP – Cisplatina

AM – Anticorpos monoclonais

EGFR – Receptor de fator de crescimento epidémico

MO – Mucosite oral

NF-kB – Fator nuclear kappa B

MASC/ISOO - Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology

MO- Mucosite Oral

PBMT-Terapia de fotobiomodulação

PCPO- Programa de Cuidados Bucais Preventivos

PRISMA-Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyzes

PROSPERO- Prospective Register of Systematic Reviews

ROBINS-I- Chochrane Risk Of Bias In Non Randomized Studies of Interventions

SMD- desvios padrão

OMS - Organização Mundial da Saude

ECR (Ensaio clínicos randomizados)

n- ECR (Ensaio clínicos nao-randomizados)

Rob - Risco de viés

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL.....	14
1.1 Neoplasia de Tumores Sólidos: Epidemiologia	14
1.2 Estadiamento e Fenotipagem	14
1.3 Agente Quimioterápicos	17
1.4 Anticorpos Monoclonais (AM) e Imunobiológicos	19
1.5 Mucosite Oral	20
2. JUSTIFICATIVA.....	24
3. HIPÓTESES.....	25
3.1 Hipótese Nula	25
3.2 Hipótese Alternativa	25
4. OBJETIVOS.....	26
4.1 Objetivo Geral	26
4.2 Objetivos Específicos	26
5. CAPÍTULO.....	27
6.TABELAS.....	44
5.2 Capítulo 2	51
7.TABELAS	77
8.CONCLUSÃO GERAL	94
10.REFERÊNCIAS.....	95
ANEXO I – Parecer do Comitê de Ética	101
ANEXO II – Artigo Publicado no periódico <i>Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal</i>	105

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 Neoplasia de Tumores Sólidos: Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é um dos maiores responsáveis pelas altas taxas de mortalidade em âmbito mundial, com taxa de incidência de 18,09 milhões só no ano de 2020, sendo os tipos mais incidentes os tumores de mama (12,5%), pulmão (1,2%), colorretal (10,7%), próstata (7,8%), estômago (6%) e fígado (5%). Com relação à taxa de mortalidade apenas para o ano de 2020 foi de 9.894.402 dos quais pulmão (18,2%), colorretal (9,5%), fígado (8,4%), estômago (7,8%) e mama (6,9%) apresentam maior taxa de mortalidade (GLOBOCAN, 2020).

No Brasil o número de novos casos de câncer no ano de 2020 foi de 592.212 casos, dentre os quais os tipos mais prevalentes são próstata, mama, colorretal e pulmão. As taxas de mortalidades alcançaram números de 259.949 casos e os tumores com as maiores taxas foram mama, próstata, pulmão e colorretal (GLOBOCAN, 2020).

O crescente número de casos diagnosticados de neoplasias malignas envolve a busca por fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Uma vez que estes fatores de risco podem ser multifatoriais, isto é, fatores extrínsecos, como alimentação que pode estar associada direta ou indiretamente (GROSSO, et al., 2017), hábitos de tabagismo, etilismo, atividades físicas (WU et al., 2018) e intrínsecos, como mutações espontâneas que surgem resultantes de erros aleatórios no código genético dos indivíduos (WU et al., 2018).

1.2 Estadiamento e Fenotipagem

O termo Estadiamento foi criado com o intuito de descrever a classificação de acordo com a extensão anatômica de lesões neoplásicas em pacientes recém-diagnosticados com a doença, tendo como base as características celulares inerentes em que avalia-se o grau de disseminação da lesão. O estadiamento refere-se não somente à taxa de crescimento e à extensão do tumor, mas ao tipo e a sua relação com o paciente (INCA, 2020).

Atualmente existem dois tipos de estadiamento: o clínico e o patológico. O estadiamento clínico se relaciona aos exames clínico-físicos e complementares que compete a extensão da doença, já o estadiamento patológico refere-se aos exames anatomopatológicos que podem condizer ou não com o estadiamento clínico (BARROS et al., 2017; COUGHLIN et al., 2019).

Para a maioria das neoplasias malignas, as classificações de tumores levam em conta três critérios principais: o tamanho do tumor (T), o envolvimento de nódulos linfáticos (N) e a presença ou ausência de metástase (M), (classificação TNM), assim como o estadiamento do tumor que pode ser I, II, III ou IV, onde I é o estágio inicial e IV é o estágio mais avançado (INCA, 2020).

Outras classificações tumorais utilizadas são os marcadores biomoleculares que auxiliam não somente nos prognósticos das lesões como também no delineamento de linhas de tratamento através da identificação de marcadores tumorais que, a depender da sua expressão e da sua concentração, ainda podem ser encontrados em tecido tumoral e fluidos, como o sangue (CHEANG et al., 2017; COUGHLIN et al., 2019). Além disso, essas classificações moleculares ainda predizem resposta terapêutica e terapias específicas de inúmeros tumores (MALONE et al., 2020).

1.2 Linhas de Tratamento

As principais modalidades terapêuticas antineoplásicas para tumores sólidos são a cirurgia, a quimioterapia, a radioterapia, a terapia biológica e a hormonioterapia, que podem agir de maneira isolada ou em combinação de duas ou mais modalidades terapêuticas (AMORIM et al., 2013).

A abordagem cirúrgica em sítios malignos já vem sendo realizada desde o século XIX quando era mais comumente realizada a remoção completa da massa tumoral que causava grandes deformidades nos pacientes, baixa qualidade de vida e elevada mortalidade. No século XX, os avanços tecnológicos da cirurgia oncológica reduziram a extensão das cirurgias, e a implementação de terapias adjuvantes reduziu o uso da cirurgia radical (FISHER et al., 2008).

A radioterapia (RT) é uma das modalidades terapêuticas mais utilizadas no tratamento de neoplasias malignas, sendo aplicada em mais de 50% de todos os pacientes com câncer (DELANEY et al., 2005). Esta modalidade é realizada através de feixes de radiação, utilizando fótons de alta energia que se depositam no tecido de maneira fracionada, explorando as diferentes capacidades de reparo do tumor e dos tecidos adjacentes. Embora a RT fracionada seja a mais utilizada, estudos têm avaliado o uso de outros tipos de RT, como o fracionamento modificado, RT aplicada (braquiterapia ou RT interna usada principalmente em cânceres ginecológicos) e RT de partículas (como as de prótons de carbono) (ALLEN et al., 2017; SCHAUB et al., 2020).

A quimioterapia (QT) se baseia no tratamento através do uso sistêmico de fármacos antineoplásicos de forma isolada ou combinada, sendo administrados por via oral ou via endovenosa com o intuito de inibir o crescimento tumoral e de células com alta capacidade proliferativa (NUNES et al., 2004; BONASSA et al., 2015; WERNER et al., 2017). A QT pode ser realizada antes da ressecção cirúrgica (QT neoadjuvante), após ressecção cirúrgica (QT adjuvante) ou como tratamento paliativo (QT paliativa) (KUBA et al., 2018; AL-MALKY et al., 2020).

A hormonioterapia, também conhecida como terapia endócrina adjuvante (TEA), é um tratamento realizado através do uso de fármacos semelhantes ou inibidores de hormônios com o intuito de impedir o crescimento neoplásico de tumores hormônio-dependentes (BARCHIESI et al., 2020). Esse procedimento é mais utilizado nas neoplasias de mama e próstata, porque muitos desses tumores apresentam positividade para receptores hormonais e respondem bem a este tipo de tratamento (DAMBER, 2005).

A terapia biológica (TB), por sua vez, é a modalidade terapêutica mais recentemente implementada no tratamento antineoplásico. Baseada no bloqueio de inibição de fatores de transcrição que especificamente estão superexpressos em alguns tumores (ZHANG et al., 2018) as terapias biológicas também são realizadas pelo silenciamento de genes associados a tumorigênese, metástase, apoptose celular, mitose e algumas vias de sinalização de células cancerosas (WANG *et al.*, 2016). Ainda existem terapias gênicas, como a de suicídio que é a mais comumente realizada em tumores sólidos, que, após a administração dos pró-fármacos inativos serem administrados, estes podem ser convertidos em metabolitos citotóxicos, levando à apoptose das células hospedeiras (SUN et al., 2019), e terapias que estimulam o microambiente tumoral a atacar as células malignas (JIANG et al., 2019). Atualmente existem diversos esquemas

de combinação de quimioterápicos em que a escolha do melhor protocolo depende do tipo do tumor, do estadiamento do mesmo, assim como a experiência do profissional médico e centro de tratamento (ONGNOK et al.,2020). Este modelo de tratamento é realizado através de ciclos que podem durar vários dias quando administrado por via endovenosa (COSTA et al., 2016). Este tipo de modalidade terapêutica gera grande toxicidade aos tecidos adjacentes à lesão com alta capacidade celular de alto desempenho mitótico e com curto ciclo celular, resultando em alguns efeitos adversos (EA), (EISENBRAN et al., 2016).

Os EA surgem em decorrência da característica de não especificidades dos agentes antineoplásicos das células cancerígenas (BONASSA et al., 2015; ONGNOK et al., 2020), resultando na agressão das células com alta capacidade proliferativa, como as células de tecidos germinativo, de tecido hematopoiético, e das células de revestimento, como as da cavidade oral e do aparelho gastrointestinal (COSTA et al., 2016; LÓPEZ et al., 2018). O surgimento dos EA depende do tipo de protocolo quimioterápico utilizado (BONASSA et al.,2015).

1.3 Agente Quimioterápicos

Devido à grande variedade de fármacos antineoplásicos, estes foram classificados segundo a interferência no mecanismo de ação (CALABRESI & CHABNER, 1995)

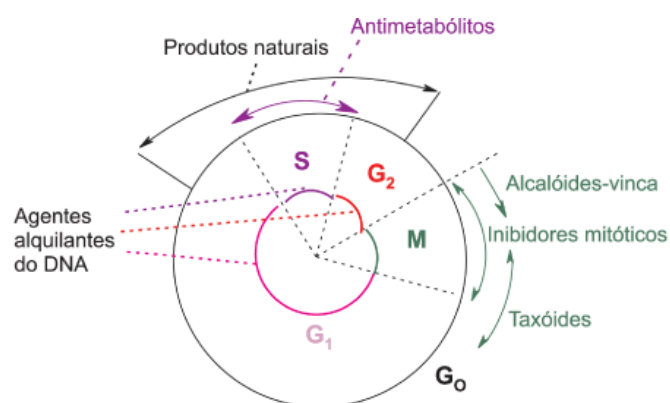


Figura 1a: Atividade dos agentes quimioterápicos antineoplásicos, dependendo da fase do ciclo celular. FONTE: (ALMEIDA et al 2005)

Alguns quimioterápicos agem por meio de ação metabólica bloqueadora da síntese de DNA (ALMEIDA et al., 2005). Os produtos naturais específicos são um tipo de agente amplamente utilizados na terapia clínica antineoplásica, e que originalmente não são compostos sintéticos, dentre eles cita-se: os alcalóides de vinca (Vimblastina e Vincristina) que tem ação pela inibição do fuso mitótico, e os Taxóis (Paclitaxel e Docetaxel) que também agem pela inibição do fuso mitótico (OLIVEIRA & ALVES, 2002).

Os agentes antimetabólicos atuam principalmente bloqueando de forma bioquímica a síntese de DNA na fase S do ciclo celular, dentre eles pode-se citar o análogo do ácido fólico, o Metotrexato (MXT), os antagonistas das pirimidinas, como a Fluororacil (5-Fluorouracil; 5-FU) e a Fluxuridina (5-Fluxuridina; FUDR) ((ALMEIDA et al., 2005).

Outros agentes quimioterápicos são os antineoplásicos ciclo-celular não específicos que interagem com DNA por formação de ligações cruzadas (“cross-link”) com as fitas ou os filamentos de DNA 10. Estas ligações produzem um maior dano ao DNA, sendo que as ligações cruzadas interfilamentares são as mais citotóxicas, pois exigem um mecanismo de reparação mais complexo, podendo até inibir o processo (HAHN & WEINBERG, 2002). Os agentes quimioterápicos que provocam as ligações cruzada interfilamentares, como os agentes alquilantes que reagem com importantes componentes moleculares do DNA (como os grupos de fosfato, enxofre e as bases nitrogenadas), podendo acarretar lesões no DNA de todos os grupos celulares, tendem a ter um efeito mais citotóxico (GADISA et al., 2020).

Dentre os agentes alquilantes, podemos citar as mostardas nitrogenadas, como a ciclofosfamida, que age de forma reguladora de microtúbulo e interfere na função do DNA, pois são capazes de formar ligações interfilamentares com o DNA, havendo, assim, a necessidade de metabolização por enzimas microssomais hepáticas (fosfamidasas) para que os metabolitos resultantes realizem o efeito de alquilante celular. Ainda podem ser citadas a Isoformamida, Mecloretamina e a Clorambucil. (ALMEIDA et al., 2005).

Outros agentes alquilantes bastante utilizados são os complexos de coordenação da platina, como a Cisplatina (cis-DDP) que é um importante agente tumoral usada principalmente no tratamento de carcinomas escamosos, como os de cabeça e

pescoço, esôfago, endométrio, tireoide, estômago, pulmão dentre outros (6-9) (HAHN & WEINBERG, 2002). Outros fármacos dos complexos de coordenação da platina é a carboplatina que é um análogo da cisplatina, porém de maior excreção e menos toxicidade gastrointestinal. Ambos os fármacos têm mecanismo de ação que alquilam o DNA e suas propriedades citotóxicas estão relacionadas a sua habilidade de formação de ligações cruzadas interfilamentares e intrafilamentares (HAHN & WEINBERG, 2002).

1.4 Anticorpos Monoclonais (AM) e Imunobiológicos

Outros tipos de terapia são as realizadas por meio de anticorpos monoclonais (AM) que têm o intuito de destruir as células tumorais. Inicialmente os AM provocavam reações diversas nos organismos dos pacientes, como reações alérgicas, diarreia, náuseas, problemas cardíacos e de pele, por serem produzidas em células heterólogas (camundongos). Porém, técnicas de engenharia molecular proporcionaram a fusão de genes humanos aos genes dos camundongos, formando assim AM quiméricos, reduzindo sua alergenicidade. Apesar disso, as toxinas e as drogas ligadas ao anticorpo ainda podem ter efeitos sistêmicos adversos (WALDMANN, 2018).

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal anti-fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), utilizado no tratamento de tumores metastáticos de colo, mama e pulmão, bloqueando a angiogênese e o suprimento vascular dos tumores. Um agente semelhante utilizado comumente é o cetuximabe que bloqueia a ação do Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR), uma ferramenta terapêutica muito útil no tratamento de tumores epiteliais. Em combinação ou não com protocolos quimioterápicos, o bevacizumabe mostra boa resposta antitumoral em neoplasias de cólon, reto e cabeça e pescoço (ADMS & WEINER, 2005).

Outras imunoterapias estimulam o microambiente tumoral a atacar as células malignas, como a via PD1/PDL-1, onde a proteína de morte celular programada (PD1) atua como um ponto de verificação das células T e, quando ligada ao seu ligante (PDL-1), ativa as vias de sinalização e inativam as células T. Alguns tumores têm a capacidade de expressar esse ligante, dessa forma, evidências indicam que a inibição do PD1/PDL-1 através de medicamentos podem promover uma resposta imune eficaz contra células malignas (HAN et al., 2020; GHOSH, LUOG & SUN, 2021).

1.5 Mucosite Oral

A mucosite oral (MO) é uma condição inflamatória dolorosa, geralmente de cunho ulcerativo, sendo um efeito adverso comum ao tratamento antineoplásico. esse quadro afeta grande parte dos pacientes que fazem radioterapia na região da cabeça e do pescoço (ELTING et al., 2007), assim como pacientes que realizam tratamento quimioterápicos, sendo bem descrito em regimes de condicionamento para transplante de células-tronco hematopoiéticas (FLICKO et al., 2003). Clinicamente a MO se apresenta como lesões ulcerativa eritematosas e sua gravidade pode apresentar, de acordo com a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), grau 1 (sintomas assintomáticos ou leve sem necessidade de intervenção), grau 2 (dor ou úlcera moderada que não interfere na ingestão oral), grau 3 (dor forte com interferência de ingesta oral) e grau 4 (consequência de risco de vida, indicação de intervenção urgente) (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0).

A patogênese da mucosite induzida pelas terapias antineoplásicas tem sido objeto de estudo nos últimos anos, entretanto, o modelo atual de patogênese desta condição é composta por estágios que se sobrepõem e estão inter-relacionados e não compartimentalizados (LALLA et al., 2019).

As três primeiras são as de iniciação ao dano, dano primário e amplificação do sinal e interligam-se entre si, pois caracterizam-se por lesões físicas diretas ao DNA. Essas lesões resultam na quebra das fitas sequencialmente, causando morte chamada clonogênica, que ocorre quando a célula irradiada se divide e transmite os sinais dessa agressão para células "filhas" que, por sua vez, ficam incapazes de realizar mitoses (Fases de dano primário e amplificação) (SONIS, 2014). Esse tipo de dano ocorre especialmente nas células basais, pois são as que apresentam maior capacidade de reprodução. Concomitantemente, a QT e a RT desencadeiam uma série de eventos biológicos nas células endoteliais, fibroblastos e macrófagos bem como no tecido subepitelial em resposta ao estresse oxidativo e a liberação de espécies reativas de oxigênio decorrente da ativação da resposta imune que produzem citocinas, como fator nuclear kappa B (NF-Kb) e interleucina 6, causando lesão tecidual. A fase de ulceração ocorre cerca de dez dias depois (Fase de ulceração) e

posteriormente ocorrendo o reparo completo (Fase de cicatrização) (RUSSI, et al., 2014), (SONIS, 2010).

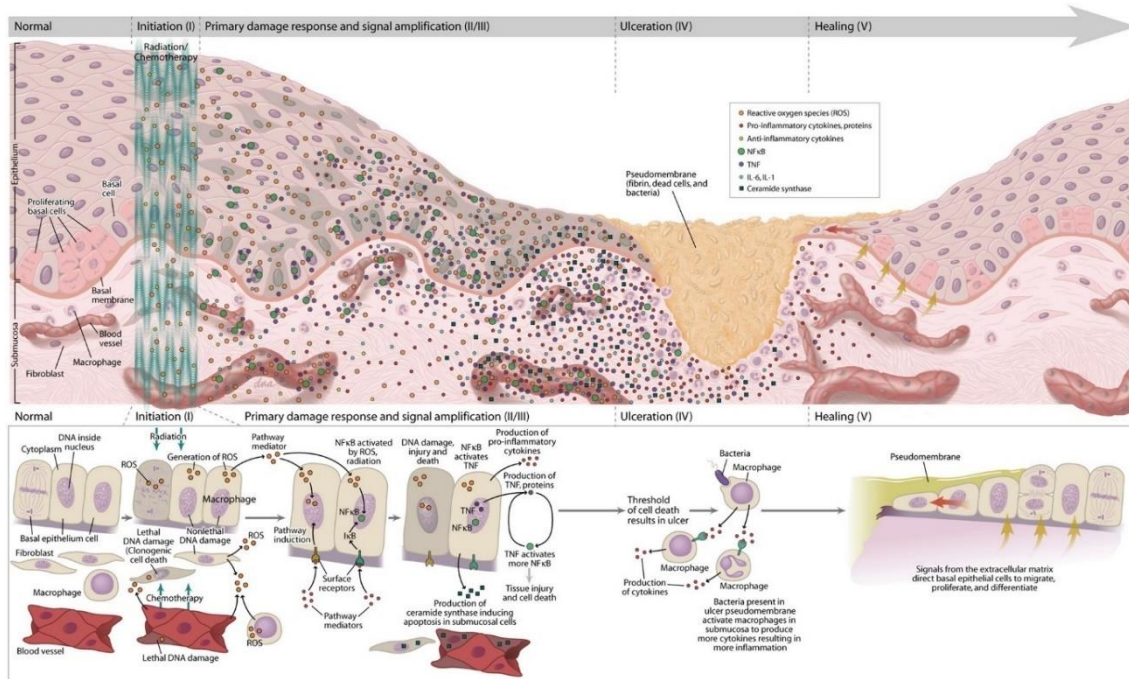


Figura 2a: Modelo de cinco estágios da patobiologia da mucosite

FONTE: LALLA et al, 2019

Na fase de dano primário, as vias de transdução estimulam a ativação de fatores de transcrição, como p53, p38 e o fator nuclear kappa B (NF-κB) visto que a sua ativação está associada à apoptose de células normais e pode ser induzida por QT e RT. Com a ativação desse fator de transcrição, há produção de espécies reativas de oxigênio e a modulação de citocinas e moléculas de adesão celular, o que eleva o estresse inflamatório nas mucosas (SONIS, 2020). Além disso, a RT e a QT podem afetar outras vias que implicam na apoptose de células-tronco epiteliais basais, como a via do receptor toll-like e vias de quinase (LALLA et al., 2019).

Os danos aos tecidos causados pelas terapias antineoplásicas têm alterações clinicamente detectadas de forma tardia. Embora haja mudanças na expressão gênica associada a vias de apoptose e inflamação segundos após a administração da QT ou da RT, há um intervalo entre o dano da terapia e a manifestação clínica (LALLA et al., 2019).

Alguns estudos microbiológicos também demonstram participação de bactérias residentes na mucosa que podem aumentar drasticamente e induzir aumento de microrganismos secundários. Essa microbiota mais intensa pode contribuir para

longevidade e gravidade das lesões de MO, estimulando mais células inflamatórias residentes e citocinas pró-inflamatórias (WU et al., 2012).

Os pacientes que apresentam este efeito adverso são acometidos por uma sintomatologia dolorosa que afeta negativamente não só a higiene oral como também a ingestão alimentar e conseqüentemente a qualidade de vida. Quando a MO atinge os estágios mais severos, os pacientes ficam muitas vezes a depender de analgésicos sistêmicos, incluindo os opióides indicados pelas diretrizes da Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Contudo, é importante salientar que os opióides tradicionais costumam ser menos eficazes para o controle da dor da MO (SAUBDERS et al., 2013).

Um dos principais fatores ligados à MO é a ingestão nutricional, afetada pela dor causada pela MO. Em um estudo de Cheng e colaboradores realizado com oitenta pacientes em tratamento antineoplásico no qual todos apresentaram MO grau ≥ 2 , 57% relataram perda de peso e 40% relataram disfagia, o que também pode levar os pacientes a interrupção do tratamento (CHENG et al., 2007).

Em relação à higiene oral, já é visto na literatura que a boa manutenção da higiene oral pode ajudar tanto na redução como na gravidade da MO. CHENG e colaboradores, em um estudo comparativo prospectivo, descreveram que crianças sob tratamento antineoplásico tiveram uma redução de 38% na incidência de MO assim como a gravidade e a dor relacionadas foram significativamente reduzidas no grupo que utilizou um protocolo de higiene oral (CHENG et al., 2001).

Várias estratégias e pesquisas têm sido desenvolvidas como abordagens terapêuticas para MO a partir de diretrizes publicadas na Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (LALLA et al., 2012) que têm o intuito de sugerir e recomendar as abordagens clínicas aplicáveis para o tratamento desta entidade, como algumas que já foram citadas anteriormente.

A crioterapia tem sido uma abordagem clínica para reduzir a gravidade de MO, em que são utilizados pedaços de gelo na boca do paciente durante a administração da QT com o intuito de causar a vasoconstrição local. Sua utilização é mais referida em protocolos que usem 5-FU e em altas doses de melfalano (PETERSON et al., 2013).

A laserterapia de baixa intensidade ou Terapia de Fotobiomodulação tem o intuito de promover alterações fotoquímicas em tecido com a perda de estrutura devido ao tratamento de QT e/ou RT (FREITAS et al., 2015). Mostra-se uma terapia promissora na MO uma vez que aquela promove efeitos anti-inflamatórios e bioestimuladores para reparo tecidual, podendo aumentar a síntese de colágeno e proliferação celular localmente (BENSADOUN et al., 2020). Os protocolos de fotobiomodulação com laser vermelhos e infravermelhos reduzem a gravidade da lesão e promovem o aumento do metabolismo celular com habilidade de prevenção a outros efeitos adversos como disgeusia, xerostomia, osteonecroses e infecções oportunistas (DE OLIVEIRA et al., 2015; MOBADDER et al., 2019; BJORDAL et al., 2011).

Além do desconforto para os pacientes, e muitas vezes o atraso no tratamento devido à interrupção do mesmo em casos graves de MO, fazem-se necessárias terapias de reposição de fluidos, dietas líquidas e nutrição parenteral. Além disso, frequentemente se faz necessário antibioticoterapia e/ou hospitalizações, resultando em eventos economicamente significativos. Em uma pesquisa realizada por Elting e colaboradores em um hospital do Texas, EUA, foi constatado que um ciclo de QT teria custo médio de U\$3.500, o valor aumentou para U\$40.000 por paciente que apresentasse ulcerações orais (ELTING et al., 2003).

Alguns fatores de risco para MO já foram descritos na literatura como idade, sexo, tempo de diagnóstico, histórico de tratamentos anteriores e alguns medicamentos específicos (NAGATANI et al., 2017). Porém, a compreensão atual dos fatores de risco ainda é limitada e conflitante na literatura (LALLA et al., 2019).

2. JUSTIFICATIVA

A crescente eficácia dos Protocolos quimioterápicos juntamente com os outros protocolos antineoplásicos vem aumentando sua indicação para tratamento de tumores sólidos. A quimioterapia para tumores sólidos é, em geral, resultado da combinação de uma ou mais drogas antineoplásicas com intuito da diminuição da taxa de replicação de células tumorais. Sua eficácia depende tanto das combinações farmacológicas como das dosagens das mesmas, em contrapartida, as células sadias dos tecidos peritumorais sofrem danos desta terapia, culminando, assim, na incidência de vários efeitos adversos.

A mucosite oral é um dos mais graves efeitos adversos dessas modalidades terapêuticas, podendo variar do grau 1 (sintomatologia leve) ao grau 4 (sintomatologia grave com risco de vida). Geralmente a mucosite oral é transitória e os tecidos com alta capacidade de replicação celular são os mais atingidos, como por exemplo a cavidade oral. Aproximadamente 80% dos pacientes que fazem tratamento quimioterápico para doenças mieloproliferativas e transplantes de medula óssea compõem um grupo de risco já bem claro na literatura. Todavia, a incidência é muito variável na literatura quanto aos tumores sólidos em tratamento sistêmico.

A mucosite oral pode interferir diretamente na qualidade de vida do paciente, uma vez que os pacientes que apresentam esta condição sofrem de uma má nutrição e uma baixa qualidade de vida devido à sintomatologia dolorosa decorrente dessas lesões. Portanto, torna-se indispensável o reconhecimento de fatores de riscos com o intuito de que haja o encaminhamento de condutas terapêuticas direcionadas e individualizadas com o objetivo de aumentar a qualidade de vida e diminuir o tempo de hospitalização do paciente.

3. HIPÓTESES

3.1 Hipótese Nula

Não há fatores de risco/preditivos para mucosite oral em pacientes realizando QT.

3.2 Hipótese Alternativa

Há fatores de risco/preditivos significativos para mucosite oral em pacientes realizando QT.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência e os fatores de riscos associados à mucosite oral em pacientes que realizam quimioterapia.

4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a incidência de mucosite oral durante a quimioterapia para tumores sólidos, assim como investigar seus fatores de risco.
- Realizar uma revisão sistemática com metanálise para responder a seguinte questão de pesquisa: Os protocolos de higiene bucal e dental reduzem a incidência e a gravidade da mucosite oral durante o tratamento antineoplásico?

5. CAPÍTULO

Esta dissertação está baseada no Artigo 46, do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, que regulamenta o formato alternativo para trabalhos de conclusão de mestrado e doutorado (dissertações e teses) e permite a inserção de artigos científicos de autoria do candidato.

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Haroldo Juaçaba (Instituto do Câncer do Ceará), protocolado com número 4.062.135 (ANEXO I). Foram respeitados todos os aspectos éticos expressos na Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde /Ministério da Saúde, que traz as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de pesquisas com seres humanos conforme a norma do CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa).

Desta forma, a presente dissertação é composta por um artigo científico redigido de acordo com a revista científica escolhida e uma revisão sistemática redigida de acordo com a revista científica escolhida

5.1 Capítulo 1

“Fatores de risco para mucosite oral durante o tratamento de quimioterapia para tumores sólidos: um estudo retrospectivo guiado por STROBE.” (*Risk factors for oral mucositis during chemotherapy treatment for solid tumors: a retrospective STROBE-guided study*).

Este artigo seguiu as normas de publicação do periódico *Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Oral in Cancer* (ISSN: 1698-6946)

Risk factors for oral mucositis during chemotherapy treatment for solid tumors: a retrospective STROBE-guided study

Joyce Ohana de Lima Martins^{1*}, Marcela Maria Fontes Borges¹, Cássia Emanuella Nóbrega Malta¹, Anna Clara Aragão Matos Carlos², André Alves Crispim¹, Jose Fernando Bastos de Moura³, Isabelle Joyce Silva Fernandes-Lima³, Paulo Goberlânio de Barros Silva^{1,2,3}

¹Dentistry Graduate Program, Federal University of Ceará

²Graduate Program in Dental Sciences, Unichristus

³Post-Graduate Program in Oncology, Rodolfo Teófilo College/Ceará Cancer Institute

*Corresponding author: Cássia Emanuella Nóbrega Malta;

e-mail: cassiaemanuellan@gmail.com;

Address: Ceará Cancer Institute, Laboratory of Molecular Biology and Oncogenetics, Papi Júnior Street, 1222, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brazil, 60351-010.

Resumo

Objetivo: Este estudo analisou retrospectivamente os fatores de risco para mucosite oral (MO) transquimioterapia.

Materiais e Métodos: Antes de cada ciclo de quimioterapia, os pacientes foram avaliados rotineiramente quanto à presença/gravidade de MO com base na escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 para efeitos adversos e classificados da seguinte forma: grau 0 (ausência de mucosite), grau 1 (assintomático ou leve), grau 2 (presença de dor e ulceração moderada, sem interferência na ingestão de alimentos), grau 3 (dor intensa com interferência na ingestão de alimentos) e grau 4 (com risco de vida com a necessidade de intervenção urgente). As informações de dois anos de avaliações foram coletadas e os prontuários dos pacientes foram revisados para obter dados sobre ciclo de quimioterapia, sexo, idade, índice de massa corporal, área de superfície corporal, tumor primário, protocolo de quimioterapia e histórico de radioterapia de cabeça e pescoço. O teste X² e a regressão logística multinomial foram utilizados para análise estatística (SPSS 20,0, $p < 0,05$).

Resultados: Entre 19.000 avaliações totais de 3.529 pacientes durante $5,32 \pm 4,7$ ciclos de quimioterapia (TC), a prevalência de MO foi de 6,3% ($n=1.195$). Duração da quimioterapia ($p < 0,001$), sexo feminino ($p=0,001$), intenção adjuvante ($p=0,008$) e uso de carboplatina ($p=0,001$), cisplatina ($p=0,029$), docetaxel ($p < 0,001$) e bevacizumabe ($p=0,026$) aumentaram independentemente o risco de disgeusia. Nos tumores de cabeça e pescoço, o ano de 2018 ($p=0,017$), duração da quimioterapia ($p=0,018$), IMC >30 ($p=0,008$), radioterapia ($p=0,037$) e uso de carboplatina ($p=0,046$) e ciclofosfamida ($p=0,010$) aumentaram essa prevalência.

Conclusão: Ciclos de quimioterapia, sexo, citotoxicidade, bevacizumabe e radioterapia de cabeça e pescoço aumentam o risco de MO em tumores sólidos.

Introdução

A crescente eficácia dos protocolos de quimioterapia para o tratamento do câncer vem aumentando exponencialmente nos últimos anos, e o uso de combinações de fármacos antineoplásicos com cirurgia e/ou radioterapia no tratamento dos tumores sólidos elevou significativamente a expectativa de vida (1). A quimioterapia para tumores sólidos geralmente está associada à combinação de uma ou mais drogas antineoplásicas

que possuem diferentes vias para interferir na divisão de células malignas (2-4). A eficácia desses tratamentos intensifica-se com doses maiores e com diferentes combinações de quimioterápicos. No entanto, juntamente com o aumento do benefício clínico no controle do crescimento tumoral, essas combinações também elevam a incidência de vários efeitos adversos (5).

Os efeitos adversos da quimioterapia são sistêmicos e transitórios. Eles podem afetar órgãos e tecidos com alta capacidade de replicação celular e, dependendo da gravidade, podem exigir a interrupção do tratamento (6). O surgimento de lesões orais é comum no tratamento antineoplásico, pois os tecidos da cavidade oral apresentam uma alta capacidade metabólica, sendo altamente sensíveis aos danos citotóxicos do tratamento antineoplásico (7). Nesse contexto, a mucosite oral é o principal efeito adverso que demanda redução na dose do quimioterápico antineoplásico, prejudicando o tratamento (8).

A mucosite oral induzida por quimioterapia é um efeito adverso da quimioterapia, da radioterapia (cabeça e pescoço), ou uma combinação de ambas, que pode afetar de 20% a 40% dos pacientes ao receber quimioterapia para tumores sólidos e até 80% dos pacientes em tratamento para distúrbios mieloproliferativos. Sua incidência aumenta significativamente quando há associação com a radioterapia de cabeça e pescoço (5,9), e sua patogênese ocorre tanto por dano tecidual direto do antineoplásico no epitélio da cavidade oral quanto pela formação de espécies reativas de oxigênio decorrentes deste dano (10).

Clinicamente, a mucosite oral apresenta-se como lesões ulcerativas e sua gravidade pode variar de grau 1 (assintomático ou leve) a Grau 4 (ameaça à vida com necessidade de intervenção urgente) (CTCAE) v5.0 (11). A mucosite oral grave requer tratamento imediato, exigindo redução da dose ou interrupção da quimioterapia, afetando o prognóstico e a qualidade de vida do paciente, além de gerar um forte impacto econômico associado à hospitalização (6).

Alguns fatores de risco para mucosite oral têm sido descritos, como idade e sexo (12), tempo de diagnóstico, histórico prévio de lesões orais (13) e alguns medicamentos específicos são mais fortemente associados à mucosite oral do que outros (14). Além disso, inúmeras maneiras de diminuir a incidência de mucosite oral (15), como laserterapia de baixa intensidade (16), foram testadas. No entanto, todas as terapias

propostas apresentam custo ou necessitam de habilitação para sua realização (15), tornando imprescindível estratégias de reconhecimento dos fatores de risco para orientar condutas terapêuticas/profiláticas direcionadas e individualizadas.

Assim, diante do aumento do uso de quimioterápicos para o tratamento de tumores e a importância que o reconhecimento dos fatores de risco para a mucosite oral tem para implementação de medidas profiláticas, este estudo tem como objetivo avaliar a incidência de mucosite oral durante a quimioterapia para tumores sólidos, assim como investigar seus fatores de risco.

Materiais e métodos

Projeto de estudo e cenário

Este estudo observacional, retrospectivo, transversal e quantitativo foi guiado pela iniciativa STROBE, uma diretriz internacional para relatar estudos (17).

Este estudo foi realizado usando dados sobre efeitos adversos na cavidade oral e mucosite durante o tratamento quimioterápico coletado do sistema de prontuário eletrônico do Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará (HHJ/ICC) ao longo de dois anos (1º de janeiro de 2018 a 12 de março de 2019).

Crêterios de inclusão e exclusão

Os cr terios de inclusão foram pacientes avaliados por uma equipe multiprofissional do HHJ/ICC para efeitos colaterais durante a quimioterapia realizada entre 1  de janeiro de 2018 a 12 de março de 2019. Os membros da equipe multiprofissional do ambulatório de quimioterapia do HHJ/ICC avaliam rotineiramente a mucosite nos pacientes antes de cada sessão de quimioterapia e registram os escores de gravidade usando a ferramenta escalas de toxicidade, classificando-os de acordo com seu grau de gravidade.

Os cr terios de exclusão foram pacientes em tratamento para doenças mieloproliferativas, doença oculta ou metastática com sítio primário desconhecido, bem como aqueles com prontuários sem informa es clínicas necessárias para a avalia o dos fatores de risco. Pacientes repetidos (>1 avalia o) também foram excluídos.

Recolha de dados sociodemográficos e clínicos

O sistema de escalas de toxicidade do prontuário eletrônico do paciente foi resgatado por meio do sistema Tasy, gerando uma base de dados com o número do prontuário do paciente e o escore de mucosite daquele atendimento. Foi, então, realizada uma busca manual nos prontuários de cada serviço para recupera o de dados clínicos e dados patológicos de interesse. Os pacientes que compareceram mais de uma vez foram organizados pela data do atendimento para identificar o número de ciclos de quimioterapia que eles receberam.

Durante a coleta manual de informa es com base no número de atendimentos e consultas, foram coletados os prontuários dos pacientes, idade, sexo, peso no dia de cuidados, altura, finalidade da quimioterapia (neoadjuvante, adjuvante ou paliativo), estágio clínico, protocolo de quimioterapia e localiza o do tumor primário. Ademais, o sistema de classifica o (TNM)-2016 (18) foi usado para classificar o estágio dos tumores sólidos. Informa es sobre radioterapia prévia/concomitante de cabeça e pescoço foram obtidas de pacientes com tumores de cabeça e pescoço. Todos os dados foram registrados em uma planilha do Microsoft Excel.

Ferramenta de análise de efeitos adversos

A ferramenta de escala de toxicidade utilizada foi o Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Anteriormente chamado de Critérios Comuns de Toxicidade (CTC ou NCI [National Cancer Institute]-CTC), essa ferramenta contém um conjunto de critérios para a classificação padronizada de efeitos adversos de medicamentos usados na terapia do câncer. O sistema CTCAE é um produto do US National Cancer Institute (NCI) e tem sido amplamente utilizado em muitos ensaios clínicos, estendendo-se além da oncologia e codificando suas observações com base no sistema CTCAE (11).

A escala de toxicidade do sistema CTCAE inclui os seguintes efeitos adversos: mucosite, índice de vômito, diarreia, náusea, constipação, anorexia, disgeusia, alopecia, síndrome de mão e pé, fadiga, insônia e disúria. Todos os pacientes foram classificados de acordo com os escores de toxicidade sugeridos pela escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 para efeitos adversos. Utiliza-se uma escala de notas de 1 a 5. Entretanto, condições específicas, como a mucosite, são graduadas em uma escala de cinco pontos: grau 0 (ausência de mucosite), grau 1 (assintomático ou leve), grau 2 (presença de dor e moderada ulceração, sem interferência na ingestão alimentar), grau 3 (dor intensa com interferência na ingestão de alimentos) ou 4 (com risco de vida com necessidade de intervenção urgente) (11).

Após cada consulta médica realizada com a equipe multiprofissional, imediatamente antes da quimioterapia, os profissionais atribuem os graus supracitados de toxicidade para mucosite, que foram registrados na ferramenta de escala de toxicidade e exportados para uma planilha padrão do Microsoft Excel, contendo o número e a data do atendimento e o grau de gravidade do efeito adverso.

Análise estatística

Os dados foram exportados para o IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 20.0, para realizar as análises estatísticas e obter intervalos de confiança de 95%. A prevalência dos graus de mucosite oral foi expressa em frequência absoluta e percentual em relação aos fatores de risco pelo teste exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. As variáveis com $p < 0,200$ foram, então, incluídas em um modelo de regressão logística multinomial (análise multivariada).

Resultados

Características clínicas e fatores de risco clínicos para mucosite oral durante tratamento quimioterápico de pacientes com tumores sólidos

Neste estudo, foram pesquisadas 19.839 avaliações de mucosite das quais 395 foram excluídas por serem tumores de origem primária desconhecida, 319 por serem avaliações de pacientes em tratamento de leucemia/linfomas e 125 estavam em tratamento com inibidores hormonais. Assim, foram incluídas 19.000 avaliações de 3.529 pacientes.

Os pacientes foram submetidos, em média, a $5,32 \pm 4,77$ ciclos de quimioterapia, com mediana de quatro ciclos, variando de um a 41 ciclos de quimioterapia. A prevalência de mucosite foi de 6,3% ($n=1.195$), sendo 975 avaliações com mucosite grau 1, 109 com mucosite grau 2 e 109 pacientes com mucosite grau 3. Um paciente atingiu dois momentos de avaliação com mucosite grau 4: uma mulher com câncer de mama submetida a cinco ciclos de quimioterapia com trastuzumabe nos quais obteve 0, e quatro ciclos com docetaxel mais trastuzumabe nos quais obteve 1 no sexto ciclo, 3 no sétimo ciclo e 4 no oitavo e o nono ciclos.

A maioria dos pacientes foi incluída em 2019 (56,7%) e atendida inicialmente pela manhã (89,7%). A maior parte realizou entre seis e dez ciclos de quimioterapia (21,7%), correspondia ao sexo feminino (74,1%), com idade de 56 a 65 anos (27,7%) e IMC entre 18,2 e 25,0 (40,0%). Do ano de 2018 para 2019, houve diminuição significativa na incidência de mucosite oral ($p < 0,001$), os pacientes atendidos no turno da tarde tiveram maior incidência nesse desfecho ($p < 0,001$), e o número de ciclos de quimioterapia esteve diretamente associado ao aumento da incidência de mucosite ($p < 0,001$) (Tabela 1a).

Mulheres ($p < 0,001$), pacientes entre 45-55 anos ($p = 0,005$) e IMC elevado ($p = 0,033$) apresentaram maior risco para mucosite. Na análise multivariada, o número de ciclos de quimioterapia foi o fator que mais aumentou a incidência de mucosite, com pacientes com mais de dez ciclos de quimioterapia, tendo um risco aumentado em 103,40 (IC95% = 38,18-280,08) vezes independente das demais variáveis. (Tabela 1a).

Perfil tumoral e estadiamento tumoral como fator de risco clínico para mucosite oral durante tratamento quimioterápico de pacientes com tumores sólidos

Em relação às características clínicas do tumor, os tumores de cabeça e pescoço ($p < 0,001$), mama ($p < 0,001$), sarcomas ($p = 0,014$) e câncer de fígado ($p < 0,001$) estiveram diretamente associados à mucosite oral, enquanto os tumores colorretais ($p < 0,001$), gástricos ($p = 0,018$), de colo do útero ($p < 0,001$), esôfago ($p = 0,014$), ovário ($p < 0,001$) e pâncreas ($p = 0,018$) foram inversamente associados à presença de mucosite. No entanto, a localização do tumor primário não influenciou o risco de mucosite oral na análise multivariada.

Os tumores estágio 4 (50,2%), T3 (35,1%), N1 (40,8%) e M0 (70,8%) tiveram a maior prevalência nesta amostra. O risco de mucosite foi significativamente maior nos tumores em estágio 1 ($p < 0,001$), com tamanho T4 ($p = 0,006$) e ausência de metástase à distância ($p < 0,001$). Na análise multivariada, os tumores estágio 4 apresentaram risco 2,83 (IC95% = 1,08-7,45) vezes maior de desenvolver mucosite oral e os tumores T4 e M0 a 0,21 (IC95% = 0,08-0,63) e 0,38 (IC95% = 0,16-0,88) vezes menor risco.

Características da quimioterapia para tumores sólidos que influenciam a prevalência da mucosite oral

Dentre os esquemas quimioterápicos, os protocolos neoadjuvantes (46,0%) seguidos de adjuvantes (45,6%) foram as intenções mais frequentes. Apenas 8,4% dos pacientes fizeram tratamento paliativo. A maioria dos pacientes fez monoterapia (46,4%) ou terapia combinada com dois (35,2%), três (16,8%) ou quatro (1,2%) medicamentos. Apenas 48 pacientes fizeram uma combinação de cinco medicamentos, 16 pacientes fizeram uma combinação de seis medicamentos e nove fizeram regimes de sete medicamentos. A droga mais utilizada foi o paclitaxel (28,1%), seguido da cisplatina (21,7%).

Os tratamentos adjuvantes tiveram maior prevalência de mucosite oral ($p=0,007$), assim como os pacientes que tinham três ou mais medicamentos em seu esquema quimioterápico. Ciclofosfamida ($p<0,001$), docetaxel ($p<0,001$), doxorubicina ($p<0,001$), trastuzumabe ($p=0,018$) e atezolizumabe ($p<0,001$) aumentaram a frequência de mucosite, enquanto fluoruracil ($p<0,001$), leucovorina ($p=0,040$), oxaliplatina ($p=0,005$), carboplatina ($p<0,001$), paclitaxel ($p=0,001$), epirrubicina ($p=0,042$) foram inversamente associados a este efeito adverso

Na análise multivariada, mais de seis ciclos de quimioterapia e sexo feminino foram as variáveis clínicas que elevaram a prevalência de mucosite oral em 9,14 (95% C= 5,69-14,69) e 3,40 (95% CI = 1,53-7,58) vezes. A presença de metástases à distância reduziu essa prevalência em 0,46 (IC95% = 0,24-0,87) vezes e os tratamentos adjuvantes aumentaram a prevalência em 1,80 (IC95% = 1,16-2,77) vezes. A leucovorina foi inversamente associada à mucosite oral (OR = 0,01, IC95% = 0,00-0,08) e carboplatina (OR = 11,06, IC95% = 2,79-43,87), cisplatina (OR = 2,81, IC95% = 1,11-7,12), docetaxel (OR = 4,21, IC95% = 2,23-7,94) e bevacizumabe (OR = 8,25, IC95% = 1,28-53,05) aumentaram significativamente a prevalência de mucosite (Tabela 3a).

Fatores de risco para mucosite oral em pacientes com tumores sólidos de cabeça e pescoço

Entre os 1.262 pacientes com tumores de cabeça e pescoço, a maioria foi atendida no ano de 2018 (62,4%), no turno da manhã (91,1%), recebeu um ou dois ciclos de quimioterapia (44,1%), era do sexo masculino (72,2%), com idade entre 56-65 anos (33,5%) e eutrófico (56,6%). O estágio que mais prevaleceu foi o IV (78,1%), T4 (45,5%), N2 (36,2%), M0 (80,0%). A intenção de tratamento neoadjuvante (quimioterapia de indução) foi mais prevalente (45,5%) que as demais, e a maioria dos pacientes fez quimioterapia com apenas um medicamento (57,0%). A RT de cabeça e pescoço foi utilizada na maior parte dos pacientes (92,9%), sendo a cisplatina (50,4%), seguida de carboplatina (36,1%) e paclitaxel (32,3%), os quimioterápicos mais utilizados (Tabela 3a).

Em pacientes com tumores de cabeça e pescoço no ano de 2018 ($p=0,019$), >3 ciclos de quimioterapia ($p<0,001$), sexo feminino ($p<0,001$), idade ($p<0,001$) e IMC elevado ($p=0,021$) estavam diretamente associados à mucosite oral. Os tumores T3/T4 ($p=0,028$), N3 ($p=0,001$) também apresentaram maior prevalência de mucosite oral, e a presença de metástases à distância ($p=0,001$) e tratamento paliativo ($p<0,001$) reduziram essa prevalência. As monoterapias apresentaram maior predominância de mucosite do que as terapias envolvendo duas ou mais quimioterapias ($p=0,007$), RT de cabeça e pescoço aumentou a prevalência de mucosite oral ($p=0,037$) e oxaliplatina ($p=0,006$), docetaxel ($p<0,001$), gencitabina ($p<0,001$), irinotecano ($p<0,001$) foram os quimioterápicos diretamente associados à mucosite oral, enquanto o uso de paclitaxel ($p<0,001$), vinorelbina ($p=0,030$) foram inversamente associados a esse efeito adverso (Tabela 3a).

Na análise multivariada, em 2019 houve uma redução de 0,02 vezes (0,00-0,52) na prevalência de mucosite oral e número de ciclos de quimioterapia (OR = 303,93, IC95% = 2,69-34385,65), IMC>30 (OR = 481,95, IC95% = 4,88-47599,59) e TR de cabeça e pescoço (OR = 52,25, IC95% = 1,17-4.066,70) aumentaram significativamente essa prevalência. Carboplatina (OR = 227,33, IC95% = 1,10-47071,54) e Ciclofosfamida (OR = 531,77, IC95% = 4,52-62575,31) foram as drogas mais fortemente associadas a esse efeito adverso (Tabela 4a).

Discussão

Poucos estudos avaliam de forma abrangente os tratamentos quimioterápicos para tumores sólidos e sua relação com a incidência de MO, e seu desenvolvimento é subestimado. Assim, este é um dos poucos estudos que avaliam de forma abrangente a incidência de mucosite oral e os fatores de risco para o seu desenvolvimento durante a quimioterapia de tumores sólidos.

Com base em 19.000 avaliações pesquisadas, 6,3% (n=1.195) apresentaram MO. Isso diverge de estudos anteriores, que tiveram uma incidência de MO de 40-81%. (13,19-21). Essas diferenças podem ser justificadas por mudanças nos protocolos de quimioterapia ao longo dos anos pelo método de avaliação da incidência de MO em estudos anteriores, sendo levantado por paciente e não por avaliações, como foi feito neste trabalho, e pela forma de tratamento e prevenção dessas lesões atualmente, observando uma redução ao longo do tempo (13,19).

É possível notar essa mudança na incidência de MO em nosso estudo que mostra uma diminuição na prevalência de MO do ano de 2018 para 2019. Além disso, a maioria dos estudos publicados avaliando a incidência de MO tem uma população de estudo em regime de internação, diferentemente do nosso estudo que avaliou pacientes em acompanhamento ambulatorial (13,19-21).

Ao contrário de estudos anteriores, como o de Çakmak et al. (2018), ser do sexo feminino, ter idade entre 45-55 anos e realizar mais de dez ciclos de QT aumentaram o risco de desenvolver MO. No entanto, na análise multivariada, o fator de risco independente para esse desenvolvimento foi o número de ciclos, apresentando risco muito alto em pacientes submetidos a mais de dez ciclos de quimioterapia. Esses achados divergentes são justificados pelo fato de os pesquisadores realizarem as avaliações dos pacientes quando eles estavam, pelo menos, na segunda rodada de quimioterapia. Outros estudos, como o de Raber-Durlacher et al. (2001), mostraram, em uma análise multivariada, que os ciclos de quimioterapia não estão apenas envolvidos com o risco de desenvolver MO mas também com o grau de gravidade.

Em nosso estudo, tumores de cabeça e pescoço, mama, sarcoma e fígado estavam diretamente associados à MO. No entanto, na análise multivariada, a localização do tumor

primário não influenciou o risco de incidência de MO, sugerindo que está fortemente associada aos protocolos de tratamento. Ao contrário de outro estudo que sugere que a distribuição do tumor primário pode influenciar a incidência de MO, isso pode ser explicado pelo pequeno tamanho de sua amostra e por não avaliar o panorama geral do tumor sólido ao incluir apenas tumores de cólon e mama no estudo (19). Todavia, são necessários mais estudos com uma amostra maior e mais homogênea que explorem amplamente os tumores sólidos e sua relação com a distribuição do tumor primário e a quimioterapia no desenvolvimento da MO.

Na análise multivariada, os tumores M1 apresentaram risco 0,21 e 0,38 vezes menor de desenvolver MO. Pacientes que apresentam metástases à distância e estavam em tratamento paliativo geralmente englobam doses reduzidas de quimioterápicos para manter a qualidade de vida, o que pode reduzir a incidência de MO (22,23).

Os quimioterápicos que influenciaram a prevalência de mucosite oral foram ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, trastuzumabe e atezolizumabe e, na análise multivariada, apenas carboplatina, cisplatina, docetaxel e bevacizumabe aumentaram significativamente a prevalência de mucosite. Um estudo realizado em 2010 na Áustria também avaliou, de forma semelhante a este estudo, a relação da incidência de MO em tumores sólidos e observou-se que os principais agentes quimioterápicos envolvidos no desenvolvimento da MO foram os taxanos cisplatina e irinotecano (24).

Cerca de 92% dos 1.262 pacientes com tumores de cabeça e pescoço fizeram RT e usaram quimioterapia à base de cisplatina (50,4%), seguida de carboplatina (36,1%) e paclitaxel (32,3%). A maioria dos pacientes tratados para câncer de cabeça e pescoço são comumente submetidos à RT, que pode ser convencional ou hiperfracionado (25). Estudos mostram que a associação de RT e quimioterapia aumenta a incidência, gravidade e duração da mucosite oral principalmente quando são utilizadas combinações de diferentes drogas e esquemas de hiperfracionamento (25, 26).

Neste estudo, os achados são semelhantes: pacientes que realizaram RT de cabeça e pescoço obtiveram uma prevalência significativamente maior de MO. Isso também é compatível com os dados obtidos em uma revisão sistemática na qual se observou que os pacientes que realizaram RT fracionada tiveram um impacto de gravidade e incidência de mucosite oral de 34%, enquanto aqueles que receberam quimioradioterapia tiveram esse impacto de 43% (27).

O uso da quimiorradioterapia é comum em tumores em estágios avançados e com presença de linfonodos positivos, o que corrobora os achados de maior prevalência de MO nesses casos (27). Além disso, pacientes que realizaram mais de três ciclos e apresentaram idade e IMC elevados indicaram maior prevalência de IMC, o que é comum para pacientes que realizam mais ciclos de QT e possuem idade mais avançada, apresentar maior toxicidade, principalmente devido a alterações na função renal e dificuldade em excretar a droga (23).

As monoterapias mostraram maior prevalência de mucosite do que as terapias envolvendo duas ou mais quimioterapias, observando resultados diferentes de estudos anteriores que apontam que quimioterapias combinadas em conjunto com RT aumentam a incidência e gravidade da MO (25, 26).

Apesar da limitação de ser um estudo retrospectivo e da dificuldade em obter algumas informações, principalmente de acompanhamento, este estudo sintetiza informações essenciais sobre fatores de risco apenas para o tratamento de tumores sólidos, população pouco explorada em estudos de efeitos adversos orais .

Assim, concluímos que pacientes com tumores sólidos que realizam tratamento com QT apresentam baixa prevalência de MO, mas mulheres, pacientes de meia idade (45-55 anos), com IMC elevado, que realizam mais de seis ciclos de quimioterapia e são tratadas com carboplatina, cisplatina, docetaxel e bevacizumabe são grupos de risco importantes. Além disso, na região de cabeça e pescoço, RT, especialmente em combinação com carboplatina, é o fator de risco mais crítico para MO.

Referências

1. GLOBOCAN (2018) Fact sheets cancers. Internatil Agency For Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Accessed 30 June 2021.
2. López BC (2014) Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent* 6(1):80-90. <http://dx.doi.org/10.4317/jced.51337>
3. Gamper EM, Giesinger JM, Oberguggenberger A et al (2012) Taste alterations in breast and gynaecological cancer patients receiving chemotherapy: prevalence, course of severity, and quality of life correlates. *Acta Oncol* 51(4):490-496. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.633554>
4. Shapiro CL, Recht A (2017) Drug Therapy: side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 62(2):141-150.
5. Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD et al (2020) Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer* 14(6):505–15. <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0055-4>
6. Elting LS, Cooksley C, Chambers M et al (2003) The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer: Interdiscip Inter J of the American Cancer Society* 98(7):1531-1539. <https://doi.org/10.1002/cncr.11671>
7. Kuba S, Fujiyama R, Yamanouchi K et al (2018) Awareness of dysgeusia and gustatory tests in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 26(11):3883-3889. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4256-4>
8. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ et al (2017) Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *CancerMed* 6(12):2918-2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>
9. Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE (2014) Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin N Am* 58(2):341-349. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.005>
10. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM et al (2013) Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer* 21(7):2075-2083. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1810-y>
11. National Cancer Institute (2017) Common Toxicity Criteria, Version 5.0.

<http://safetyprofiler-ctep.nci.nih.gov/CTC/CTC.aspx>. Accessed 06 Aug 2021.

12. Nagatani A, Ogawa Y, Sunaga T et al (2017) Analysis of the Risk Factors for Severe Oral Mucositis in Head and Neck Cancer after Chemoradiotherapy with S-1.

J Pharm Soc Jpn. 137(2):221-225. <https://doi.org/10.1248/yakushi.16-00077>

13. Çakmak S, Nural N (2019) Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. Int J Nurs Pract 25(1):e12710. <https://doi.org/10.1111/ijn.12710>

14. Barasch A, Peterson DE (2003) Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. Oral Oncol 39(2):91-100.

[https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(02\)00033-7](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(02)00033-7)

15. Münstedt K, Männle, H (2019) Using bee products for the prevention and treatment of oral mucositis induced by cancer treatment. Molecules 24(17):3023.

<https://doi.org/10.3390/molecules24173023>

16. Oberoi S, Zamperlini–Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L (2014) Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and metaanalysis.

PLoS one 9(9):e107418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107418>

17. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP (2010) STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. Rev Saúde Públ 44(3):559-565 <https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000300021>

18. Ruhl J, Adamo M, Dickie L (2016) SEER Program Coding and Staging Manual 2016: Section V. Natl Cancer Inst 20850-9765.

19. Raber-Durlacher J, Weijl N, Saris MA et al (2001) Erratum to: oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors. Support Care Cancer 9(2):135-135. <http://dx.doi.org/10.1007/s005200>

20. Cheng KKF, Leung SF, Liang RH, Tai JW, Yeung RM, Thompfilho DR (2010) Severe oral mucositis associated with cancer treatment: impact on oral function and quality of life. Support Care Cancer 18(11):1477-1485.

<https://doi.org/10.1007/s00520-009-0771-7>

21. Maree JE, Combrink MJ, De Lange T, Toerien AS, Bedeker M (2012) Incidence, severity and management of cancer chemotherapy related oral mucositis in Eastern Cape and Western Cape. Health SA Gesondheid 17(1):1-7.

http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S207197362012000100012&lng=en&nrm=iso. Accessed 06 Aug 2021.

22. Haddad RI, Posner M, Hitt R, Cohen EW, Schulten J, Lefebvre JL, Vermorken JB (2018) Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: role, controversy, and future directions. *Ann Oncol* 29(5):1130-1140. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy102>
23. Porock D, Nikolett S, Cameron F (2004) The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. *Cancer Nurs* 27(1):71-78.
24. Wuketich S, Hienz SA, Marosi C (2011) Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. *Support Care Cancer* 20(1):175-183. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1107-y>
25. Duncan GG, Epstein JB, Tu D et al (2005) Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck* 27(5):421-428. <https://doi.org/10.1002/hed.20162>
26. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI et al (2014) Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 32(27):2940. <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2013.53.5633>
27. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB et al (2003) Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 66(3):253-262. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00404-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00404-8)

6.TABELAS

Tabela 1a: Influência do perfil clínico e número de ciclos de quimioterapia na prevalência de mucosite em pacientes em tratamento de quimioterapia para tumores sólidos

	Total	Mucosite		p-Valor	OR Não Ajustado (CI95%)
		Não	Sim		
Ano					
2019	10810 (56.9%)	10248 (57.6%)*	562 (47.0%)	<0.001	RC
2018	8190 (43.1%)	7557 (42.4%)	633 (53.0%)*		1.53 (1.36 to 1.72)
Turno					
Manhã	17040 (89.7%)	16010 (89.9%)*	1030 (86.2%)	<0.001	RC
Tarde	1960 (10.3%)	1795 (10.1%)	165 (13.8%)*		1.43 (1.20 to 1.70)
Ciclo de Quimioterapia					
1	3529 (18.6%)	3463 (19.4%)*	66 (5.5%)	<0.001	RC
2	2963 (15.6%)	2859 (16.1%)*	104 (8.7%)		1.91 (1.40-2.61)
3	2437 (12.8%)	2307 (13.0%)*	130 (10.9%)		2.96 (2.19-3.99)
4-5	3467 (18.2%)	3262 (18.3%)	205 (17.2%)		3.30 (2.49-4.37)
6-10	4129 (21.7%)	3809 (21.4%)	320 (26.8%)*		4.41 (3.37-5.78)
>10	2475 (13.0%)	2105 (11.8%)	370 (31.0%)*		9.22 (7.05-12.05)
Sexo					
Masculino	4912 (25.9%)	4672 (26.2%)*	240 (20.1%)	<0.001	RC
Feminino	14084 (74.1%)	13129 (73.8%)	955 (79.9%)*		1.42 (1.22-1.63)
Idade					
<45	4565 (24.0%)	4264 (23.9%)*	301 (25.2%)	0.005	RC
45-55	4915 (25.9%)	4577 (25.7%)	338 (28.3%)*		1.05 (0.89 to 1.23)
56-65	5271 (27.7%)	4992 (28.0%)*	279 (23.3%)		0.79 (0.67 to 0.93)
>65	4249 (22.4%)	3972 (22.3%)	277 (23.2%)		0.99 (0.83 to 1.17)
IMC					
<18.5	1509 (8.1%)	1431 (8.2%)*	78 (6.6%)	0.033	RC
18.5-25.00	7419 (40.0%)	6973 (40.1%)*	446 (38.0%)		1.17 (0.91 to 1.503)
25.01-30.00	5785 (31.2%)	5408 (31.1%)	377 (32.1%)		1.28 (0.99 to 1.64)
>30.00	3838 (20.7%)	3566 (20.5%)	272 (23.2%)*		1.40 (1.08 to 1.81)

*p<0,05, análise não ajustada = qui-quadrado ou teste exato de Fisher; análise ajustada = teste de regressão logística multinomial; RC = categoria de referência; ns = não significativo; OR = razão de chances; IC95% = intervalo de confiança de 95% de OR.

Tabela 2a: Análise multivariada dos fatores de risco para mucosite oral em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores sólidos.

	p-Valor	OR Não ajustado (CI95%)
Mucosite		
Ano (2019)	0.058	-
Turno(Manhã)	0.392	-
Ciclo (>6)	<0.001	9.14 (5.69-14.69)
Sexo (Feminino)	0.003	3.40 (1.53-7.58)
Idade (>55)	0.971	-
IMC (>30)	0.462	-
CCR	0.983	-
CCP	0.972	-
Estômago	0.977	-
Endometrio	0.977	-
Colo do útero	0.977	-
Mama	0.979	-
Pulmão	0.975	-
Prostata	0.979	-
Esôfago	0.995	-
Ovario	0.999	-
Sarcoma	0.999	-
Fígado	1.000	-
Vesícula biliar	1.000	-
Bexiga	0.998	-
Melanoma	0.995	-
Renal	0.999	-
Penis / Vagina	1.000	-
Pâncreas	1.000	-
Estágio	0.391	-
T (T3/T4)	0.097	-
N (N+)	0.117	-
M (M1)	0.017	0.46 (0.24-0.87)
Terapia (Adjuvante)	0.008	1.80 (1.16-2.77)
Fármacos totais (3+)	0.385	-
Fluorouracil	0.827	-
Leucovorina	<0.001	0.01 (0.00-0.08)
Oxiliplatina	0.281	-

Ácido Zoledronico	0.854	-
Carboplatina	0.001	11.06 (2.79-43.87)
Ciclofosfamida	0.731	-
Cisplatina	0.029	2.81 (1.11-7.12)
Docetaxel	<0.001	4.21 (2.23-7.94)
Doxorubicina	0.133	-
Paclitaxel	0.162	-
Trastuzumabe	0.170	-
Ifosfamida	1.000	-
Darcezabina	0.998	-
Epirubicina	0.974	-
Etoposide	0.980	-
Gemcitabine	0.216	-
Bevacizumabe	0.026	8.25 (1.28-53.05)
Topotecano2	1.000	-
Vinorelbina	0.109	-
Metotrexato	0.976	-
Irinotecano	0.740	-
Vincristina	1.000	-
Rituximabe	1.000	-
Panitumumabe	0.979	-
Gefitinibe	0.987	-
Bleomicina	1.000	-
Nivolumabe	1.000	-
Navelbine	1.000	-
Prembozilumabe	0.974	-
Vinblastina	1.000	-
Perjeta	1.000	-
Abiraterona	1.000	-
Pemetrexedo	0.988	-
Osimertinibe	1.000	-
Sorafenibe	1.000	-
Exemestano	1.000	-
Sunitinibe	1.000	-
Atezolizumabe	1.000	-

* p<0,05, regressão logística multinomial; OR = razão de chances; IC 95% = Intervalo de Confiança de 95% do OR Ajustado.

Tabela 3a: Influência do perfil clínico e do número de ciclos de quimioterapia na prevalência de mucosite oral em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores de cabeça e pescoço.

	Mucosite			p-Valor
		Não	Sim	
Ano				
2018	475 (37.6%)	394 (36.3%)	81 (45.5%)*	0.019
2019	787 (62.4%)	690 (63.7%)*	97 (54.5%)	
Turno				
Manhã	1150 (91.1%)	987 (91.1%)	163 (91.6%)	0.821
Tarde	112 (8.9%)	97 (8.9%)	15 (8.4%)	
Ciclo QT				
1	304 (24.1%)	291 (26.8%)*	13 (7.3%)	<0.001
2	252 (20.0%)	235 (21.7%)*	17 (9.6%)	
3	187 (14.8%)	164 (15.1%)*	23 (12.9%)	
4-5	228 (18.1%)	185 (17.1%)	43 (24.2%)*	
6-10	183 (14.5%)	135 (12.5%)	48 (27.0%)*	
>10	108 (8.6%)	74 (6.8%)	34 (19.1%)*	
Sexo				
Femino	351 (27.8%)	275 (25.4%)	76 (42.7%)*	<0,001
Masculino	911 (72.2%)	809 (74.6%)*	102 (72.2%)	
Idade				
<45	142 (11.3%)	125 (11.5%)*	17 (9.6%)	<0.001
45-55	353 (28.0%)	285 (26.3%)	68 (38.2%)*	
56-65	423 (33.5%)	388 (35.8%)*	35 (19.7%)	
>65	344 (27.3%)	286 (26.4%)	58 (32.6%)*	
IMC				
<18.5	301 (24.1%)	256 (23.9%)	45 (25.3%)	0.021
18.5-25.00	706 (56.6%)	616 (57.6%)*	90 (50.6%)	
25.01-30.00	167 (13.4%)	143 (13.4%)*	24 (13.5%)	
>30.00	73 (5.9%)	54 (5.1%)	19 (10.7%)*	
Estágio				
1	7 (2.7%)	5 (2.4%)	2 (3.9%)	0.319
2	21 (8.2%)	17 (8.3%)	4 (7.8%)	
3	28 (10.9%)	26 (12.7%)	2 (3.9%)	
4	200 (78.1%)	157 (76.6%)	43 (84.3%)	
T				
1	26 (3.0%)	26 (3.4%)*	0 (0.0%)	0.028
2	119 (13.7%)	111 (14.6%)*	8 (7.2%)	
3	329 (37.9%)	282 (37.2%)	47 (42.3%)*	
4	395 (45.5%)	339 (44.7%)	56 (50.5%)*	

N				
0	221 (26.8%)	205 (28.8%)*	16 (14.3%)	0.001
1	166 (20.1%)	134 (18.8%)	32 (28.6%)	
2	298 (36.2%)	261 (36.7%)	37 (33.0%)	
3	139 (16.9%)	112 (15.7%)	27 (24.1%)*	
M				
0	591 (80.0%)	500 (78.1%)	91 (91.9%)*	0.001
1	148 (20.0%)	140 (21.9%)*	8 (8.1%)	
Terapia				
Neoadjuvante	559 (45.5%)	469 (44.2%)	90 (53.6%)*	<0.001
Adjuvante	541 (44.0%)	466 (43.9%)	75 (44.6%)*	
Paliativo	129 (10.5%)	126 (11.9%)*	3 (1.8%)	
Fármacos totais				
1	719 (57.0%)	599 (55.3%)	120 (67.4%)*	0.007
2	421 (33.4%)	379 (35.0%)*	42 (23.6%)	
3+	122 (9.7%)	106 (9.8%)*	16 (9.0%)	
CCP Radioterapia	1172 (92.9%)	1001 (92.3%)	171 (96.1%)*	0.037
Quimioterapia				
Oxiliplatina	28 (2.2%)	19 (1.8%)	9 (5.1%)*	0.006
Ácido Zoledronico	12 (1.0%)	12 (1.1%)	0 (0.0%)	0.158
Carboplatine	456 (36.1%)	405 (37.4%)	51 (28.7%)	0.052
Ciclofosfamida	38 (3.0%)	32 (3.0%)	6 (3.4%)	0.762
Cisplatina	636 (50.4%)	538 (49.6%)	98 (55.1%)	0.180
Docetaxel	20 (1.6%)	10 (0.9%)	10 (5.6%)*	<0.001
Doxorubicina	28 (2.2%)	24 (2.2%)	4 (2.2%)	0.978
Paclitaxel	408 (32.3%)	376 (34.7%)*	32 (18.0%)	<0.001
Trastuzumabe	20 (1.6%)	19 (1.8%)	1 (0.6%)	0.238
Ifosfamida	11 (0.9%)	11 (1.0%)	0 (0.0%)	0.177
Darazabine	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0.566
Etoposide	21 (1.7%)	21 (1.9%)	0 (0.0%)	0.061
Gencitabina	80 (6.3%)	38 (3.5%)	42 (23.6%)*	<0.001
Vinorelbina	28 (2.2%)	28 (2.6%)*	0 (0.0%)	0.030
Metotrexato	141 (11.2%)	125 (11.5%)	16 (9.0%)	0.318
Irinotecano	16 (1.3%)	7 (0.6%)	9 (5.1%)*	<0.001
Vincristina	15 (1.2%)	13 (1.2%)	2 (1.1%)	0.931
Rituximabe	10 (0.8%)	8 (0.7%)	2 (1.1%)	0.591

*p<0,05, análise não ajustada = qui-quadrado ou teste exato de Fisher; OR = razão de chances; IC95% = intervalo de confiança de 95% de OR. Nenhum paciente com PCC usou Leucovorina, Bevacizumabe, Topotecano, Epirrubicina, Pamitummabe, Gefitinibe, Bleomicina, Nivolumabe, Navelbina,

Prembozilumab, Vinblastina, Perjeta, Abiraterona, Pemetrexedo, Osimertinibe, Sorafenibe, Exemestano, Sunitinibe, Atezolizumabe.

Tabela 4a: Análise multivariada dos fatores de risco para mucosite oral em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores de cabeça e pescoço.

	p-Valor	Ajustado OR (CI95%)
Mucosite		
Ano(2019)	*0.017	0.02 (0.00-0.52)
Turno (Manhã)	0.792	-
Ciclo(>6)	*0.018	303.93 (2.69-34385.65)
Sexo (Feminino)	0.240	-
Idade (>55)	0.532	-
IMA (>30)	*0.008	481.95 (4.88-47599.59)
T (T3/T4)	1.000	-
N (N+)	1.000	-
M (M1)	1.000	-
Estágio (III/IV)	0.892	-
Terapia (Adjuvante)	0.382	-
Fármacos Totais (3+)	0.348	-
Radioterapia Cabeça e Pescoço	*0.037	52.25 (1.17-4,066.70)
Ácido Zoledronico	1.000	-
Ifosfamida	1.000	-
Darazabina	1.000	-
Vincristina	1.000	-
Rituximabe	1.000	-
Oxaliplatina	0.995	-
Carboplatina	*0.046	227.33 (1.10-47071.54)
Ciclofosfamida	*0.010	531.77 (4.52-62575.31)
Cisplatina	0.058	-
Docetaxel	0.381	-
Doxorubicina	0.352	-
Paclitaxel	0.165	-
Trastuzumabe	1.000	-
Etoposide	1.000	-
Gemcitabine	0.989	-
Vinorelbine	0.994	-
Methotrexato	0.994	-
Irinotecano	1.000	-

* $p < 0,05$, regressão logística multinomial; OR = razão de chances; IC 95% = Intervalo de Confiança de 95% do OR Ajustado.

5.2 Capítulo 2

“Protocolos de higiene oral reduzem a gravidade e a incidência de mucosite oral durante o tratamento antineoplásico: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados e não randomizados” (*Oral hygiene protocols reduces severity and incidence of oral mucositis during antineoplastic treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized clinical trials*).

Este artigo seguiu as normas de publicação do periódico Supportive Care in Cancer (ISSN: 0941-4355)

Protocolos de higiene oral reduzem a gravidade e a incidência de mucosite oral durante o tratamento antineoplásico: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados e não randomizados

Joyce Ohana de Lima Martins^{1*}, Marcela Maria Fontes Borges¹, Cássia Emanuella Nóbrega Malta¹, Reverton Ribeiro Araujo, Gabriela Julião¹, Jose Fernando Bastos de Moura³, Fábio Wildson Gurgel costa¹, Paulo Goberlânio de Barros Silva^{1,2,3}

¹Dentistry Graduate Program, Federal University of Ceará

²Graduate Program in Dental Sciences, Unichristus

³Post-Graduate Program in Oncology, Rodolfo Teófilo College/Ceará Cancer Institute

*Corresponding author: Joyce Ohana de Lima Martins;

e-mail: joyceohana1@gmail.com;

Adress: Ceará Cancer Institute, Laboratory of Molecular Biology and Oncogenetics, Papi Júnior Street, 1222, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, Brazil, 60351-010.

Resumo

Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática é determinar se o uso de protocolos de higiene bucal e dental reduz a incidência/gravidade da mucosite oral (MO) durante o tratamento antineoplásico. **Materiais e Métodos:** Esta revisão sistemática registrada no PROSPERO (CRD42021295322) realizou buscas através do PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO, Embase e literatura cinzenta (Google Scholar, ProQuest e OpenGrey) até dezembro de 2021. Foram incluídos 25 artigos e 14 foram resgatados das referências para avaliação nesta revisão sistemática e metanálise. O risco de viés (RoB) foi avaliado por Rob-2 e ROBINS-I de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados (n-ECR), respectivamente. A metanálise foi realizada em ECR e não ECR em dois subgrupos, avaliando bochechos orais ou protocolos de higiene dental (DHP). A avaliação do grau de certeza das evidências foi analisada pelo GRADEpro. **Resultados:** Dos 3.367 artigos, 25 ECR e 14 n-ECR foram incluídos, envolvendo respectivamente 2.109 e 754 pacientes. O RoB foi baixo para ECR e moderado a muito grave para não ECR. Alta heterogeneidade e alta publicação de RoB foram identificadas. Em ECR, os bochechos ($p=0,830$) e DHP ($p=0,100$) não reduziram a incidência de MO, mas os bochechos ($p<0,001$) reduziram fortemente a gravidade da MO (d de Cohen = $-1,87$ [IC95% = $-2,49$ a $-1,24$]). Em bochechos não ECR ($p<0,001$) e DHP ($p<0,001$) reduz em $0,38$ (IC95% = $0,24$ a $0,59$) e $0,64$ (IC95% = $0,53-0,70$) vezes o risco relativo de mucosite oral e DHP reduz fortemente MO gravidade (d de Cohen = $-0,81$ [IC95% = $-1,03$ a $-0,59$]). O GRADE mostrou evidência de alta certeza da gravidade da MO em ECR e incidência de MO em não-ECR, mais baixa (MO incidente em ECR) a muito baixa (gravidade de MO em não-ECR) em outros desfechos. **Conclusão:** Os protocolos de higiene dental reduzem fortemente a gravidade e reduzem moderadamente a incidência de MO, mas a alta heterogeneidade sugere ensaios clínicos bem desenhados.

Introdução

O termo mucosite oral (MO) surgiu em 1980 para descrever uma lesão que ocorre na mucosa oral causada pelo tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia [1]. Trata-se de resposta inflamatória que resulta em perda da integridade epitelial, especialmente em pacientes mielossuprimidos [2]. A MO, normalmente, inicia-se próximo ao período de neutropenia [3] e está associada a mais dias de febre, aumento do risco de infecção, maior utilização de nutrição parenteral e maior quantidade de dias de administração de narcóticos. A combinação destes fatores resulta em um aumento do tempo de internação hospitalar e custos do tratamento [4]

Levando em conta esses fatores, estudos que abordam custo-efetividade validam a necessidade de assistência odontológica a pacientes que são submetidos a tratamentos antineoplásicos. Martins et al. (2021) avaliou o custo-efetividade da terapia de fotobiomodulação (PBMT) em associação com um Programa de Cuidados Bucais Preventivos (PCPO) em comparação com o PCPO isolado no tratamento MO, mostrando que os cuidados odontológicos, apesar do aumento do custo inicial, possuem melhor relação custo-efetividade do que o PCPO sozinho na prevenção de MO grave. Assim, a introdução de cuidados odontológicos por uma equipe multidisciplinar, ajuda a reduzir a morbidade decorrente da MO e, conseqüentemente, os custos com hospitalização associados a esse efeito adverso [5].

Estudos demonstram que a presença de alguns microrganismos, como *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Tannerella*, *Porphyromonas* e *Eikenella* na mucosa bucal, pode agravar a MO durante QT antineoplásica, provavelmente devido à infecção secundária das mucosas e prolongamento do processo inflamatório [6]. Mas, a infinita variedade de protocolos de higiene oral inviabiliza a escolha de um protocolo específico ou uma população de pacientes mais susceptíveis [7].

Nesse contexto, as revisões sistemáticas representam uma estratégia valiosa para compilar evidências suficientes sobre uma questão específica no campo da ciência, servindo de base para o desenvolvimento do conhecimento e de recomendações para fins clínicos, gerando novas ideias e diretrizes para áreas específicas.¹¹ A padronização das revisões sistemáticas utilizando os Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), [8-9] e seu registro no Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) foram instituídos para minimizar a duplicação não plagiada de

revisões sistemáticas, proporcionando transparência no processo de revisão e redução do viés de notificação. [10-11]

Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática com metanálise para responder a seguinte questão de pesquisa: Os protocolos de higiene bucal e dental reduzem a incidência e a gravidade da mucosite oral durante o tratamento antineoplásico?

Materiais e métodos

Protocolo

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com a lista de verificação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).[8] Este desenho de estudo não exigiu aprovação do Comitê de Ética ou termo de consentimento assinado pelos pacientes. O protocolo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número de registro CRD42021295322.

Estratégia de busca

O planejamento da busca foi baseado no PICOS, que é um acrônimo para população (P), intervenção (I), grupo comparativo (C), desfecho (O) e desenho do estudo (S). Assim, os elementos utilizados para compor a questão principal da pesquisa foram: pacientes sob tratamento antineoplásicos (P); uso de quaisquer protocolos de higiene bucal e/ou dental (I); não uso de protocolo de higiene bucal e/ou dental ou uso placebo (C); incidência e/ou gravidade da MO (O); ensaios clínicos controlados (S).

A estratégia de busca em cada banco de dados utilizou uma combinação de palavras e truncamentos apropriados conforme mostrado no Apêndice A.

Crítérios de elegibilidade

Crítérios de inclusão

Ensaio clínicos controlados foram incluídos e avaliaram o uso de qualquer protocolo de higiene bucal e/ou dental comparado ao uso placebo de nenhum protocolo

de higiene bucal e/ou dental. Não houve restrições do estudo quanto à idade, sexo, idioma, escolaridade ou ano de publicação.

Crítérios de exclusão

Os artigos foram excluídos se atendiam a pelo menos um dos seguintes critérios: (1) revisões de literatura; (2) cartas ao editor; (3) opiniões pessoais do autor; (4) capítulos de livros; (5) resumos de reuniões; (6) estudos transversais e (7) estudos laboratoriais.

Base de dados

Havia seis bases de dados online envolvidas nesta investigação: PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO, Embase. Além disso, a literatura cinzenta foi revisada e incluiu as bases de dados ProQuest e OpenGrey e os primeiros 100 artigos mais relevantes do Google Scholar até dezembro de 2021, sem restrições de tempo.

Seleção dos estudos

Foi realizado um processo de seleção em duas fases com dois revisores (iniciais dos autores GC e RR) e um juiz (JO). Primeiramente, os títulos e os resumos dos estudos potenciais foram obtidos das bases de dados eletrônicas e importados para o software aplicativo Rayyan® (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar) para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.[12] Na segunda fase, os textos completos dos artigos foram avaliados independentemente com base nos critérios de elegibilidade adotados nesta revisão sistemática. Qualquer desacordo em ambas as fases foi resolvido quando os dois autores chegaram a um acordo. Caso não chegassem a um consenso, um segundo juiz (FWGC) participava da decisão final.

Processo de coleta de dados

Na fase de coleta de dados, um oncologista odonto-dentista (CENM) participou da fase de coleta de dados e um estatístico (PGBS) cruzou todas as informações extraídas. Da mesma forma, qualquer discordância persistente entre os dois autores foi discutida com um terceiro pesquisador (MMFB). Após cada consulta médica realizada com a equipe multiprofissional, imediatamente antes da quimioterapia, os profissionais atribuíram graus de toxicidade para mucosite, que foram registrados na ferramenta de escala de toxicidade e exportados para uma planilha padrão do Microsoft Excel contendo o número e a data do atendimento e o grau de gravidade do efeito adverso.

Itens dos dados

Dos estudos selecionados, foram registradas as seguintes informações: (1) ano de publicação; (2) desenho metodológico; (3) participantes (tamanho da amostra, sexo e idade); (4) grupos; (5) protocolo de higiene bucal; (6) tratamento antineoplásico; (7) início e duração da intervenção; (8) dias de avaliação; (9) escala de mucosite oral utilizada; e (10) resultados de interesse para a revisão sistemática.

Risco de viés (RoB) em estudos individuais

O risco de viés foi avaliado independentemente por dois autores (JO e MMFB). A ferramenta de risco de viés Cochrane revisada para ensaios randomizados (Rob-2)[13] foi usada para acessar RoB em ensaios clínicos randomizados (ECR) e o viés de métodos Cochrane Risk Of Bias In Non Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) foi usado para avaliar RoB em ensaios clínicos não randomizados (n-ECR)[14]. Além disso, o RevMan Software (Review Manager, versão 5.3, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca) gerou os números de resumo RoB.

Metanálise

Quando os dados quantitativos (gravidade da MO) foram heterogêneos, apresentados em diferentes escalas e nos períodos de avaliação, este estudo realizou uma metanálise utilizando uma média padronizada com base em seus respectivos desvios padrão (SMD), e foi calculado o d. de Cohen. [15] a incidência (dados categóricos) de

qualquer episódio de MO foi avaliada por uma metanálise usando o risco relativo combinado de MO. Em ambos os casos, foi utilizado o método de efeitos aleatórios de variância inversa.

A heterogeneidade foi calculada pelos coeficientes I^2 e Tau^2 e a análise de sensibilidade foi realizada por meio da análise leave-one-out por remoção dos resultados do estudo-a-estudo para verificar o peso de cada estudo nas metanálises. Além disso, o risco de viés de publicação foi analisado pelos testes Funnel Plot, Egger e Begg. Todas as análises foram realizadas com o software Revman, adotando-se 95% de confiança nesta revisão.

Análise de evidência

A avaliação de qualidade de evidência seguiu a abordagem de recomendação e classificação (GRADE). [16] O perfilador GRADE resumiu a qualidade da evidência usando o software GRADE pro-GDT (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>). Dependendo da importância do desenho do estudo, RoB, consistência, franqueza, heterogeneidade, precisão, viés de publicação e outros relatados pelos estudos incluídos na revisão sistemática, a qualidade da evidência pôde ser rebaixada em um ou dois níveis para cada aspecto. Além disso, poderia ser atualizado em um ou dois níveis de acordo com a qualidade de sua evidência

Resultados

Triagem e seleção de estudos

Um total de 3,667 artigos foram avaliados, destes 3,367 foram oriundos de bases de dados, sendo 442 da Pubmed, 810 da Scopus, 837 da Lilacs, 301 da EBSCO, 245 da Web of Science e 732 da Livivo. Oriundos da literatura cinzenta foram 300 registros, sendo 196 da ProQuest, 4 da OpenGrey e as 100 primeiras buscas do Google Scholar.

Um total de 3,614 artigos foram excluídos por não apresentarem critérios de elegibilidade por serem duplicatas e por outras razões, restando 53 artigos a serem lidos na íntegra. Desses, 26 artigos foram excluídos por ausência de um grupo controle (n=15),

pelo grupo teste utilizar fotobiomodulação para prevenir mucosite oral (n=3), pelo grupo teste usar protocolos de higiene dental para tratar e não para prevenir mucosite (n=2), dois por serem estudos de coorte (n=2) e dois por serem duplicatas (n=2). Restaram 27 artigos, dos quais dois foram removidos por serem apresentações de painéis em eventos. Dos 25 artigos remanescentes, 14 referências foram resgatadas de suas referências, totalizando 39 artigos incluídos na revisão sistemática (Figura 1).

Análise descritiva do ECR

Dos 39 artigos incluídos, 25 eram ECR, dos quais 10 foram realizados nos EUA, dois no Canadá, dois no Japão, dois no Irã, e Brasil, França, Tailândia, Espanha, Sérvia, Arabia Saudita, Itália, Irlanda e Alemanha contribuíram com um estudo cada. Com relação ao cegamento, dez estudos eram duplo-cegos, quatro estudos eram mono-cegos, um estudo era parcialmente cego e dez estudos eram não cegos (sendo um cross-over). Com relação ao grupo controle, 12 estudos eram placebo-controlados e os demais possuíam grupos que poderiam ser identificados.

Desses 25 ECR, oito compararam protocolos de higiene bucal e 17 comparavam colutórios ou géis com potencial antimicrobiano. Os cânceres em tratamento variaram muitos, mas 14 estudos avaliaram pacientes com doenças hemato-proliferativas ou em transplante de medula óssea; cinco avaliaram pacientes com tumores de cabeça e pescoço; quatro avaliaram pacientes com vários tumores sólidos e desordens hemato-proliferativas; um avaliou mulheres com câncer de mama e um não identificou o tipo de tumor em tratamento. A amostra total dos ECR incluiu 2,109 pacientes, 1,045 mulheres, 843 homens e 221 pacientes com sexo não mencionado. A média de idade variou de 7.0 a 68.3 anos de idade e os protocolos de higiene dental ou colutórios utilizados para higiene oral estão descritos na tabela 1.

Os protocolos terapêuticos e de follow up se encontram descritos na tabela 2. Quinze estudos iniciaram seus protocolos de higiene oral antes do início do tratamento antineoplásico e mantiveram durante a CT ou RT e dez estudos iniciaram seus protocolos de higiene oral imediatamente ou pouco depois do início do tratamento antineoplásico. Escalas desenvolvidas ou adaptadas pelos próprios autores foram utilizadas em 11 estudos, oito estudos utilizaram a escala de mucosite da OMS, dois estudos utilizaram a OAG scale, um estudo utilizou a Institute of Dental and Craniofacial Research Scale, um

estudo cada utilizou a OMAS scale, um estudo cada utilizou a CTCAE scale e um estudo não mencionou o método de avaliação da mucosite oral.

Com relação aos desfechos principais, incidência e severidade de mucosite oral, oito estudos demonstraram redução na severidade de mucosite oral, cinco estudos demonstraram redução na incidência de mucosite oral nos grupos submetidos a protocolos de higiene oral, um estudo demonstrou redução na incidência e na severidade de mucosite oral e 11 estudos não demonstraram benefício clínico no uso de protocolos de higiene oral em pacientes em tratamento antineoplásico. Com relação aos desfechos secundários, dois de três estudos demonstraram aumento no tempo livre de mucosite oral, dois de quatro estudos demonstraram redução na microbiota oral, um estudo demonstrou redução da perda de peso e do número de interrupções de radioterapia, um de dois estudos demonstrou redução na quantidade de placa e de gengivite um de quatro estudos mostrou redução de dor ou infecção local. Adicionalmente, um estudo não demonstrou diferença no fluxo salivar.

Análise descritiva do n-ECR

Dos 39 artigos incluídos, 14 eram n-ECR, sendo realizados três na Itália, dois em Hong Kong, dois no Japão, dois no Brasil, e Argentina, Alemanha, Suécia, Turquia, Argentina e Estados Unidos cada um com um estudo. Desses 14 não-ECR, 11 comparavam com protocolos de higiene bucal e três comparavam colutórios ou géis com potencial antimicrobiano.

Os estudos em tratamento variam muito, porém nove estudos avaliaram doenças hematoproliferativas, um estudo avaliou pacientes em tratamento para cânceres sólidos, um estudo avaliou pacientes em tratamento para tumores de cabeça e pescoço, um avaliou crianças em quimioterapias não especificadas e dois avaliaram pacientes sob tratamento de tumores sólidos. Uma amostra total de 754 pacientes, dos quais 306 mulheres, 356 homens e 92 pacientes com sexo não mencionados. A média de idade varia de 7,0 a 76 anos de idade e os protocolos de higiene dental ou colutórios utilizados para higiene oral estão descritos na tabela 3.

Os protocolos terapêuticos e de acompanhamento são encontrados descritos na tabela 4b. Apenas seis iniciaram seus protocolos de higiene oral antes do início do tratamento, cinco iniciaram seus protocolos de higiene oral antes do tratamento

antineoplásico e mantiveram durante a QT ou RT, dois iniciaram seus protocolos de higiene oral durante o tratamento antineoplásico e um estudo iniciou seus protocolos de higiene oral depois do início o tratamento antineoplásico. Cinco estudos utilizam uma escala mucosite não mencionada para mensuração dessa, cinco estudos utilizaram a escala de mucosite da OMS, um estudo utilizou escalas elaboradas ou adaptados pelos próprios autores, um estudo utilizou uma escala publicada previamente publicado, um estudo utilizou o Eilers' Oral Assessment Guide, um estudo utilizou uma escala OAG, um estudo utilizou a escala NCI—CTC e um estudo utilizou a Oral Mucosa Rating Scale.

Em relação aos desfechos principais em estudos de higiene oral, dez estudos tiveram a redução significativa de incidência de MO, dois estudos tiveram redução significativa na gravidade, um estudo teve redução significativa na intensidade e um estudo teve uma ligeira redução na incidência de MO. Em relação aos desfechos secundários em estudos de higiene oral, observou-se redução de escores de dor oral relacionadas a MO, discreta menção na redução na incidência de neutropenia febril, proteína c-reativa, melhora na higiene oral, redução de infecções orais, além de melhora no controle de biofilme oral e saúde gengival. Um estudo mencionou redução de candidíase e outro não, um estudo mencionou que não houve redução do sangramento oral ou Hipossalivação.

Risco de viés(Rob) dos ECR

O risco de viés dos ECT foi predominantemente baixo. Nos quesitos viés decorrente do processo de randomização e viés devido a desvios da intervenção pretendida , apenas Chabuakham et al., 2015 e Barker et al., 1991 mostraram alto risco de vies (4% dos estudos). O critério viés devido a dados de resultado ausentes mostrou o mais baixo risco de viés, todos os estudos apresentaram adequadamente esse critério. O critério mais sofrido foi o viés na medição do resultado devido, em que mais da metade dos artigos apresentou risco de viés incerto, e o viés na seleção do resultado relatado em que quatro estudos (16%) apresentaram alto risco de viés (Figuras 2 e 3).

Risco de viés dos n-ECR

O risco de viés dos n-ECR foi de moderado a predominantemente elevado. Dos 15 estudos, apenas dois estudos (Cheng et al., 2001 e Cheng et al., 2002) apresentaram baixo risco de viés em todos os critérios. Esses foram os dois únicos estudos que

apresentaram baixo risco de viés nos critérios preconceito devido à confusão e viés na medição dos resultados, juntamente com Kashiwazaki et al., 2012, apenas três estudos apresentaram baixo risco de viés nos critérios viés devido à seleção de participantes e viés na classificação de intervenções. Apenas quatro e cinco estudos mostraram baixo risco de viés no critério viés na seleção do resultado relatado e bias due to missing data, respectivamente e o critério menos sofrido foi o bias due deviations from intended interventions no qual apenas LuigliÉ et al., 2002 e Dall’Oppio et al., 1990 apresentaram alto risco de viés e risco de viés incerto (Figuras 4 e 5).

Metanálise dos ECR: higiene oral reduz severidade mas não incidência de mucosite oral

Nos ensaios clínicos randomizados, foi possível realizar duas metanálises, uma da incidência e uma da severidade de mucosite oral. A metanálise da incidência de mucosite pôde ser dividida em dois subgrupos: um subgrupo com 805 episódios de avaliação de mucosite oral no qual os grupos testes foram colutórios ou géis aplicados sobre a mucosa oral para prevenir mucosite, e um subgrupo com 731 episódios de avaliação de mucosite oral no qual os grupos testes envolviam pacientes submetidos a protocolos de higiene dental e os controle, não.

No subgrupo avaliando a capacidade de colutórios/géis no controle de mucosite oral, não houve benefício clínico significativo ($p=0.830$). Houve heterogeneidade significativa ($p=0.0005$), porém baixa ($I^2=48\%$). A análise one-of-out não demonstrou impacto significativo de nenhum estudo nesse desfecho (Figura 6).

No subgrupo avaliando a capacidade de protocolos de higiene oral no controle de mucosite oral, não houve benefício clínico significativo ($p=0.100$), não houve heterogeneidade significativa ($p=0.120$, $I^2=30\%$). A análise one-of-out demonstrou que a remoção dos achados de Ruggiero et al., 2018 favoreceram ao grupo submetido a protocolos de higiene oral, reduzindo em 0.77 [CI95% = 0.63 to 0.94] vezes a incidência de mucosite oral (Figura 6).

Avaliando os dois subgrupos juntos, não houve redução na incidência de mucosite oral ($p=0.51$), nem diferença significante entre esses dois subgrupos ($p = 0.13$, $I^2=56.8\%$), porém, os testes de Egger's ($p<0.001$) e Begg's ($p=0.012$) demonstraram risco de viés de publicação significativo (Material suplementar 3).

Com relação à severidade de mucosite oral a metanálise, pôde ser dividida em dois subgrupos: um subgrupo com 1,050 episódios de avaliação de mucosite oral no qual os

grupos testes foram colutórios ou géis aplicados sobre a mucosa oral para prevenir mucosite, e um subgrupo com apenas um trabalho e 30 episódios de avaliação de mucosite oral no qual os grupos testes envolviam pacientes submetidos a protocolos de higiene dental e os controle, não.

No subgrupo avaliando a capacidade de colutórios/géis no controle de mucosite oral, houve redução significativa na severidade de mucosite oral ($p < 0.001$) com um d de Cohen de -1.87 [-2.49 to -1.24]. Houve heterogeneidade significativa ($p < 0.001$, $I^2 = 94\%$) e a análise one-of-out não demonstrou impacto significativo de nenhum estudo nesse desfecho. No subgrupo avaliando a capacidade de protocolos de higiene oral no controle de mucosite oral, não houve benefício clínico significativo ($p = 0.550$) (Figura 7).

Avaliando os dois subgrupos juntos, houve redução significativa na severidade de mucosite oral quando protocolos de higiene oral são utilizados ($p < 0.001$) com um d de Cohen de -1.77 [CI95% = -2.37 to -1.17], houve diferença entre esses dois subgrupos ($p < 0.001$, $I^2 = 94.6\%$) e os testes de Egger's ($p < 0.001$) ou Begg's ($p < 0.001$) demonstraram risco de viés de publicação significativo (Material suplementar 4).

Metanálise dos n-ECR: higiene oral reduz incidência e severidade de mucosite oral

Nos ensaios clínicos não randomizados, foi possível realizar duas metanálises, uma da incidência e uma da severidade de mucosite oral. A metanálise da incidência de mucosite foi dividida em dois subgrupos: um subgrupo com 128 episódios de avaliação de mucosite oral no qual os grupos testes foram colutórios ou géis aplicados sobre a mucosa oral para prevenir mucosite, e um subgrupo com 736 episódios de avaliação de mucosite oral no qual os grupos testes envolviam pacientes submetidos a protocolos de higiene dental e os controle, não.

No subgrupo avaliando a capacidade de colutórios/géis no controle de mucosite oral, houve redução significativa na incidência de mucosite ($p < 0.001$) com um risco relativo 0.38 [CI95% = 0.24 to 0.59] vezes menor. Não houve heterogeneidade significativa ($p = 0.410$), porém baixa ($I^2 = 0\%$). A análise one-of-out não demonstrou impacto significativo de nenhum estudo nesse desfecho (Figura 8).

No subgrupo avaliando a capacidade de protocolos de higiene oral no controle de mucosite oral, houve redução significativa na incidência de mucosite ($p < 0.001$) com um risco relativo 0.64 [CI95% = 0.55 to 0.73] vezes menor. Não houve heterogeneidade

significativa ($p=0.120$, $I^2=32\%$) e a análise one-of-out não demonstrou impacto significativo de nenhum estudo nesse desfecho (Figura 8).

Avaliando os dois subgrupos juntos, houve redução na incidência de mucosite oral ($p<0.001$) com um risco relativo 0.61 [CI95% = 0.53 to 0.70] menor, houve diferença significativa entre esses dois subgrupos ($p = 0.030$, $I^2=79.3\%$), mas nem o teste de Egger's ($p<0.127$) como o de Begg's ($p=0.385$) demonstraram risco de viés de publicação significativo (Material suplementar 5).

Com relação à severidade de mucosite oral, a metanálise pôde ser realizada em apenas um subgrupo com 4,380 episódios de avaliação de mucosite oral, porém oriundos de apenas dois estudos nos quais os grupos testes envolviam pacientes submetidos a protocolos de higiene dental e os controle, não.

Houve redução significativa na severidade de mucosite oral ($p<0.001$) com um d de Cohen de -0.81 [-1.03 to -0.59], houve heterogeneidade significativa ($p<0.001$, $I^2 = 90\%$) e a análise one-of-out não demonstrou impacto significativo de nenhum estudo nesse desfecho (Figura 9). Os testes de Egger's ($p<0.001$) e Begg's ($p<0.001$) demonstraram risco de viés de publicação significativo (Material suplementar 6).

Análise da certeza da evidência: GRADE

De acordo com a avaliação baseada nos critérios GRADE, a certeza variou de baixa a alta de acordo com o desfecho julgado.

No ECR, a avaliação da incidência de MO mostrou uma baixa certeza de evidências e séria imprecisão, além de um alto risco de publicação de viés impactando severamente na qualidade geral da evidência. Além disso, a avaliação da gravidade da MO apresentou um alto grau de evidência devido a uma associação muito forte, apesar de inconsistência muito séria, viés de publicação fortemente suspeito e todos os fatores de confusão residuais plausíveis, reduziram o efeito demonstrado.

Em n-ECR, a avaliação da incidência de MO mostrou um alto grau de evidência devido à forte associação apesar da RoB. Ademais, a avaliação da gravidade da MO constatou uma certeza de evidência muito baixa, apesar da forte associação, devido a um RoB grave, inconsistência muito grave, imprecisão muito grave e forte suspeita de viés de publicação.

Mais explicações sobre a avaliação de evidências estão disponíveis na Tabela 3.

Discussão

A MO é um dos efeitos adversos mais estudados na oncologia. Atualmente a forma mais segura de tratar e prevenir a MO é a utilização da laserterapia a qual é conhecida pela habilidade de provocar efeitos biológicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos, aumentando o metabolismo celular com notória habilidade de prevenir a mucosite oral [17]. Todavia, esse procedimento requer profissionais capacitados para o seu manuseio, tempo clínico para aplicação e possui um custo alto, visto que, para suprir um instituto oncológico na prevenção ou tratamento da MO, é necessário vários equipamentos e profissionais capacitados.

Com isso, essa revisão sistemática teve o intuito de avaliar se cuidados de higiene bucal reduzem a gravidade e a incidência de MO durante o tratamento antineoplásico de forma simples e eficaz, visando, além do benefício clínico, o custo-benefício institucional. Um total de 3,667 ensaios clínicos foram avaliados, destes 39 artigos foram incluídos nesse estudo, sendo 25 ECR e 14 n-ECR.

Nos artigos randomizados, o Rob nos mostrou que a maioria dos critérios tiveram um baixo risco, todavia o critério mais sofrido foi o viés na medição do resultado, apresentando, na grande maioria dos estudos, um risco de viés incerto. Este dado pode ser justificado pelo fato de que a maior parte dos estudos não mostrou escalas de avaliação de mucosite oral homogêneas, já validadas e utilizadas comumente, e alguns artigos antigos que não tinham uma escala apropriada, como a da OMS, sendo escalas de autoria própria ou, até mesmo, não mencionando a forma de avaliação.

Os estudos randomizados evidenciaram que os cuidados orais baseados em bochechos e géis, além de instruções de cuidados orais, tendem a um benefício clínico com relação à incidência de MO, porém não apresentam individualmente uma redução da incidência da mesma. Provavelmente devido à grande heterogeneidade significativa dos estudos, como a heterogeneidade de escalas de avaliação de MO, o tipo de protocolo de higiene, assim como a diferença nos cortes de tempo das avaliações, influenciando o desfecho negativo nesses resultados.

Nos estudos não randomizados, observou-se de moderado a alto risco de viés em todos os domínios onde apenas o domínio enviesamento, devido a derivações de intervenções pretendidas, demonstrou um baixo risco de viés e os dois domínios que mais foram penalizados foram os de viés devido ao confundimento e o relacionado à seleção de participantes, em razão de a grande heterogeneidade da amostra, como nos estudos de Mori et al. (2008) e Sherlacher et al. (1990), dificultando a comparação entre grupos.

Em relação a severidade, apenas dois estudos não randomizados, Legert e Kostaq, realizaram esta análise em que seus respectivos períodos de avaliação são realizados em três períodos diferentes. O estudo de Legert apresenta risco de viés de seleção, pois são realizadas avaliações em períodos com e sem serviço odontológico, no qual, mesmo apresentando uma melhora na severidade da mucosite em seu desfecho, deve-se avaliar esses achados com prudência, visto que a heterogeneidade é alta. Já em relação à severidade, foi encontrado um excelente nível de evidência que, apesar da alta heterogeneidade, conclui-se que mucosite oral tem a sua severidade fortemente reduzida devido aos cuidados em saúde oral.

Já a análise de incidência em estudos não randomizados demonstrou um alto nível de certeza de evidência, entretanto, ainda que estes estudos sejam não randomizados, é pouco provável que novos estudos venham a trazer um benefício significativo, alterando assim esse desfecho, mostrando, portanto, que há uma redução da incidência de mucosite oral nos ensaios clínicos não randomizados. Por outro lado, deve-se olhar com muita prudência a avaliação de severidade nos ensaios clínicos não randomizados, pois os únicos dois estudos que realizaram essa avaliação apresentaram uma série de limitações conforme descrito anteriormente.

Contudo, conseguimos observar uma redução da severidade de MO de forma extremamente significativa [CI95% = -2.37 to -1.17] tanto para bochechos e géis quanto para instruções de cuidados orais, mostrando um grande benefício clínico. Por mais que os estudos não mostrassem uma redução da incidência de MO e por mais que estes apresentassem uma grande heterogeneidade, nosso trabalho evidenciou que cuidados orais de modo geral promove benefício clínico na redução da severidade de MO em pacientes sob terapia oncológica.

Sabemos que a MO é causada por danos diretos do tratamento oncológico seja com quimio e/ou radioterapia, em que o tratamento induz uma apoptose do tecido epitelial e uma exposição do tecido conjuntivo, resultando em uma maior suscetibilidade a infecções oportunistas, com um elevado risco de morbidade e mortalidade[18-20]. Uma

revisão sistemática com metanálise Cardana et al. (2017) mostrou que o uso de clorexidina não mostrou desfecho favorável na incidência de MO em pacientes sob terapia antineoplásica, corroborando com nossos achados, indicando que, por mais que haja cuidados orais, a terapia antineoplásica vai ser capaz de induzir mucosite oral.

Esse tratamento nos mostra que, ainda que os cuidados não reduzissem a incidência, estes possuem um grande potencial clínico de beneficiar os pacientes restando a severidade de MO, na qual, diminuindo carga microbiana, conseguimos controlar infecções oportunistas e conseqüentemente o meio propício para progressão da MO[19-20].

Portanto, conclui-se que cuidados em saúde oral, reduzem fortemente a severidade e moderadamente a incidência de mucosite oral em paciente em tratamento antineoplásico, porém um dos grandes desafios é que estudos futuros realizem novos ensaios clínicos baseados em subpopulações específicas, em que os benefícios clínicos dos cuidados orais sejam mais fortemente evidenciados devido à baixa heterogeneidade populacional e terapêutica.

Referências

- 1- Hespanhol FL, Tinoco EMB, Teixeira, HGD, Falabella MEV, Assis, N MDP. (2010). Buccal manifestations in patients submitted to chemotherapy. *Ciencia & saude coletiva*, 15, 1085. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.005>
- 2- . Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dental Clinics of North America*.(2014) 58(2):341-9. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.005>
- 3- Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Seminars in Oncology Nursing* [Internet]. (2004);20(1):16-21. <https://doi.org/10.1053/j.soncn.2003.10.004>
- 4- Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplantation* (2001)27(S2):S3—S11. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702863> .
- 5- Elad S, Thierer T. Cost-effective analysis of topical chlorhexidine in hematologic patients at risk for oral mucositis. *Clinical Oral Investigations* (2015)19(8):1843-50. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1438-z>.
- 6- Vesty A, Gear K, Biswas K, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. Oral microbial influences on oral mucositis during radiotherapy treatment of head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer* (2019);28(6):2683-91. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05084-6>
- 7- Daugėlaitė G, Užkuraiytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina* (2019) 55(2):25. <https://doi.org/10.3390/medicina55020025>
- 8- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*(2009);6(7):e1000097.<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- 9- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology* (2009)62(10):e1-e34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>

- 10- Sideri S, Papageorgiou SN, Eliades T. Are orthodontic systematic reviews registered a priori in PROSPERO? *Journal of Orthodontics* (2017);44(4):249-55. <https://doi.org/10.1080/14653125.2017.1370773>
- 11- Booth A, Clarke M, Dooley G, Ghera D, Moher D, Petticrew M, Stewart L. The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. *Systematic Reviews* (2012);1(1). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-2>
- 12- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016);5(1). <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- 13- Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. (2019) 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
- 14- Sterne JA, Hernán MA, McAleenan A, Reeves BC, Higgins JP (2019). Assessing risk of bias in a non-randomized study. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* <https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch25>
- 15- Andrade C. Mean Difference, Standardized Mean Difference (SMD), and Their Use in Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry* .(2020) 81(5) <https://doi.org/10.4088/jcp.20f13681>
- 16- Brożek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, Phillips B, Lelgemann M, Lethaby A, Bousquet J, Guyatt GH, Schünemann HJ. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. *Allergy* (2009) 64(5):669-77. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x> .
- 17- de Oliveira RF, da Silva AC, Simões A, Youssef MN, de Freitas PM. Laser Therapy in the Treatment of Paresthesia: A Retrospective Study of 125 Clinical Cases. *Photomedicine and Laser Surgery* (2015)33(8):415-23. <https://doi.org/10.1089/pho.2015.3888>
- 18- Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplantation* (2003) 31(1):1-10. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703776>

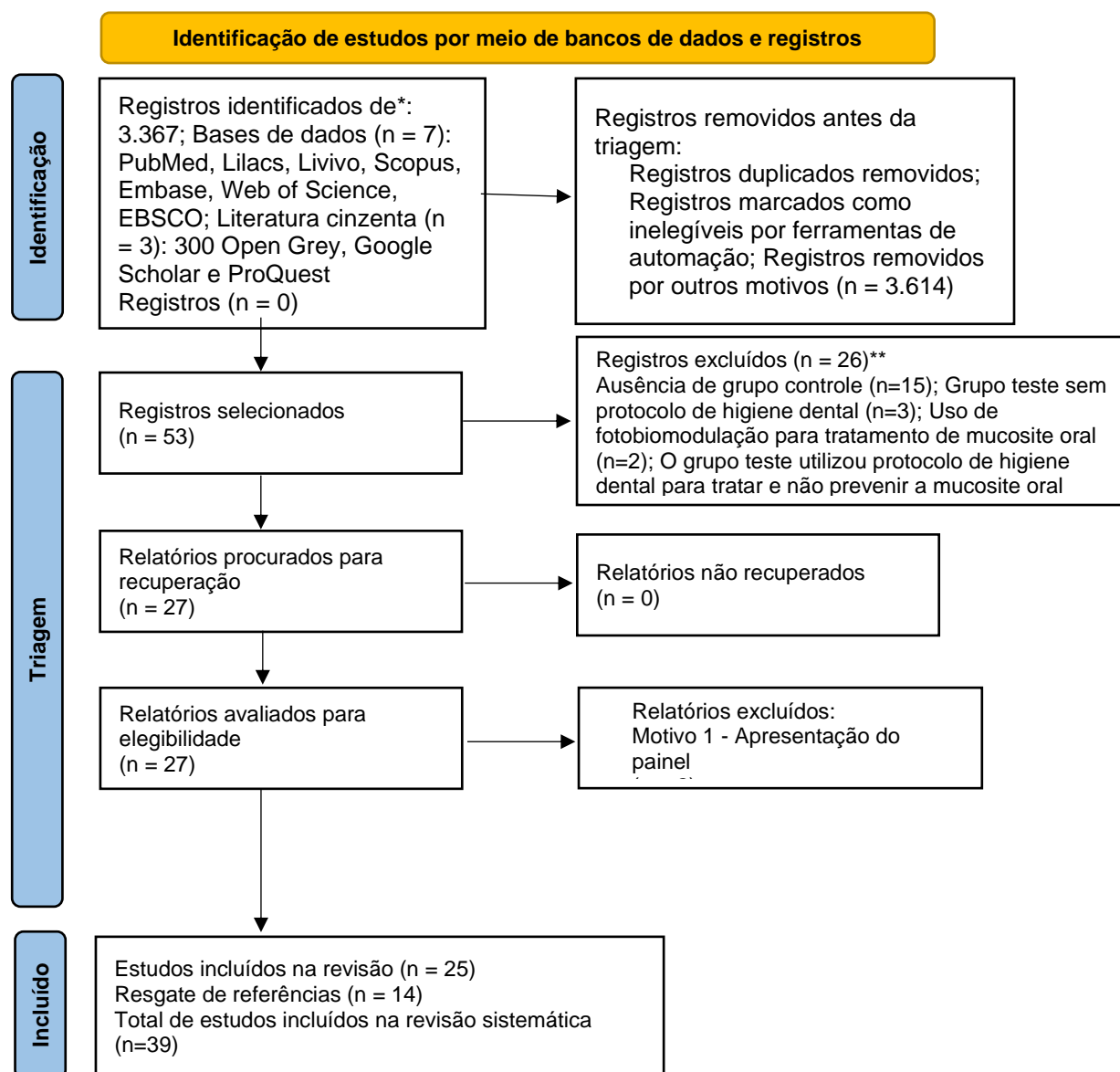
19- Scully C, Sonis S, Diz P. Oral mucositis. *Oral Diseases* (2006)12(3):229-41.

<https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01258>

20- Gandemer V, Deley MC, Dollfus C, Auvrignon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M et al. Multicenter Randomized Trial of Chewing Gum For Preventing Oral Mucositis in Children Receiving Chemotherapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* (2007) 29(2):86-94.

<https://doi.org/10.1097/mpb.0b013e318030a3e4>

Figura 1b: Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram apenas buscas em bancos de dados e registros.



*Considere, se possível, relatar o número de registros identificados em cada banco de dados ou registro pesquisado (em vez do número total em todos os bancos de dados/registros).

**Se foram usadas ferramentas de automação, indique quantos registros foram excluídos por um humano e quantos foram excluídos por ferramentas de automação.

Figura 2b: Gráfico de risco de viés: revisão dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os ECR incluídos na revisão sistemática.

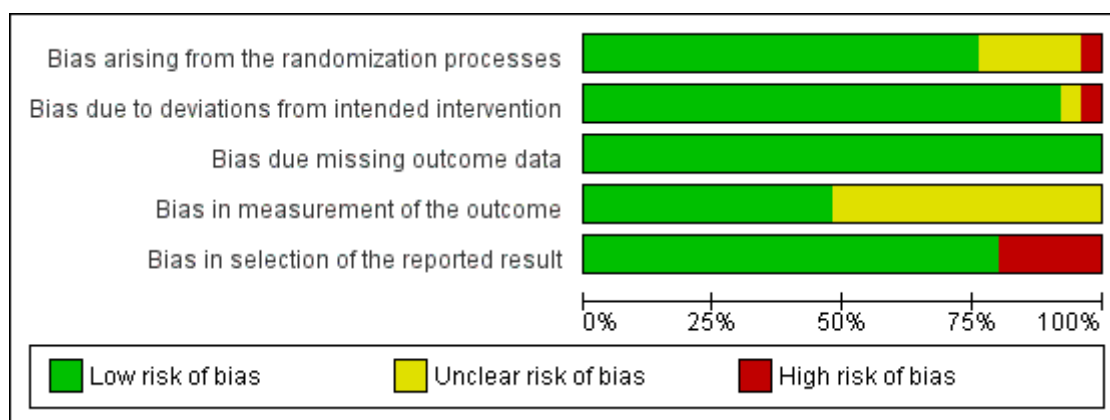


Figura 3b: Resumo do risco de viés: revisão dos julgamentos dos autores sobre cada viés de item de risco para cada estudo ECR incluído na revisão sistemática.

Study	Bias arising from the randomization processes	Bias due to deviations from intended intervention	Bias due missing outcome data	Bias in measurement of the outcome	Bias in selection of the reported result
Adamiatz et al., 1998	+	+	+	?	+
Bahrolololomi et al., 2020	+	+	+	+	+
Barker et al., 1991	+	+	+	+	+
Barreto et al., 2020	+	+	+	+	+
Borowski et al., 1994	+	+	+	+	+
Chaboukham et al., 2015	+	+	+	+	+
Diaz-Sanchez et al., 2015	+	+	+	+	+
Djuric et al., 2005	+	+	+	+	+
Dodd et al., 1996	+	+	+	+	+
Epstein et al., 1992	+	+	+	+	+
Ferrelli et al., 1988	+	+	+	+	+
Ferrelli et al., 1990	+	+	+	+	+
Filider et al., 1996	+	+	+	+	+
Footle et al., 1994	+	+	+	+	+
McCraw et al., 1995	+	+	+	+	+
Mubarak et al., 2020	+	+	+	+	+
Papas et al., 2003	+	+	+	+	+
Pou-fard-pachekenari et al., 2018	+	+	+	+	+
Ruggiero et al., 2018	+	+	+	+	+
Rutkauskas, et al., 1993	+	+	+	+	+
Saito et al., 2014	+	+	+	+	+
Shenep et al., 1998	+	+	+	+	+
Treister et al., 2017	+	+	+	+	+
Weisdorf et al., 1989	+	+	+	+	+
Yoneda et al., 2007	+	+	+	+	+

Figura 4b: Gráfico de risco de viés: revisão dos julgamentos dos autores sobre cada item de risco de viés apresentado como porcentagens em todos os n-ECR incluídos na revisão sistemática.

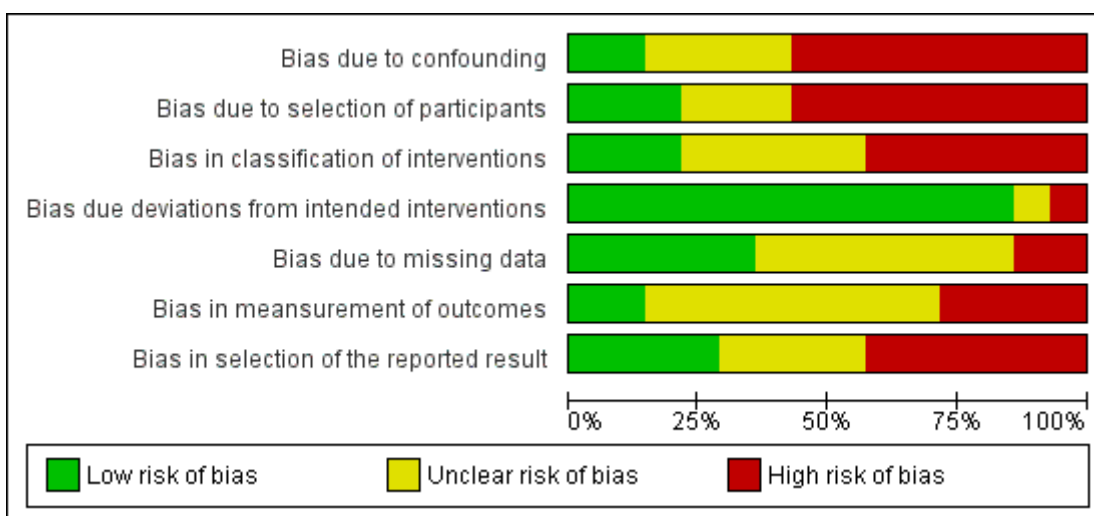


Figura 5b : Resumo do risco de viés: revisão dos julgamentos dos autores sobre cada viés de item de risco para cada estudo n-ECR incluído na revisão sistemática.

Estudo	Bias due to confounding	Bias due to selection of participants	Bias in classification of interventions	Bias due deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result
Beck et al., 1979	?	-	?	+	?	?	?
Cheng et al., 2001	+	+	+	+	+	+	+
Cheng et al., 2002	+	+	+	+	+	+	+
Costa et al., 2013	-	-	-	+	+	-	-
Dall'Oppo et al., 1990	-	-	-	?	?	?	-
Kashiwazaki et al., 2012	-	+	+	+	-	?	+
Kostak et al., 2020	-	?	-	+	+	-	-
Legert et al., 2014	-	-	-	+	?	?	-
Lewy-Polack et al., 1998	?	-	?	+	?	?	?
Luigiè et al., 2002	?	-	-	-	?	?	?
Mori et al., 2008	-	-	-	+	?	-	?
Pinto et al., 2006	-	?	?	+	+	?	+
Rapone et al., 2016	?	?	?	+	-	-	-
Scherlachner et al., 1990	-	-	?	+	?	?	-

Figura 6b : Forest plot para metanálise da incidência de MO em ECR incluído

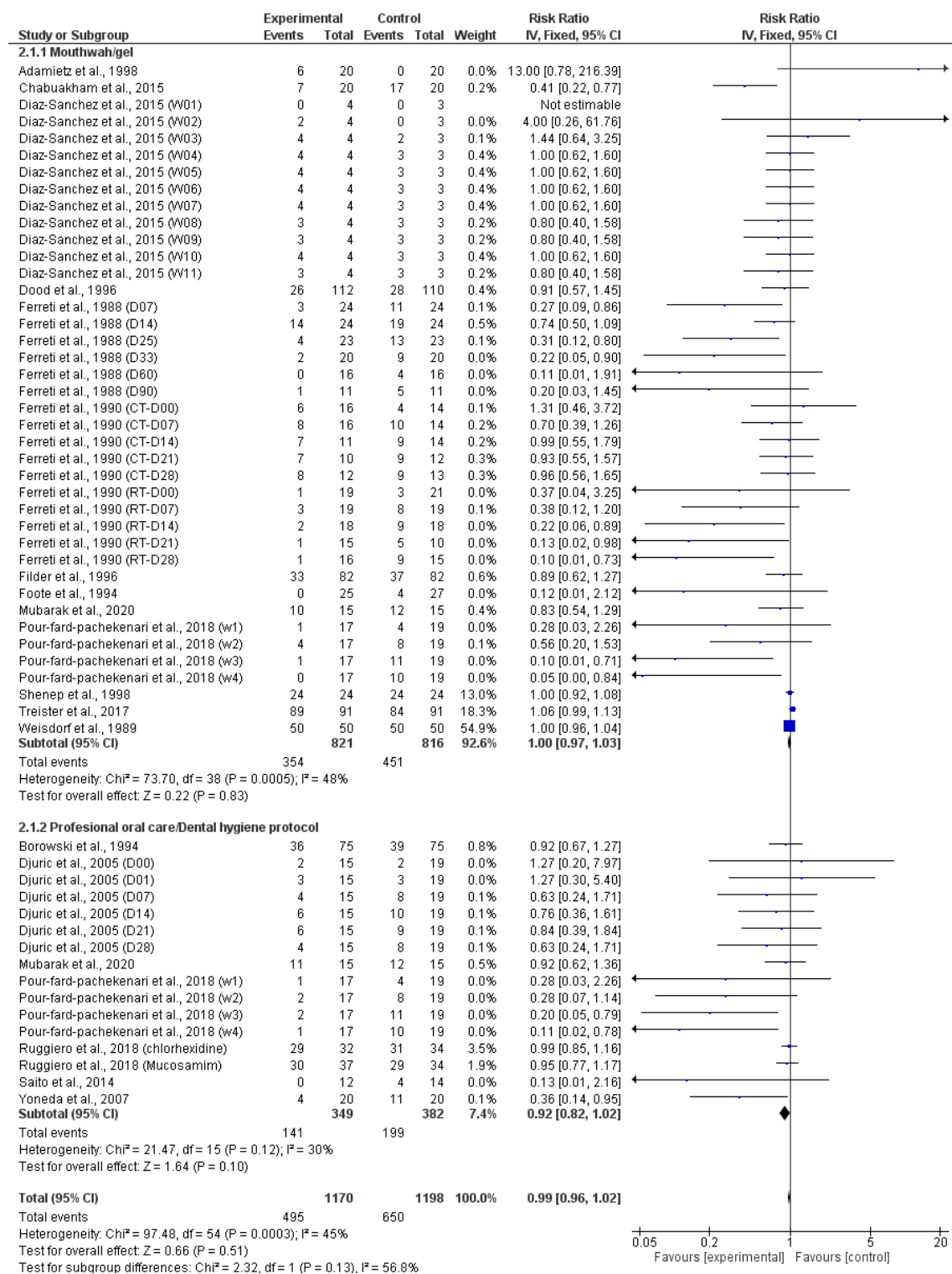


Figura 7b : Forest plot para metanálise da gravidade da MO no ECR incluído

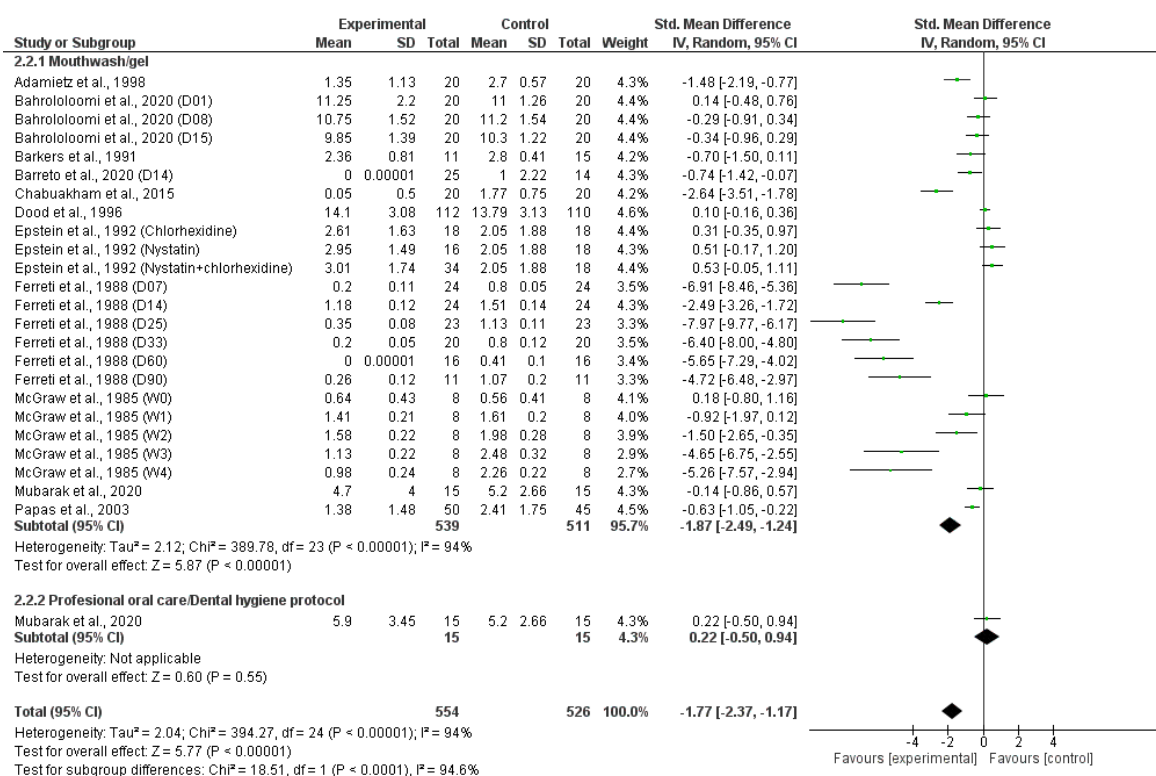


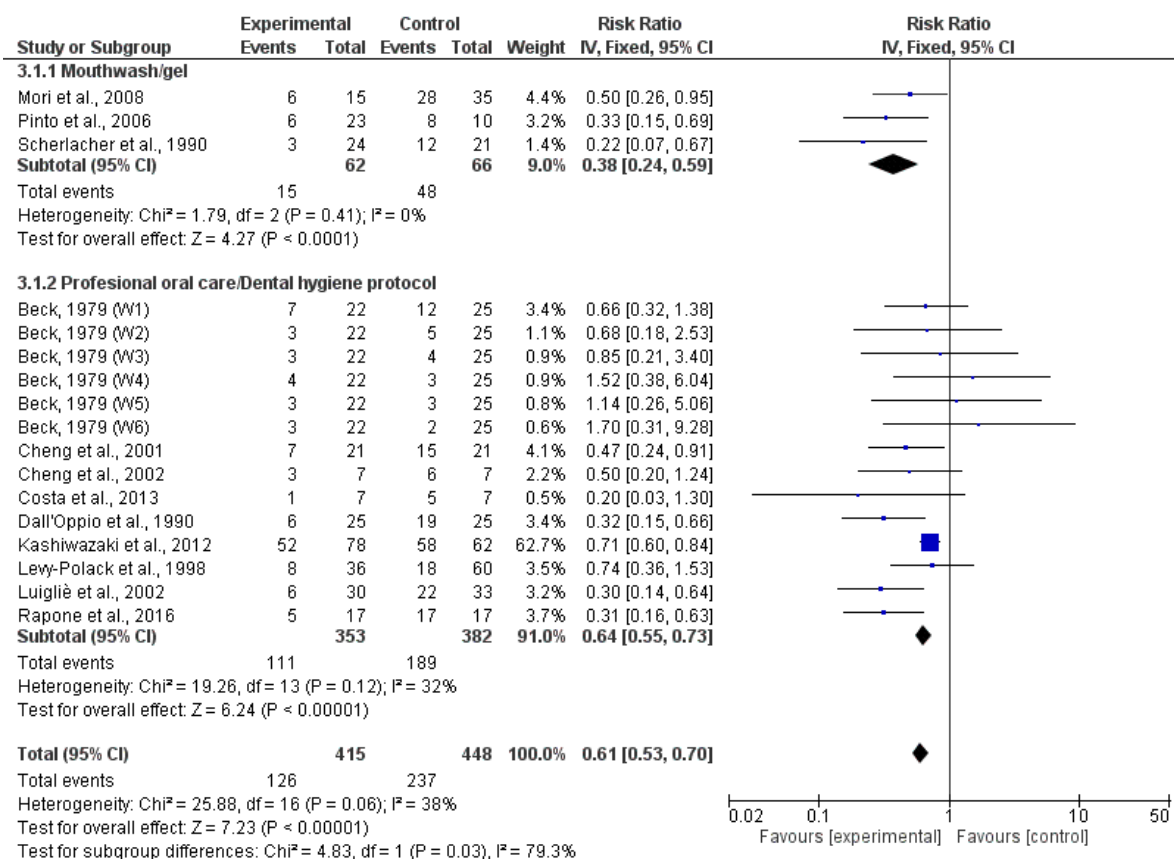
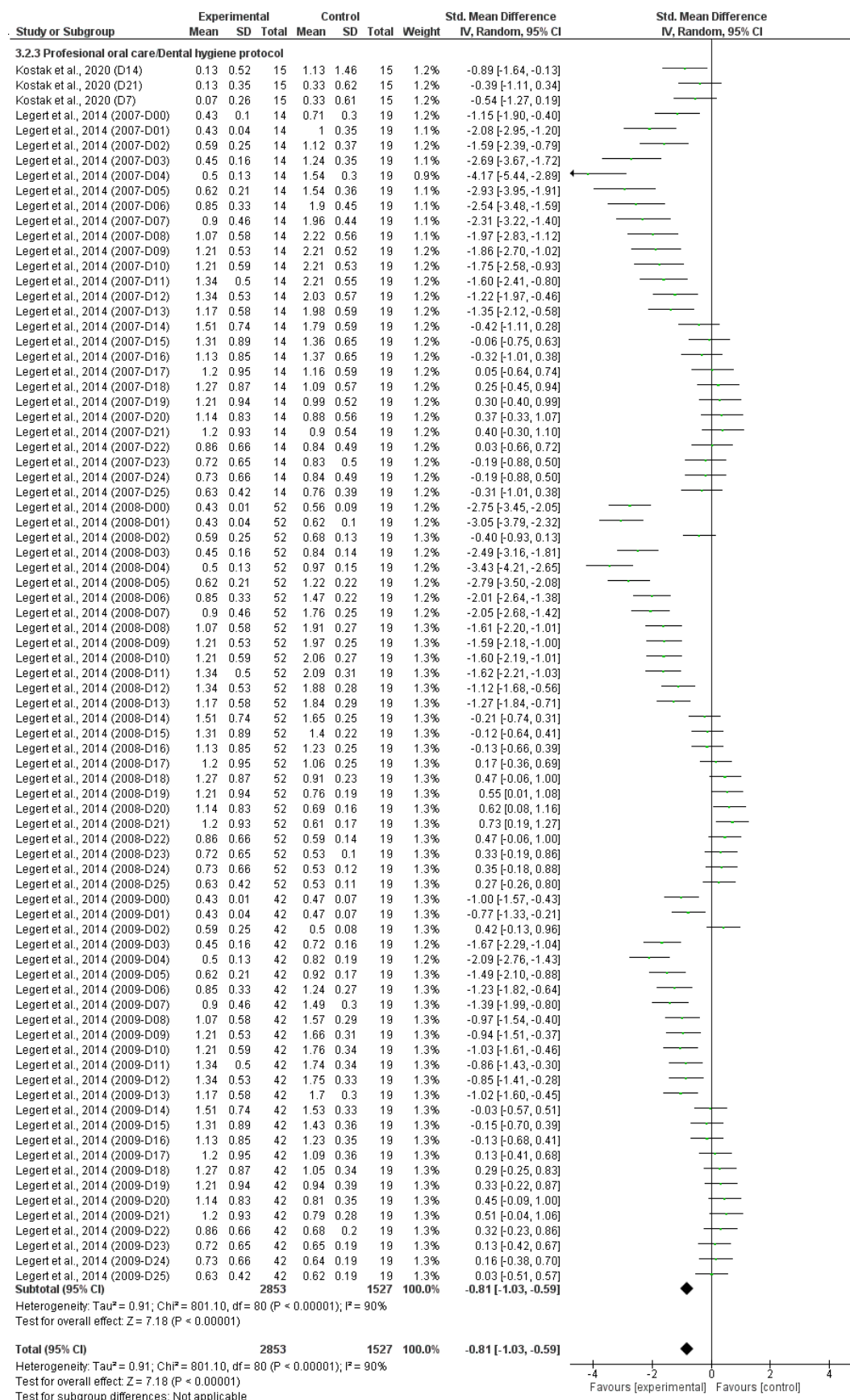
Figura 8b : Forest plot para metanálise da incidência de MO inn- ECR incluído

Figura 9b : Forest plot para metanálise de gravidade de MO em n-ECR incluído O inn- ECR incluído



7.TABELAS

Tabela 1b : Desenho do estudo de ensaios clínicos randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO

	País	Cego	Tratamento antineoplástico	Intervenção	Controle	Sexo (M/F)		Idade		Protocolo Higiene bucal
						Intervenção	Controle	Intervenção	Controle	
Adamietz et al., 1998	Alemanha	Não	Pacientes com tumores de cabeça e pescoço	Bochechos com iodopovidona	Bochechos com água estéril	17/3	17/3	Média = 35 Variação = 35-84	Média = 37 Variação = 37-75	Enxaguar 4 vezes ao dia (3 min cada) com 100 ml de solução de iodopovidona diluída 1:8.
Bahrololoomi et al., 2020	Iran	Único cego	Crianças com leucemia linfoblástica aguda	Bochechos com clorexidina e soro fisiológico	Colutórios com clorexidina e Persica	9/11	13/7	Média = 7.00±1.52	M = 7.04±1.79	Os pacientes foram orientados a escovar os dentes e enxaguar com gotas orais Persica (10 gotas em 15 ml de água) ou soro fisiológico (15 ml) duas vezes ao dia (após o café da manhã e o jantar) por duas semanas. Posteriormente, os pacientes de ambos os grupos foram instruídos a finalmente enxaguar com 15 ml de clorexidina 0,2% por 30 segundos e evitar comer e beber por uma hora.
Barker et al., 1991	USA	Não cego	RT para câncer de orofaringe	Colutórios com suspensão de sucralfato ou xarope de difenidramina/caulino-pectina	Pacientes retrospectivos sem enxaguatórios bucais	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado	Instrução de higiene oral e bochechos diários cegos comparando duas soluções
Barreto et al. 2020	Brasil	Não	QT em pacientes adultos com tumores	Instrução de higiene bucal e bochechos de chá	Instrução de higiene não oral e enxaguatório bucal sem chá	Não mencionado	Não mencionado	Media = 59 IQ = 52-68	Media = 58 IQ = 48.3-66.5	Escovar 3 vezes ao dia (após as principais refeições) e usar uma nova escova dental ao iniciar a QT, com cerdas macias e uniformes e creme dental pouco abrasivo.

Borowski et al., 1994	França	Não	hematológicos ou sólidos BMT pacientes	de camomila frio 4 vezes ao dia Protocolo Intensivo de Higiene Bucal	Sem protocolo de cuidados bucais intensivos	46/29	44/31	Média = 27±12	Média = 27±12	Tratamento de cáries, extração de dentes severamente comprometidos, raspagem e motivação nos cuidados bucais; (ii) durante a aplasia: escovação dos dentes e gengivas com escova de dentes pelo menos três vezes ao dia após as refeições; o método de escovação recomendado associado à técnica Bass sulcular e/ou método de Charters de acordo com o estado dentário e periodontal do paciente. A escovação dos dentes tinha que ser interrompida se ocorresse sangramento gengival incontrolável.
Chabuakham et al., 2015	Tailândia	Cross-over não cego	A maioria dos pacientes (65%) tem câncer de mama	Gel de mamão	Sem gel de mamão	Não mencionado	Não mencionado	Média = 43.5		Aplicação de gel mucoso 3 vezes ao dia 24h após o primeiro e segundo (teste de cruzamento) ciclos de QT
Diaz-Sanchez et al., 2015	Espanha	Duplo-cego, controlado por placebo	Carcinoma de células escamosas oral estágio III e IV	Gel bioadesivo de clorexidina 0,2%	Placebo bioadesivo	3/1	2/1	Média = 56.75 ± 6.90	Média = 63.33 ± 15.89	Cinco aplicações por dia, desde o início do tratamento do câncer até 2 semanas após a conclusão do tratamento de quimio-radioterapia (11 semanas de acompanhamento).

Djuric et al., 2005	Servia	Não	Pacientes com leucemia aguda	Protocolo Intensivo de Higiene Bucal	Sem protocolo de cuidados bucais intensivos	9/6	11/8	19–29 = 4 30–39 = 5 40–49 = 7 50–59 = 7 60–69 = 8 70–79 = 3	Inspeção cuidadosa da cavidade oral e avaliação odontológica e remoção de potenciais fontes de infecção e trauma por acúmulo de placa. Os pacientes foram motivados para higiene bucal intensiva antes e durante a TC. Eles receberam escovas dentais com cerdas de náilon macias e arredondadas e foram instruídos sobre as medidas de higiene bucal em pelo menos duas vezes ao dia, de manhã e à noite (método de Stillman modificado)
Dodd et al., 1996	EUA	Simples-cego, controlado por placebo	Pacientes com câncer de mama, pulmão ou outros cânceres	Bochechos com clorexidina	Bochechos com placebo	37/75	35/75	Média = 55.43 ± 15.04 Média = 57.9 ± 13.62	Clorexidina duas vezes ao dia após o café da manhã e antes de dormir
Epstein et al., 1992	Canadá	Não	BMT pacientes	Suspensão de clorexidina ou nistatina ou uma combinação de nistatina/clorexidina	Solução salina	53/33		Média 39.5 anos Variação = 18 - 78 anos	Bochechos com soluções teste e controle foram fornecidos pela equipe da enfermaria, quatro vezes ao dia após as refeições. Os pacientes foram solicitados a enxaguar por 1 minuto.
Ferreti et al., 1988	EUA	Duplo-cego controlado por placebo	Pacientes TCT	Solução de clorexidina a 0,12%	Solução placebo	Não mencionado	Não mencionado	Média = 28.6 Mediana = 32.5 Variação = 1-47 Média = 27.0 Mediana = 31 Variação = 5-51	Bochechos vigorosos três vezes ao dia com 15ml de solução de clorexidina a 0,12% por 30 s.

Ferreti et al., 1990	EUA	Duplo- cego controlad o por placebo	Leucemia, Linfoma, Carcinoma de células escamosas, Rabdomiosarco ma ou Câncer de pulmão	Solução de clorexidina a 0,12%	Solução placebo	Não mencionado	Não mencionado	Média-QT = 31.7 Variação = 1-70 Média-RT = 58.9 Variação = 27-77	Média-QT = 25.2 Variação = 1-70 Média-RT = 55.3 Variação = 34-80	Bochechar vigorosamente e gargarejar três vezes ao dia 15 ml do bochecho por 30 segundos e depois expectorar. Pacientes muito jovens para enxaguar foram esfregados com Dentífrícos.
Filder et al., 1996	EUA	Duplo- cego, controlad o por placebo	Não identificado	Colutório de camomila	Placebo mouthwash	43/39	50/32	Média = 64.3	Média = 63.4	Bochechos realizados três vezes ao dia por 14 dias a partir do primeiro dia de quimioterapia
Foote et al., 1994	EUA	Duplo- cego, controlad o por placebo	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço	Colutório com Clorexidina	Placebo mouthwash	19/6	22/5	Média = 64.5	Média =	Colutório de clorexidina com 15 mL, quatro vezes ao dia (usado como bochecho de 30 segundos, depois expectorado sem deglutição) durante todo o período de radioterapia e por 2 semanas depois;
McGraw et al., 1985	Canadá	Duplo- cego, controlad o por placebo	Pacientes com leucemia mieloblástica aguda	Colutório bucal com gluconato de clorexidina 0,12%	Colutório bucal com gluconato de clorexidina 0,12%		10/6	Média = 33 Variação = 15-54		Bochechos duas vezes ao dia com solução aquosa de gluconato de clorexidina ou soro fisiológico.
Mubarak et al., 2020	Arabia Saudita	Não	Crianças que recebem transplante de células-tronco hematopoiéticas	Escova de dentes extra macia ou spray oral de cálcio supersaturado	Sem escova de dentes extra macia e spray oral de cálcio supersaturado		20/25	Média= 7.7±3.12		Escova de dentes extra macia e água duas vezes ao dia com supervisão próxima ou pequena quantidade de spray oral de cálcio supersaturado e agite por trinta segundos e depois cuspa quatro vezes ao dia.

Papas et al., 2003	EUA	Duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes que recebem transplante de células hematopoiéticas	Caphosol gel mais Ca2+/PO43-enxágue neutro	Gel placebo	24/26	25/20	Média = 43 Variação = 19-69	Média = 42 Variação = 18-70	Durante o transplante, os pacientes usaram pelo menos quatro vezes ao dia, 30 ml de cada vez.
Pour-fard-pachekenari et al., 2018	Irã	Único cego	Crianças com leucemia mieloide aguda	Grupo de higiene bucal ou Grupo de bochechos de mel	Sem grupo de higiene bucal e enxaguante bucal com mel	Colutório de mel: 12/5 Cuidados bucais: 11/6	12/7	Não mencionado	Não mencionado	Grupo de cuidados bucais: um novo Oral-B® foi usado uma vez ao dia e solução salina normal, 60 cc, foi usada três vezes ao dia por 30 s na forma de gargarejo e retenção na boca Grupo de bochechos de mel: solução de bochechos de mel (relação mel/água de 1:20) sem contaminação bacteriana e temperatura de 37 °C foi usada antes e após cada refeição, e uma vez antes de dormir por 30 s, por meio de gargarejo e retenção na boca, para que a solução penetrasse em todas as partes da boca, incluindo gengiva e língua Sessão completa de raspagem oral profissional e alisamento radicular por equipe dedicada; ao final da sessão foram informados sobre a correlação entre saúde bucal e mucosite, orientados sobre a correta higiene bucal domiciliar e motivados a continuar essas orientações mesmo durante o período de internação. Os pacientes foram orientados pelo mesmo médico a reconhecer os sintomas da mucosite oral e aplicar Mucosamina spray ou bochechos de clorexidina 3-4 vezes ao dia após as refeições e higiene bucal
Ruggiero et al., 2018	Italia	Parcialmente cego	Pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas	Cuidados com a saúde bucal profissional + spray de mucosamim ou Cuidados com a saúde bucal profissional + enxaguante bucal com clorexidina	Sem cuidados profissionais de saúde oral + spray de mucosamim ou Sem cuidados de saúde bucal profissional + enxaguante bucal com clorexidina	24/13 ou 19/13	13/21 ou 18/16	<30a: 3 ou 2 31-40a: 6 ou 1 41-50a: 10 ou 9 53-60a: 12 ou 10 >60a: 6 ou 10	<30a: 3 ou 1 31-40a: 5 ou 3 41-50a: 5 ou 10 53-60a: 12 ou 13 >60a: 9 ou 7	

Rutkauskas, et al., 1993	EUA	Duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes com TCT e indução de QT	Bochecho com gluconato de clorexidina 0,12%	Bochecho com placebo	Não mencionado		TCT Média = 42.3 Variação = 27-37 Indução da QT Média = 31 Variação = 26-34	TCT Média = 38 Variação = 21-55 Indução da QT Média = 44.1 Variação = 35-50	Os pacientes foram instruídos a bocejar vigorosamente e gargarejar 1,5 cc do enxaguatório bucal por 30 segundos e depois expectorar, duas vezes ao dia após a limpeza oral de rotina.
Saito et al., 2014	Japão	Não	Mulheres com câncer de mama	Cuidados semanais de saúde bucal profissional	Nenhum cuidado de saúde bucal profissional semanal	0/14	0/12	Média = 52.8±8.4	Média = 58.4±9.8	Antes do início da QT e no momento da primeira administração da QT, os pacientes receberam instruções sobre escovação, nutrição e estilo de vida. As entrevistas, avaliações e conselhos foram repetidos após a segunda ciclo de QT.
Shenep et al., 1998	EUA	Duplo-cego, controlado por placebo	Crianças com câncer hematológico	Colutório com Sucralfato Suspensão	Colutório com suspensão placebo	13/11	13/11	Média = 10.4±10.7	Média = 11.9±17.7	A suspensão de sucralfato (100 mg/ml) foi administrada instruindo o paciente a primeiro bochechar o líquido na boca e depois engolir, repetindo a dose a cada 6 horas para uma dose diária total de 0,75 mg/kg pelo menos 2 horas depois e não depois 30 minutos antes das refeições, quando possível
Treister et al., 2017	Irlanda	Duplo-cego, controlado por placebo	Pacientes que recebem transplante de células hematopoiéticas	Caphosol A (soluções aquosas de fosfato) mais Caphosol B (soluções aquosas de Cálcio)	Placebo	62/48	56/54	Mediana = 13.7 Variação = 4.0-20.9	Mediana = 13.7 Variações = 4.1-21.9	As enfermeiras à beira do leito foram instruídas a misturar as duas seringas (Seringa A e Seringa B) em um copo e, em seguida, fazer com que o participante realizasse duas lavagens dentro de 15 minutos após a mistura. As enfermeiras forneceram metade da solução mista (15 ml) para o sujeito enxaguar bem a boca e gargarejar por 1 min e cuspir. O mesmo procedimento foi repetido com os 15 ml restantes de solução, por um tempo total de enxágue de 2 min.

Weisdorf et al., 1989	EUA	Simplex- cego, controlad o por placebo	Pacientes que recebem TCT	Solução de clorexidina a 0,12%	Solução placebo	36/14	28/22	Média = 22.5 Variação=1.9-54.7	Média = 25.5 Variação=1.7-49.5	Bochechos três vezes ao dia com 15ml de solução de clorexidina a 0,12% por 30 s.
Yoneda et al., 2007	Japão	Não	QT mais RT em pacientes com CEC de esôfago	Cuidado oral com escova dental por um dentista em combinação com irrigação e aspiração	Escovação dental com escova dental após as refeições por conta própria	17/3	18/2	Média = 62.6±8.4 Variação = 49-81	Média = 68.3±7.0 Variação = 56-79	Escovação dentária 15 min 3 dias por semana durante 2 a 4 semanas entre as 19:00 e as 20:00, após o jantar com solução de iodopovidona a 0,5% em escova interdental e bochecho com a mesma solução

QT = quimioterapia; RT = radioterapia. IQ = intervalo interquartil; TCT(bmt)= transplante de medula óssea; CEC= carcinoma de células escamosas

Tabela 2b : Desenho do estudo de ensaios clínicos randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO

	Tratamento específico	Início da intervenção	Dias de avaliação	Escala de mucosite oral	Resultado principal	Resultados menores
Adamietz et al., 1998	71,3 Gy fracionado a 1,9 Gy/dia + carboplatina 60mg/m ² na 1ª e na 5ª semanas	Antes e durante a QT	Diariamente por 35-37 dias	Escala da OMS	Redução significativa na gravidade da mucosite oral	Redução significativa na microbiota oral patogênica
Bahrololoomi et al., 2020	6-Mercaptopurina, Metotrexato, Vincristina e Prednisona.	Antes e durante a QT	Dias 1, 8 e 15	Escala OAG	Redução significativa na intensidade da mucosite oral	Não aplicado
Barker et al., 1991	4600 cGy de radiação de feixe externo de cobalto 60 em uma dose diária fracionada de 200 cGy para a cavidade oral e bilateralmente para o pescoço	Após 1600 cGy	Dias 7, 14, 21 e 28	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Nenhuma redução significativa na incidência de mucosite oral	Redução significativa na perda de peso e número de dias de interrupção da radiação
Barreto et al. 2020	Capecitabina, Carboplatina, Ciclofosfamida, Cisplatina, Docetaxel, Doxorubicina, Fluorouracil, Oxaliplatina e/ou Paclitaxel	Antes e durante a QT	Dias 1, 7 e 14	Escala da OMS	Nenhuma redução significativa na incidência de mucosite oral	Fluxo salivar: Sem diferenças significativas
Borowski et al., 1994	Não mencionado	Antes da QT	Avaliação diária durante 30 dias	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Redução significativa na gravidade da mucosite oral	Aumento significativo da mucosite oral livre de tempo
Chabuakham et al., 2015	Metotrexato, Doxorubicina, Pirarubicina, Vincristina, Vinblastina, Actinomicina D, Paclitaxel, Docetaxel, Cisplatina ou carboplatina	24h após o primeiro ciclo de QT	Dias 2 e 7 após primeiro e segundo ciclos de QT	Escala da OMS	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Aumento significativo da mucosite oral livre de tempo
Diaz-Sanchez et al., 2015	RT mais cisplatina 100 mg/m ² IV nos dias 1, 22 e 43 de irradiação	Durante RT mais QT	Semanalmente durante 11 semanas de RT mais QT	Escala da OMS	Não há diferenças significativas entre a incidência de mucosite oral	Nenhuma diferença significativa entre dor oral, desconforto e infecções locais
Djuric et al., 2005	Daunorubicina, AraC, Idarubicina, Etoposida, Cytosar, Oncovin, Endoxan, Prednisona, Asparaginase, Metotrexato, Vincristina e/ou Pronisona	Antes e durante a QT	Dias 0, 1, 7, 14, 21 e 28	Escala da OMS	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Melhora significativa na higiene dental na incidência de mucosite oral

Dodd et al., 1996	Doxorrubicina, bleomicina, etoposido, 5-fluoruracila, metotrexato, paclitaxel ou fludarabina	Durante a QT	Diariamente a partir de 120 dias	Escala OAG	Sem diferenças significativas na incidência ou gravidade da mucosite oral	Sem diferenças significativas no tempo de desenvolvimento da mucosite oral
Epstein et al., 1992	Not mentioned	Antes e durante a QT	Diária	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Nenhuma redução significativa na incidência de mucosite oral	Sem redução significativa de placa dentária, acúmulo e gengivite
Ferreti et al., 1988	Depleção de metotrexato ou células T	Durante a QT	Diariamente de 35 a 45 dias após o TCT e 60 dias após o TCT	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Redução significativa na incidência e gravidade da mucosite oral	Redução significativa no número de colônias de estreptococos orais
Ferreti et al., 1990	Nota mencionada protocolo de quimioterapia intensiva ou radiação de cabeça e pescoço de alta dose	Durante a QTouRT	Semanalmente a partir de 28 dias	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Redução significativa na incidência e gravidade da mucosite oral em pacientes com QT, mas não em pacientes com RT	Nenhuma redução significativa no número de estreptococos orais ou colônias de Gram -
Filder et al., 1996	Protocolos de QT de 5-fluoracila	Antes e durante a QT	Diariamente a partir de 14 dias	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Nenhuma redução significativa na incidência de mucosite oral	Não aplicado
Foote et al., 1994	45 Gy usando 1,20 a 2,20 Gy por fração, ou 30 Gy usando - 3,0 Gy por fração. Pacientes	Antes da 4ª dose de irradiação	Diariamente de 10 a 35 dias	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Nenhuma redução significativa na incidência e gravidade da mucosite oral	Não aplicado
McGraw et al., 1985	Citosina-arabinósido ou adriamicina ou amsacrina	Antes e durante a QT	Semanas 0, 1, 2, 3 e 4	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Redução significativa na intensidade da mucosite oral	Redução significativa no índice de placa dentária e pontuação de gengivite
Mubarak et al., 2020	Bussulfano, fludarabina, citosina, globulina antitumoral, ciclofosfamida e/ou metotrexato	Antes e durante a QT	Avaliação diária	Escala da OMS	Nenhuma redução significativa na incidência de mucosite oral	Não aplicado
Papas et al., 2003	Radiação corporal total, melfalano, citoxano, VP16-BUC ou EPA/carboplatina	Durante a QT	Avaliação diária	National Institute of Dental and Craniofacial Research Scale	Redução significativa na gravidade da mucosite oral	v
Pour-fard-pachekenari et al., 2018	Daunorrubicina e citarabina	Antes e durante a QT	Semanas 1, 2, 3 e 4	Escala da OMS	Redução significativa da intensidade da mucosite oral em bochechos com	Redução significativa na perda de peso em bochechos com mel >

Ruggiero et al., 2018	Não mencionado	Antes e durante a QT	Não mencionado	Escala OMAS	mel > protocolo de higiene bucal > controle	protocolo de higiene bucal > do que controle	Não aplicado
Rutkauskas, et al., 1993	Daunorrubicina, citarabina, vincristina, prednisona e/ou L-Asparaginase	Antes e durante a QT	Semanas 0, 1, 2, 3 e 4	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Redução significativa na gravidade da mucosite oral	Redução significativa na gravidade da mucosite oral	Sem diferenças no índice de placa dentária ou gengivite
Saito et al., 2014	Fluoruracila neoadjuvante ou adjuvante, epirrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel e/ou docetaxel	Antes da QT	Antes da QT e após o 2º ciclo da QT	Escala CTCAE	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Melhora significativa no estado de saúde bucal e melhora na reação em cadeia da polimerase. Sem diferenças de parâmetros hematológicas ou teste Saxon, Mucus TM ou Electrogustometer
Treister et al., 2017	Transplantes autólogos e alogênicos de medula óssea	Antes e durante a QT	Diariamente até o dia 20 dias após a infusão de células-tronco	Escala da OMS			Não houve diferenças significativas nas subescalas de Dor na Boca, OMDQ, incidência, duração ou dose total de opióides, incidência e duração da NPT, incidência de febre,
Shenep et al., 1998	Etoposídeo, Citarabina, Daunorrubicina, VP-16 e/ou 5-Azacitidina	Antes e durante a QT	Diariamente por uma média de 60,3±5,1 dias	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Nenhuma redução significativa na incidência de mucosite oral	Nenhuma redução significativa na incidência de mucosite oral	Não aplicado
Weisdorf et al., 1989	Metotrexato e outros	Durante a QT	Diariamente do BMT ao dia +35 após o BMT	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Nenhuma redução significativa na incidência e gravidade da mucosite oral	Nenhuma redução significativa na incidência e gravidade da mucosite oral	Nenhuma redução significativa na dor oral, infecções orais e estado nutricional
Yoneda et al., 2007	RT mais 5-fluoracila sozinho ou combinado com carboplatina ou nedaplatina	No início da quimioradioterapia	Não mencionado	Não mencionado	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Sem diferenças no número de estreptococos totais ou estreptococos mutans

DAE = daunorrubicina + ara-C + etoposídeo; CHOP = ciclofosfamida, doxorubicina, leucocristina (sulfato de vincristina), prednisona; IDICE = idarrubicina, ciclofosfamida, etoposídeo

Tabela 3b: Desenho do estudo de ensaios clínicos não randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO

	País	Tratamento antineoplásico	Intervenção	Control	Sexo (M/F)		Idade		Protocolo de higiene bucal
					Intervenção	Controle	Intervenção	Controle	
Beck et al., 1979	EUA	Pacientes com leucemia, linfoma ou câncer de mama, colorretal, hepatoma, pulmão, melanoma, pâncreas, próstata, sarcoma, estômago ou amígdalas	Oral health care	Sem cuidados com a saúde bucal	8/14	15/10	Média = 58.4 Variação = 33-76	Média = 57.7 Variação = 32.74	O tipo de higiene bucal foi determinado com base na condição do paciente
Cheng et al., 2001	Hong Kong	QT para crianças com tumores hematológicos ou sólidos	Protocolo de higiene bucal e informações sobre a importância da higiene bucal	Protocolo de higiene não bucal e informações sobre a importância da higiene bucal	17/4	14/7	Média = 10.38±3.2	Média = 10.24±3.2	Programa de higiene bucal de 10 minutos e diário de prática de higiene bucal em que a criança (ou pai) gravou todos os procedimentos de higiene bucal
Cheng et al., 2002	Hong Kong	QT para crianças com câncer hematológico	Oral care protocol	No oral care protocol	7/0	6/1	Média = 11.43±2.7	Média = 10.86±2.0	Escovação dos dentes, solução de cloreto de sódio a 0,9% e enxaguante bucal com clorexidina a 0,2% e programa de higiene bucal de 10 minutos, em que foram fornecidas as informações e instruções do protocolo de higiene bucal
Costa et al., 2013	Brasil	Crianças com TMO	Protocolo Intensivo de Higiene Bucal	Sem protocolo de cuidados bucais intensivos	Não mencionad	Não menciona do	Média = 7		Protocolo preventivo diário composto por cuidados de higiene bucal, incluindo escovação dos dentes duas vezes ao dia (manhã e noite), supervisionada por responsáveis, pais e/ou dentista, e bochechos com solução não alcoólica de clorexidina 0,12%
Dall'Oppio et al., 1990	Itália	Pacientes com câncer de pulmão, esôfago, mama, genital, linfoma	Protocolo de higiene bucal	Sem protocolo de higiene bucal	32/18		Variação = 46-68		Raspagem e alisamento radicular, educação em saúde bucal, bochechos com clorexidina 3 vezes ao dia, orientações nutricionais, vitamina A, vitamina E
Kashiwaza ki et al., 2012	Japão	Pacientes adultos que receberam TMOalogenico entre	Cuidados profissionais de saúde bucal	Retrospectiva não profissional de saúde bucal	44/34	32/30	Mediana = 47 Variação = 18–77	Mediana = 43 Variação = 15–66	Principalmente de limpeza mecânica realizada por dentistas e higienistas dentais (cuidados de saúde bucal baseados em higiene), nomeadamente escovar, passar fio dental e esfregar a mucosa oral com uma escova de

									esponja, que limpava completamente os dentes, a mucosa bucal, a língua e as próteses.
Kostak et al., 2020	Turkia	Crianças recebendo QT	Educação odontológica para crianças e suas mães	Nenhuma educação odontológica para crianças e suas mães	9/6	10/5	Média = 12.46 ± 3.27	Média = 12.87 ± 3.02	A educação foi dada às mães na brinquedoteca do ambulatório de oncologia pediátrica e às crianças em seus quartos. O treinamento durou cerca de 20 a 30 minutos. Após a apresentação, as crianças e seus
Legert et al., 2014	Suécia	Pacientes com transplante alogênico de células-tronco	Protocolo Intensivo de Higiene Bucal	Retrospectivo sem protocolo de cuidados bucais intensivos	91/80		Mediana = 40-55 Variação = 12-71		Escova de dentes extra macia e uso de escovas interdentais ou fio dental. Os pacientes foram orientados a manter a mucosa o mais úmida possível. Além disso, os pacientes foram instruídos a chupar lascas de gelo a cada duas ou três horas de vigília e a enxaguar a boca com solução salina isotônica a cada duas horas de vigília após o transplante.
Levy-Polack et al., 1998	Argentina	Crianças com linfoblástica aguda leucemia	Protocolo de higiene bucal	Sem protocolo de higiene bucal	18/18	34/26	Média = 6.5±3.7	Média = 7.4±4.1	A mouthwash with sodium bicarbonate and water after every meal; a mouthwash with a chlorhexidine (0.12%) twice a day (midmorning and evening); cleaning of mucosa with gauze soaked in iodopovidone, four times a day prior to the use of nystatin (500,000 units) and a daily rinse with sodium fluoride 0.05% (nonalcoholic solution). Each family was given a guide chart where the parents registered every intervention they performed.
Luiigliè et al., 2002	Italia	Pacientes com câncer de mama, pulmão, rim, testículo, estômago, esôfago ou colorretal	Protocolo de higiene bucal	Retrospectiva imediata sem protocolo de higiene bucal	9/26	7/26	Média = 52 Variação = 24-72	Média = 53 Variação = 26-70	Scaling and root planing, 0.2% chlorhexidine three times a day after major meals, seven days before to 15 days after each CT cycle. Chlorhexidine was used neat for the first three days and diluted 1:1 with water on the remaining days.
Mori et al., 2008	Japão	Adultos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas	Bochechos com água gelada	Retrospectiva sem pacientes com bochechos	8/7	19/16	Mediana = 50 Variação = 31-57	Mediana = 40 Variação = 20-56	Água gelada a cada 10 minutos logo após o início da infusão de citarabina, durante a infusão de 2 h de citarabina e por mais 1 h após a conclusão da infusão de citarabina (total de 3 h). A cada bochecho, os pacientes foram aconselhados a enxaguar bem a boca três vezes.
Pinto et al., 2006	Brasil	QT em crianças com leucemia linfoblástica aguda	Bochecho com gluconato de clorexidina 0,12%	Sem enxaguatório bucal com gluconato de	Não mencionad	Não menciona d	Não mencionad	Não mencionad	0,12% de gluconato de clorexidina

Rapone et al., 2016	Itália	Pacientes com câncer bucal submetidos a QT e/ou RT após reabilitação com prótese dentária	Protocolo de higiene	clorexidina a 0,12% Sem protocolo de higiene	10/7	Varição = 60-70 y	Cuidado bucal extensivo
Scherlacher et al., 1990	Alemanha	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço	Bochechos com sucralfato	Sem bochechos com sucralfato	Não mencionad	Não mencionad	4 x 1 g de suspensão de sucralfato por 5 minutos cada para enxaguar a boca e a garganta

QT = quimioterapia; RT = radioterapia. IQ = intervalo interquartil; TMO = transplante de medula óssea; CEC = carcinoma espinocelular

Tabela 4b : Caracterização do tratamento e resultados clínicos de ensaios clínicos não randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO

	Tratamento específico	Início da intervenção	Dias de avaliação	Escala de mucosite oral	Resultado principal	Resultados menores
Beck et al., 1979	Citoxano, mostarda nitrogenada, 5-fluoracila, metotrexato, citosar, 6-tioguanina, adriamicina, bleomicina, mitomicina-C, actinomicina-D, vincristina, nitrosureias, hidroxiureia, procarbazina, ifofasmda, cis-platina	Antes da QT	Diariamente a partir de 25 dias	Escala de mucosite oral desenvolvida pelos autores	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Sem diferenças na carga microbiana
Cheng et al., 2001	Antimetabólicos, alcalóides vegetais, antibióticos antitumorais e/ou outros	Antes da QT	Dias 1, 3, 7, 10, 14, 17 e 21	Guia de Avaliação Oral dos Eilers	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Redução nos escores de dor oral (escala de faces), bochechos de analgésico local e sem diferenças na incidência de neutropenia
Cheng et al., 2002	Metotrexato, Citarabina, Etoposido, Adriamicina, Vincristina, Ciclofosfamida e/ou Outros	Antes e durante da QT	In a 6-week period, seven cycles of QT	Escala OAG	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Redução significativa da dor relacionada à mucosite oral
Costa et al., 2013	Não mencionado	Durante a QT	Avaliação diária durante 10 dias	Não mencionado	Ligeira redução na incidência de mucosite oral	Não aplicado
Dall'Oppio et al., 1990	Metotrexato, 5-fluoruracila, bussulfano, clorambucil, nitrosoureia, mercaptamina, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina, vindesina, adriamicina, epirrubicina, bleomicina, epidofilosinas UP-16, UM-26, actinomicina, cisplatina, mitoxantrona, nitrosoureia ou procarbazina	Antes da QT	Não mencionado	Não mencionado	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Não aplicado
Kashiwazaki et al., 2012	Fludarabina/Busulfan ou CY/VP-16/TBI ou CY/TBI ou Outros ou Ciclosporina A + metotrexato ou Tacrolimus + metotrexato	Antes e durante o TMO	Não mencionado	Escala da OMS	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Redução significativa na neutropenia febril e proteína c-reativa, mas não na temperatura corporal
Kostak et al., 2020	Não mencionado	Antes da QT	Dias 0, 7, 14 e 21	Escala da OMS e Escala Internacional de	Redução significativa na gravidade da mucosite oral	Não aplicado

				Avaliação de Mucosite		
				Infantil		
Legert et al., 2014	Ciclosporina + metotrexato ou tacrolimus + sirolimus ou ciclosporina + prednisona ou ciclosporina + metotrexato + ciclofosfamida	Antes da QT	Avaliação diária durante 25 dias	Escala da OMS	Redução significativa na intensidade da mucosite oral	Não aplicado
Levy-Polack et al., 1998	Não mencionado	Antes e durante da QT	Sete a 14 dias e sempre que um paciente queixou-se dos sintomas.	Escala publicada anteriormente de mucosite oral	Redução significativa na gravidade da mucosite oral	Melhora na higiene oral, redução na incidência de candidíase, mas não sangramento oral e hipossalivação
Luiigliè et al., 2002	5-fluoruracila e/ou outros	Antes e durante da QT	Diariamente 7 dias antes e 15 dias após cada ciclo QT	Escala da OMS	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Melhora na saúde gengival e redução do biofilme oral
Mori et al., 2008	Irradiação corporal total e altas doses de citarabina, ciclosporina A ou tacrolimus em combinação com metotrexato de curto prazo	Diariamente a partir do dia do TCTH até o dia 28 pós-transplante ou até a resolução completa da mucosite oral		NCI - escala CTC	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Não aplicado
Pinto et al., 2006	Metotrexato	10 dias consecutivos após cada infusão de metotrexato durante a intensificação da quimioterapia	Não mencionado	Não mencionado	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Sem diferenças na candidíase, coloração de Papanicolaou oral ou intensidade de dor auto-relacionada
Rapone et al., 2016	Não mencionado	Antes de QT e/ou RT	2 semanas antes de RT/CT, 5-6 dias depois e a cada 7-10 dias	Escala de Classificação da Mucosa Oral	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Redução significativa na incidência de infecção oral e xerostomia
Scherlacher et al., 1990	60-70Gy de telecobalto RT em frações de 2Gy diariamente em mortos e pescoço	Durante RT	Diariamente por 30-35 dias	Não mencionado	Redução significativa na incidência de mucosite oral	Redução significativa no número de interrupções de RT

DAE = daunorrubicina + ara-C + etoposido; CHOP = ciclofosfamida, doxorubicina, leucocristina (sulfato de vincristina), prednisona; IDICE = idarrubicina, ciclofosfamida, etoposídeo

Tabela 5b: Análise GRADE-pro de algumas evidências de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e não randomizados avaliando protocolos de higiene dental para prevenção de MO

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Design de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Incidência de mucosite oral em ECR												
20	Ensaaios randomizados	não é sério	não é sério	não é sério	séria	suspeita de viés de publicação	495/1170 (42.3%)	650/1198 (54.3%)	RR 0.99 (0.96 to 1.02)	5 a menos por 1.000 (de 22 a menos para mais 11)	⊕⊕○○ Baixo	CRITICO
Gravidade da mucosite oral em ECR												
12	Ensaaios randomizados	não é sério	muito sério	não é sério	não é sério	suspeita de viés de publicação associação muito forte toda confusão residual plausível reduziria o efeito demonstrado	554	526	-	SMD 1.77 SD lower (2.37 lower to 1.17 higher)	⊕⊕⊕⊕ Alto	CRITICO
Incidência de mucosite oral em não ECR												
11	Ensaaios não randomizados	séria	não é sério	não é sério	não é sério	forte associação	126/415 (30.4%)	237/448 (52.9%)	RR 0.61 (0.53 to 0.70)	206 menos por 1.000 (de 249 a menos para 159 a menos)	⊕⊕⊕⊕ Alto	CRITICO
Gravidade da mucosite oral em não ECR												

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº de estudos	Design de estudo	Risco de viés	Inconsistência	Indireta	Imprecisão	Outras considerações	[intervenção]	[comparação]	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
2	Ensaio não randomizado	Sério	muito sério	não é sério	muito sério	suspeita de viés de publicação forte associação	2853	1527	-	SMD 0,81 SD inferior (1,03 inferior a 0,59 inferior)	⊕○○○ Muito baixo	CRÍTICO

IC: intervalo de confiança; RR: razão de risco; SMD: diferença média padronizada

8.CONCLUSÃO GERAL

Os pacientes submetidos tratamento de quimioterapia (QT) que apresentam uma baixa prevalência de mucosite oral (MO) são em sua grande maioria mulheres, entretanto foi observado que mulheres entre a quarta e quinta década de vida, que faziam QT com quimioterápicos como carboplatina, cisplatina, docetaxel e bevacizumabe, com IMC elevado apresentavam-se em grupos de risco importantes. Além disso os pacientes com tumores de cabeça e pescoço a combinação com radioterapia de cabeça e pescoço e uso de carboplatina entram como fator de risco crítico para desenvolvimento de musocite oral (MO). Adicionalmente, cuidados em saúde oral, reduzem fortemente severidade e moderadamente a incidência de mucosite oral em paciente em tratamento antineoplásico, porem um dos grandes desafios é que estudos futuros realizem novos ensaios clínicos baseados em subpopulações específicas, onde os benéficos clínicos dos cuidados orais podem sejam mais fortemente evidenciados devido a baixa heterogeneidade populacional e terapêutica.

10.REFERÊNCIAS

- ADAMS, G.P.; WEINER, Louis M. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nature biotechnology*, v. 23, n. 9, p. 1147-1157, 2005.
- ALLEN, C; HER, S; JAFFRAY, D.A. Radiotherapy for cancer: present and future. *Advanced drug delivery reviews*, v. 109, p. 1-2, 2017.
- AL-MALKY, H.S.; AL HARTHI, S. E.; OSMAN, A.M.M. Major obstacles to DOXrubicin therapy: Cardiotoxicity and drug resistance. *Journal of Oncology Pharmacy Practice. J Oncol Pharm Pract*, v.26, n.2, p.434-444, 2020.
- ALMEIDA, V.L.; LEITÃO A.; REINA L.D.B.;MONTANARI, C.A.; LOPES, M.T.P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química nova*, v. 28, p. 118-129, 2005
- AMORIM, G. ; CORDEIRO, J.; FIGUEIREDO, E.; MONTEIRO, M.; FERREIRA, A. Tratado de oncologia. Rio de Janeiro: Revinter, v.1, n.1, p.1259-1362, 2013.
- BARCHIESI, G .; MAZZOTA, M .; KRASNIQI, E .; PIZZUTI, L .; MARINELLI, D .; CAPOMOLLA, E .; VICI, P.. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current knowledge and future perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 10, p. 3528, 2020.
- BARROS, A.F.; UEMURA, G.; MACEDO, J.L.S. Tempo para o acesso ao tratamento do câncer de mama no Distrito Federal, Brasil Central. *Rev bras med ginecol obstet*, v.11, n.11, p.458-463, 2017
- BENSADOUN, R.J.; EPSTEIN, J.B.; NAIR, R.J.; BARASCH, A.; DURLACHER, J.E.R; MIGLIORATI, C. Safety and efficacy of photobiomodulation therapy in oncology: A systematic review. *Cancer Med*, v.9, n.22, p.8279-8300,2020.
- BJORDAL, J.M .; BENSADOUN, R. J .;TUNÈR, J .;FRIGO, L .;GJERDE, K., & LOPES-MARTINS, R.. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*, v. 19, n. 8, p. 1069-1077, 2011.
- BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R. Terapêutica oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos. 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

- Chabner, B. A.; CALABRESI, P. Em As Bases Farmacológicas da Terapêutica; Goodman, L. S.; Gilman, A., eds.; M^c Graw Hill: Rio de Janeiro, 1995, p. 903-949
- CHENG, K.K.F. Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. *Journal of clinical nursing*, v. 16, n. 11, p. 2114-2121, 2007.
- COSTA, M.A.D.L.; CHAGAS, S.R.P. Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Breast Cancer: Literature Review. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.2, n.59, p.261-269, 2016.
- COUGHLIN, S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Adv Exp Med Biol*, v.1152, n.2, p.9-30, 2019.
- DAMBER, J.E. Endocrine therapy for prostate cancer. *Acta Oncologica*, v. 44, n. 6, p. 605-609, 2005
- DE OLIVEIRA, RF, SILVA, AC, SIMÕES, A., YOUSSEF, MN, E DE FREITAS, PM. Laser Therapy in the Treatment of Paresthesia: A Retrospective Study of 125 Clinical Cases. *Photomedicine and Laser Surgery*, v.33, n.8, p.415-423, 2015
- DELANEY, G .; JACOB, S., FEATHERSTONE, C.; BARTON, M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, v. 104, n. 6, p. 1129-1137, 2005.
- EISENBRAN, J.; SCHEER, R.; KRÖZ, M.; SCHAD, F.; HUBER, R. Quality of life in breast patients during chemotherapy and concurrent therapy with a mistletoe extract. *Phytomedicine*, v.18, n.1, p.151-157, 2016.
- ELTING, L.S .; COOKSLEY, C.D .; CHAMBERS, M..S .; GARDEN, A.S. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 68, n. 4, p. 1110-1120, 2007.
- ELTING, L.S .; COOKSLEY, C .; CHAMBERS, M .; CANTOR, S.B .; MANZULLO, E .; RUBENSTEIN, E.B. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**, v. 98, n. 7, p. 1531-1539, 2003.

- FILICKO, J.; LAZARUS, H. M.; FLOMENBERG, N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. **Bone Marrow Transplantation**, v. 31, n. 1, p. 1-10, 2003.
- FISHER, B. Biological research in the evolution of cancer surgery: a personal perspective. *Cancer research*, v. 68, n. 24, p. 10007-10020, 2008
- FREITAS, P. M.; SIMÕES A. "Lasers in dentistry: guideline for clinical practice" Willey Beckwell., v.49, n.1, p. 27-33, 2015
- GADISA, D.A; ASSEFA, M; WANG, S.H. Toxicity profile of DOXrubicin-Cyclophosphamide and DOXrubicin-Cyclophosphamide followed by Paclitaxel regimen and its associated factors among women with breast cancer in Ethiopia: A prospective cohort study. *J. Oncol Pharm Pract*, v. 26, n.8, p.1912-1920, 2020
- GHOSH, C; LUONG, G; SUN, Y. A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway. *Journal of Cancer*, v. 12, n. 9, p. 2735, 2021.
- GROSSO, G .; BELLA, F .; GODOS, J .; SCIACCA, S .; DEL RIO, D .; RAY, S .; GIOVANNUCCI, E. L. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutrition reviews*, v. 75, n. 6, p. 405-419, 2017.
- HAHN, W.C.; WEINBERG, R.A. Rules for making human tumor cells. *New England Journal of Medicine*, v. 347, n. 20, p. 1593-1603, 2002.
- HAN, Y.; LIU, D.; LI, L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *American journal of cancer research*, v. 10, n. 3, p. 727, 2020.
- JIANG, Y.; CHEN, M.; NIE, H.; YUAN, Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Human vaccines & immunotherapeutics*, v. 15, n. 5, p. 1111-1122, 2019.
- KUBA, S.; FUJIYAMA, R., YAMANOUCHI, K.; MORITA, M.; SAKIMURA, C.; HATACHI, T.; EGUCHI, S. "Awareness of Dysgeusia and Gustatory Tests in Patients Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer". *Supportive Care in Cancer*, v. 26, n.11, p. 3883–89, 2018

- LALLA, R.V.; BOWEN, J.; BARASCH, A.; ELTING, L.; EPSTEIN, J.; KEEFFE, D. M. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, v. 120, n. 10, p. 1453-1461, 2014.
- LALLA, R.V.; BRENNAN, M.T.; GORDON, S.M.; SONIS, S.T.; ROSENTHAL, D. I.; KEEFFE, D.M.. Oral mucositis due to high-dose chemotherapy and/or head and neck radiation therapy. *JNCI Monographs*, v. 2019, n. 53, p. 1g2011, 2019.
- LÓPEZ, B.C. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*, v.6, n.1, p.80-90, 2018
- MALONE, E.R.; OLIVA, M.; SABATINI, P. J.; STOCKLEY, T. L.; SIU, L. L. . Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome medicine*, v. 12, n. 1, p. 1-19, 2020.
- MOBADDER, M.E.; FARHAT, F.; MOBADDER, W.E.M.; NAMMOUR, S. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysphagia, Oral Dryness, Taste Alteration, and Burning Mouth Sensation Due to Cancer Therapy: A Case Series. *Int J Environ Res Public Health*, v. 16, n.22, p. 4505, 2019
- NAGATANI, A.; OGAWA, Y.; SUNAGA, T.; TOMURA, K.; NAITO, Y.; FUJII, N.; SASAKI, T. Analysis of the Risk Factors for Severe Oral Mucositis in Head and Neck Cancer after Chemoradiotherapy with S-1. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, v. 137, n. 2, p. 221-225, 2017
- OLIVEIRA, R.B.; ALVES, R.J. Agentes antineoplásicos biorredutíveis: uma nova alternativa para o tratamento de tumores sólidos. *Química nova*, v. 25, p. 976-984, 2002.
- ONGNOK, B.; CHATTIPAKORN, N.; CHATTIPAKON, S.C.. DOXRubicin and cisplatin induced cognitive impairment: The possible mechanisms and interventions. *Exp. Neurol*, v. 32, n.4, p.113-118,2020
- PETERSON, D.E.; ÖHRN, K.; BOWEN, J.; FLIEDNER, M.; LEES, J.; LOPRINZI, C.; LALLA, R.V. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Supportive Care in Cancer*, v. 21, n. 1, p. 327-332, 2013
- RUSSI, E.G.; RABER-DURLACHER, J.E.; SONIS, S.T. Local and systemic pathogenesis and consequences of regimen-induced inflammatory responses in patients with head and neck cancer receiving chemoradiation. *Mediators of inflammation*, v. 2014, 2014.

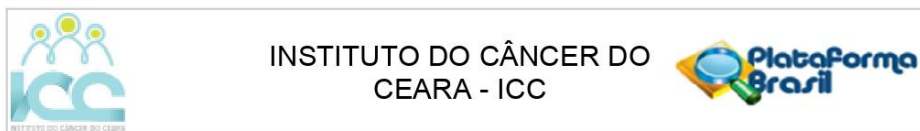
- SAUNDERS, D.P.; EPSTEIN, J. B., ELAD, S.; ALLEMANO, J.; BOSSI, P.; VAN DE WETERING, M. D.; LALLA, R. V. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, v. 21, n. 11, p. 3191-3207, 2013.
- SCHAUB, L; HARRABI, S.B; DEBUS, J. Particle therapy in the future of precision therapy. *The British Journal of Radiology*, v. 93, n. 1114, p. 20200183, 2020.
- SONIS, S.T. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral diseases*, v. 16, n. 7, p. 597-600, 2010
- SONIS, S.T. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, v. 13, n. 5, p. 380-389, 2002.
- SONIS, Stephen T. The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer*, v. 4, n. 4, p. 277-284, 2004.
- SUN, W.; SHI, Q.; ZHANG, H.; YANG, K.; KE, Y.; WANG, Y.; QIAO, L. Advances in the techniques and methodologies of cancer gene therapy. *Discovery medicine*, v. 27, n. 146, p. 45-55, 2019.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES et al. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. Published November 27, 2017. 2019.
- WALDMANN, T.A. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, v. 10, n. 12, p. a028472, 2018.
- WU, S.; ZHU, W.; THOMPSON, P.; HANNUN, Y. A. Evaluating intrinsic and non-intrinsic cancer risk factors. *Nature communications*, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2018.
- WU, X.; CHEN, P.; SONIS, S. T.; LINGEN, M. W.; BERGER, A.; TOBACK, F. G. A novel peptide to treat oral mucositis blocks endothelial and epithelial cell apoptosis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, v. 83, n. 3, p. e409-e415, 2012.
- ZHANG, WW.; W. W.; LI, L.; LI, D.; LIU, J.; LI, X.; LI, W.; LAM, D.M.K. The first approved gene therapy product for cancer Ad-p53 (Gendicine): 12 years in the clinic. *Human gene therapy*, v. 29, n. 2, p. 160-179, 2018.

NUNES, R.D.; MARTINS, E.; FREITAS-JUNIOR, R.; CURADO, M.P.; FREITAS, N.M.A.; OLIVEIRA, J.C. Estudo descritivo dos casos de câncer de mama em Goiânia, entre 2003 -2010. Rev. Col. Bras. Cir, v.4, n.38, p. 212-216, 2011

WERNER, T.L; RAY, A.; LAMB, J.G; BROCKLIN, V.M; HUEFTLE, K.; COHEN, A.L; BECK, A.C; BUYS, S.S; DYESS, D.L; BUTLER, T.W. A Phase I Study of Neoadjuvant Chemotherapy With Nab-Paclitaxel, DOXRubicin, and Cyclophosphamide in Patients With Stage II to III Breast Cancer. Clin Breast Cancer, v.17, n.7, p.503-509, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, RIO DE JANEIRO, INCA; Acesso: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> , em 13 de Janeiro de 2022 (13:00)

11.ANEXO I – Parecer do Comitê de Ética



INSTITUTO DO CÂNCER DO
CEARA - ICC

Plataforma
Brasil

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA, SEVERIDADE E FATORES DE RISCO PARA EFEITOS ADVERSOS ORAIS EM PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA PARA TUMORES SÓLIDOS: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

Pesquisador: Paulo Goberlânio de Barros Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32536720.2.0000.5528

Instituição Proponente: Instituto do Cancer do Ceara

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.062.135

Apresentação do Projeto:

O câncer é a primeira ou a segunda principal causa de morte antes dos 70 anos em 91 dos 172 países do mundo, e ocupa a terceira ou quarta em 22 países adicionais e com isso as medidas terapêuticas têm evoluído drasticamente nos últimos 20 anos. Os tumores sólidos podem ser tratados por cirurgia, hormonioterapia, radioterapia e quimioterapia e esta última, por agir sistemicamente, apresenta diversos efeitos colaterais em boca. A disgeusia e a mucosite oral (MO) são os efeitos adversos mais comuns em cavidade oral e dependendo da severidade pode ser necessária a interrupção o tratamento. Tendo em vista que a identificação de fatores de risco para esses efeitos adversos é crucial para o desenvolvimento de condutas clínica individualizadas, o presente estudo tende avaliar a incidência/severidade e fatores de risco aos efeitos adversos orais mais prevalentes, a diseugia e a MO, em pacientes com tumores sólidos tratados com QT no Hospital Haroldo Juaçaba/Instituto do Câncer do Ceará (HHJ/ICC). Para isso será utilizada a ferramenta de escalas de toxicidade do sistema de prontuário eletrônico do HHJ/ICC para levantamento das avaliações de diseugia e MO realizadas em um período de dois anos (01.01.2018 a 31.12.2019). A partir de então, os prontuários serão individualmente avaliados para coleta das seguintes informações: sexo, idade, peso, altura, intenção da QT (adjuvante, neoadjuvante, paliativa), estadiamento TNM, protocolo de QT e sítio do tumor primário. No caso dos pacientes com tumores de cabeça e pescoço serão levantadas informações acerca de

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
Bairro: RODOLFO TEÓFILO **CEP:** 60.430-230
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3288-4653 **Fax:** (85)3228-4653 **E-mail:** eco@icc.org.br



INSTITUTO DO CÂNCER DO
CEARA - ICC



Continuação do Parecer: 4.062.135

realização e protocolo de radioterapia de cabeça e pescoço. Os dados serão cruzados com o grau da diseugia e da MO por meio dos testes X^2 e regressão logística multinomial (SPSS, $p < 0,05$). A identificação de fatores de risco para diseugia e MO durante QT para tumores sólidos pode auxiliar na individualização das orientações em saúde durante a QT, melhorando os autocuidados e minimizando outros efeitos adversos.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a incidência e fatores de risco dos efeitos adversos orais mais comuns, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes submetidos a quimioterapia para tumores sólidos.

Objetivos Secundários: • Identificar a prevalência dos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes em tratamento

quimioterápico para tumores sólidos no HHJ/ICC. • Quantificar os graus de severidade dos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores sólidos no HHJ/ICC. • Avaliar a influência de achados dados clínicos na prevalência e severidade dos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes em sob

quimioterapia para tumores sólidos no HHJ/ICC. • Avaliar a influência dos protocolos de quimioterapia e do sítio do tumor primário na prevalência e severidade dos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a diseugia e a mucosite oral, em pacientes em tratamento quimioterápico para tumores sólidos no HHJ/ICC.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

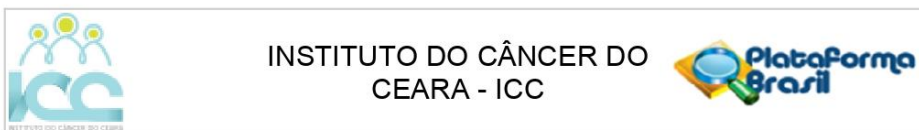
Riscos: Tendo em vista que o presente estudo trata-se de uma análise de prontuários, o risco inerente desse tipo de estudo se perfaz na exposição dos dados desses pacientes.

Benefícios: Identificar fatores de risco a aumento na incidência e severidade dos efeitos adversos em cavidade oral de pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia para tumores sólidos pode fomentar o desenvolvimento de condutas clínicas preventivas e educativas para a tentativa de redução deste.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional, retrospectivo, de corte transversal e caráter quantitativo que será realizado utilizando coleta de dados do sistema de Prontuário Eletrônico de Paciente (PEP) que tenham sido evoluídos com relação aos efeitos adversos mais comuns em cavidade oral, a mucosite oral e a diseugia, durante a quimioterapia no HHJ/ICC em um período de dois anos (01.01.2018 a 31.12.2019).

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
Bairro: RODOLFO TEÓFILO **CEP:** 60.430-230
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3288-4653 **Fax:** (85)3228-4653 **E-mail:** eco@icc.org.br



Continuação do Parecer: 4.062.135

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicitou a dispensa do TCLE porque não terão contatos com pacientes, uma vez que usarão dados extraídos de prontuários eletrônicos do ICC/HHJ, e, para tanto, farão usos do TFD. O cronograma está adequado.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Indica-se ao CEP/ICC a aprovação do presente projeto, cuja execução aportará informações valiosas à instituição que o realizará.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado desse CEP acompanha o parecer do relator aprovando-o como se apresenta.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1299223.pdf	27/05/2020 08:50:58		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	27/05/2020 08:46:50	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
Outros	parecertecnico.pdf	27/05/2020 08:43:18	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	27/05/2020 08:42:14	Paulo Goberlânio de Barros Silva	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

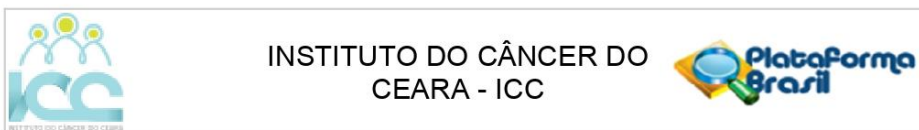
Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 01 de Junho de 2020

Assinado por:
Marcelo Gurgel Carlos da Silva
 (Coordenador(a))

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
 Bairro: RODOLFO TEÓFILO CEP: 60.430-230
 UF: CE Município: FORTALEZA
 Telefone: (85)3288-4653 Fax: (85)3228-4653 E-mail: eco@jcc.org.br



Continuação do Parecer: 4.062.135

Endereço: PAPI JÚNIOR, 1222
Bairro: RODOLFO TEÓFILO **CEP:** 60.430-230
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3288-4653 **Fax:** (85)3228-4653 **E-mail:** eco@jcc.org.br

ANEXO II – Artigo Publicado no periódico *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*

Med Oral Patol Oral Cir Bucal-AHEAD OF PRINT - ARTICLE IN PRESS

Risk factors for oral mucositis during chemotherapy treatment for solid tumors

Journal section: Oral Medicine and Pathology
 Publication Type: Research

doi:10.4317/medoral.25253

Risk factors for oral mucositis during chemotherapy treatment for solid tumors: a retrospective STROBE-guided study

Joyce Ohana de Lima Martins ¹, Marcela Maria Fontes Borges ¹, Cássia Emanuella Nóbrega Malta ², Anna Clara Aragão Matos Carlos ³, André Alves Crispim ¹, José Fernando Bastos de Moura ⁴, Isabelle Joyce Silva Fernandes-Lima ⁴, Paulo Goberlânio de Barros Silva ^{1,3,4}

¹ Dentistry Graduate Program, Federal University of Ceará

² <https://orcid.org/0000-0001-9185-9491>. Dentistry Graduate Program, Federal University of Ceará

³ Graduate Program in Dental Sciences, Unichristus

⁴ Post-Graduate Program in Oncology, Rodolfo Teófilo College/Ceará Cancer Institute

Correspondence:
 Ceará Cancer Institute
 Laboratory of Molecular Biology and Oncogenetics
 Papi Júnior Street, 1222, Rodolfo Teófilo
 60351-010, Fortaleza, Ceará, Brazil
 cassiaemanuella@gmail.com

Received: 08/12/2021
 Accepted: 25/04/2022

Please cite this article in press as: Martins JO, Borges MM, Malta CE, Carlos AC, Crispim AA, Moura JF, et al. Risk factors for oral mucositis during chemotherapy treatment for solid tumors: a retrospective STROBE-guided study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022. doi:10.4317/medoral.25253

Abstract

Background: This study retrospectively analyzed the risk factors for transchemotherapy oral mucositis (OM).

Material and Methods: Before each chemotherapy cycle, patients were routinely evaluated for the presence/severity of OM based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 scale for adverse effects and graded as follows: However, specific conditions such as mucositis are graded on a five-point scale: 0, absence of mucositis, grade 1 (Asymptomatic or mild), 2 (Presence of pain and moderate ulceration, without interference with food intake), 3 (severe pain with interference with food intake) or 4 (Life-threatening with the need for urgent intervention). Information from 2 years of evaluations was collected and patient medical records were reviewed to obtain data on chemotherapy cycle, sex, age, body mass index, body surface area, primary tumor, chemotherapy protocol, and history of head and neck radiotherapy. The X² test and multinomial logistic regression were used for statistical analysis (SPSS 20.0, $p < 0.05$).

Results: Among 19,000 total evaluations of 3,529 patients during 5.32±4.7 chemotherapy cycles (CT) the prevalence of OM was 6.3% (n=1,195). Chemotherapy duration ($p < 0.001$), female sex ($p = 0.001$), adjuvant intention ($p = 0.008$) and the use of carboplatin ($p = 0.001$), cisplatin ($p = 0.029$), docetaxel ($p < 0.001$) and bevacizumab ($p = 0.026$) independently increased the risk of mucositis. In head and neck tumors, 2018 year ($p = 0.017$), chemotherapy duration ($p = 0.018$), BMI > 30 ($p = 0.008$), radiotherapy ($p = 0.037$) and use of carboplatin ($p = 0.046$) and cyclophosphamide ($p = 0.010$) increased this prevalence.

Conclusions: Cycles of chemotherapy, sex, cytotoxicity drugs, bevacizumab and head and neck radiotherapy increase the risk of OM in solid tumors.

Key words: Mucositis, stomatitis, antineoplastic agentes, neoplasms, antineoplastic combined chemotherapy protocols.

Introduction

The increasing effectiveness of chemotherapy protocols for cancer treatment has been increasing the use of drug combinations with surgery and radiotherapy to treat solid tumors (1). Chemotherapy for solid tumors is usually associated with combining one or more antineoplastic drugs that have different pathways to interfere in the division of malignant cells (2-4). The efficacy of treatments increases with different dosages and with different combinations of chemotherapeutics. However, along with the increased clinical benefit in controlling tumor growth, these combinations increase the incidence of several adverse effects (5).

The adverse effects of chemotherapy are systemic but transient. They are associated with organs and tissues with a high capacity of cell replication and, depending on the severity, may require the interruption of treatment (6). The emergence of oral lesions is common in antineoplastic treatment because the tissues of the oral cavity have a high metabolic capacity, becoming sensitive to cytotoxic damage from treatment (7), among them oral mucositis is the main dose- and treatment-limiting effect in the oral cavity (8).

Chemotherapy-induced oral mucositis is an adverse effect of chemotherapy, radiotherapy (head and neck), or a combination of both, which can affect 20% to 40% of patients receiving chemotherapy for solid tumors and up to 80% of patients being treated for myeloproliferative disorders. Its incidence significantly increases when there is a combination with the head and neck radiotherapy (5,9), and its pathogenesis occurs both by direct tissue damage of the antineoplastic in oral cavity epithelia and by the formation of reactive oxygen species arising from this damage (10).

Clinically, oral mucositis presents as ulcerative lesions of erythematous nature, and its severity can vary from grade 1 (Asymptomatic or mild) to Grade 4 (Life-threatening with the need for urgent intervention) (CTCAE v5.0) (11). Severe oral mucositis requires immediate treatment, requiring dose reduction, or interruption of chemotherapy, affecting the patient's prognosis and quality of life and generating a strong economic impact associated with hospitalization support (6).

Some risk factors for oral mucositis have been described, such as age and gender (12), time of diagnosis, previous history of (13), and some specific drugs are more strongly associated with oral mucositis than others (14). Additionally, numerous ways to decrease the incidence of oral mucositis (15), such as low-intensity laser therapy (16), have been tested. However, all proposed therapies present a cost or require specialized human resources for their realization (15), making risk factor recognition strategies indispensable for directing targeted and individualized therapeutic/prophylactic conduct.

Thus, given the increase in the use of chemotherapy for the treatment of solid tumors and the importance that the recognition of risk factors for oral mucositis has for the implementation of prophylactic measures, this study aims to evaluate the incidence of oral mucositis during chemotherapy for solid tumors and investigate its risk factors.

Material and Methods

- Study design and scenario

This observational, retrospective, cross-sectional, and quantitative study was guided by the STROBE initiative, an international guideline for reporting observational studies (17). This study was performed using data on adverse effects in the oral cavity and mucositis during chemotherapy treatment that was collected from the electronic patient record system at Haroldo Juaçaba Hospital/Ceará Cancer Institute (HHJ/ICC) over two years (January 1, 2018, to March 12, 2019).

- Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were patients evaluated by a multi-professional team of the HHJ/ICC for side effects during chemotherapy performed between January 1, 2017, and December 31, 2018. The members of the multi-professional team of the HHJ/ICC chemotherapy outpatient clinic routinely evaluated mucositis in patients before each chemotherapy session, recorded the severity scores using the toxicity scales tool, and classified them based on their degree of severity.

The exclusion criteria were patients undergoing treatment for myeloproliferative disorders, occult or metastatic disease with an unknown primary site, as well as those with medical records lacking clinical information required for the assessment of risk factors. Repeated patients (>1 evaluation) were also excluded.

- Collection of socio-demographic and clinical data

With the number of services provided by the Tasy system's toxicity scale tool, a manual search of each service's records was performed to retrieve the clinical and pathological data of interest. Patients appearing more than once were ordered by their date of care to identify the number of chemotherapy cycles.

During the manual collection of information based on the number of care visits, the patients' medical records were collected, as well as age, sex, weight on the day of care, height, chemotherapy purpose (neoadjuvant, adjuvant, or palliative), clinical stage, chemotherapy protocol, and primary tumor location. Additionally, the tumor-node-metastasis (TNM)-2016 grading system (18) was used to classify the stage of the solid tumors. Information on previous/concomitant head and neck radiotherapy was obtained from patients with head and neck tumors. All data were recorded using a Microsoft Excel spreadsheet.

- Adverse effects analysis tool

The toxicity scale tool used was the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Formerly called the Common Toxicity Criteria (CTC or NCI (National Cancer Institute)-CTC), this tool contains a set of criteria for the standardized classification of adverse effects of drugs used in cancer therapy. The CTCAE system is a product of the US National Cancer Institute (NCI) and has been widely used in many clinical trials, extending beyond oncology and encoding their observations based on the CTCAE system (11).

The CTCAE system toxicity scale includes the following adverse effects: mucositis, vomiting index, diarrhea, nausea, constipation, anorexia, dysgeusia, alopecia, hand and foot syndrome, fatigue, insomnia, and dysuria. All patients were classified according to toxicity scores suggested by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 scale for adverse effects. It uses a range of grades from 1 to 5. However, specific conditions such as mucositis are graded on a five-point scale: 0, absence of mucositis, grade 1 (Asymptomatic or mild), 2 (Presence of pain and moderate ulceration, without interference with food intake), 3 (severe pain with interference with food intake) or 4 (Life-threatening with the need for urgent intervention) (11). After each medical consultation performed immediately before chemotherapy, the multi-professional team assigned the following toxicity grades for mucositis, which were registered in the toxicity scale tool and exported to a standard Microsoft Excel spreadsheet containing the number and date of attendance and the degree of severity of the adverse effect. Patients with >1 evaluation were excluded.

- Statistical approach

The data were exported to IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, to perform the statistical analyses and obtain 95% confidence intervals.

The prevalence of oral mucositis grades was expressed as an absolute frequency and percentage compared to the risk factors using Fisher's exact or Pearson's chi-square tests. Variables with $p < 0.200$ were then included in a multinomial logistic regression model (multivariate analysis).

Results

- Clinical characteristics and clinical risk factors for oral mucositis during chemotherapy treatment of patients with solid tumors

A total of 19,839 mucositis evaluations were surveyed in this study, of which 395 were excluded because they were tumors of unknown primary origin, 319 because they were evaluations of patients undergoing treatment for leukemia/lymphomas, and 125 were on treatment with hormone inhibitors. Thus, 19,000 patient evaluations were included from 3,529 patients.

Patients underwent a mean of 5.32 ± 4.77 cycles of chemotherapy, with a median of 4 cycles, ranging from 1 to 41 cycles of chemotherapy. The prevalence of mucositis was 6.3% ($n=1,195$), of which 975 assessments had grade 1 mucositis, 109 had grade 2 mucositis, and 109 patients had grade 3 mucositis. One patient reached two assessment times with grade 4 mucositis; a woman with breast cancer who had undergone five cycles of chemotherapy with trastuzumab, in which she scored 0, and four cycles with docetaxel plus trastuzumab, in which she scored 1 in the sixth cycle, score 3 in the seventh cycle, and score 4 in the eighth and ninth cycles.

Most patients were included in 2019 (56.7%) and initially seen in the morning shift (89.7%). Most patients had between 6 and 10 cycles of chemotherapy (21.7%), were female (74.1%), aged 56-65 years (27.7%), and BMI between 18.2 and 25.0 (40.0%). From the year 2018 to 2019, there was a significant decrease in the incidence of oral mucositis ($p < 0.001$), patients seen in the afternoon shift had a higher incidence of this outcome ($p < 0.001$), and the number of cycles of chemotherapy was directly associated with increased incidence of mucositis ($p < 0.001$) (Table 1).

Women ($p < 0.001$), patients between 45-55 years ($p = 0.005$), and high BMI ($p = 0.033$) were at higher risk for mucositis. In multivariate analysis, the number of cycles of chemotherapy was the factor that most increased the incidence of mucositis, with patients with more than ten cycles of chemotherapy having an increased risk by 103.40 (CI95% = 38.18-280.08) times independent of the other variables. The year 2018, female gender, and age between 45-55 years (Table 1).

- Tumor profile and tumor staging as a clinical risk factor for oral mucositis during chemotherapy treatment of patients with solid tumors

Regarding the clinical characteristics of the tumor, tumors of the head and neck ($p < 0.001$), breast ($p < 0.001$), sarcomas ($p = 0.014$), liver ($p < 0.001$) were directly associated with oral mucositis, while colorectal tumors ($p < 0.001$), in the stomach ($p = 0.018$), cervix ($p < 0.001$), esophagus ($p = 0.014$), ovary ($p < 0.001$) and pancreas ($p = 0.018$) were inversely associated with the presence of oral mucositis. However, the primary tumor location did not influence the risk of oral mucositis in the multivariate analysis (Table 1).

Stage 4 (50.2%), T3 (35.1%), N1 (40.8%) and M0 (70.8%) tumors had the highest prevalence in this sample. The risk of mucositis was significantly increased in stage 1 tumors ($p < 0.001$), with T4 size ($p = 0.006$) and absence of distant metastasis ($p < 0.001$). In multivariate analysis stage 4 tumors had a 2.83 (CI95% = 1.08-7.45) times higher risk of developing oral mucositis and T4 and M0 tumors a 0.21 (CI95% = 0.08-0.63) and 0.38 (CI95% = 0.16-0.88) times lower risk (Table 1).

Table 1: Influence of clinical profile and number of chemotherapy cycles on the prevalence of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy treatment for solid tumors.

		Total	Mucositis		p-Value	Non-adjusted OR (CI95%)
			No	Yes		
Year	2019	10810 (56.9%)	10248 (57.6%)*	562 (47.0%)	<0.001	RC
	2018	8190 (43.1%)	7557 (42.4%)	633 (53.0%)*		1.53 (1.36 to 1.72)
Shift	Morning	17040 (89.7%)	16010 (89.9%)*	1030 (86.2%)	<0.001	RC
	Afternoon	1960 (10.3%)	1795 (10.1%)	165 (13.8%)*		1.43 (1.20 to 1.70)
QT Cycle	1	3529 (18.6%)	3463 (19.4%)*	66 (5.5%)	<0.001	RC
	2	2963 (15.6%)	2859 (16.1%)*	104 (8.7%)		1.91 (1.40-2.61)
	3	2437 (12.8%)	2307 (13.0%)*	130 (10.9%)		2.96 (2.19-3.99)
	4-5	3467 (18.2%)	3262 (18.3%)*	205 (17.2%)		3.30 (2.49-4.37)
	6-10	4129 (21.7%)	3809 (21.4%)*	320 (26.8%)*		4.41 (3.37-5.78)
	>10	2475 (13.0%)	2105 (11.8%)*	370 (31.0%)*		9.22 (7.05-12.05)
Sex	Male	4912 (25.9%)	4672 (26.2%)*	240 (20.1%)	<0.001	RC
	Female	14084 (74.1%)	13129 (73.8%)*	955 (79.9%)*		1.42 (1.22-1.63)
Age	<45	4565 (24.0%)	4264 (23.9%)*	301 (25.2%)	0.005	RC
	45-55	4915 (25.9%)	4577 (25.7%)*	338 (28.3%)*		1.05 (0.89 to 1.23)
	56-65	5271 (27.7%)	4992 (28.0%)*	279 (23.3%)*		0.79 (0.67 to 0.93)
	>65	4249 (22.4%)	3972 (22.3%)*	277 (23.2%)*		0.99 (0.83 to 1.17)
BMI	<18.5	1509 (8.1%)	1431 (8.2%)*	78 (6.6%)	0.033	RC
	18.5-25.00	7419 (40.0%)	6973 (40.1%)*	446 (38.0%)*		1.17 (0.91 to 1.503)
	25.01-30.00	5785 (31.2%)	5408 (31.1%)*	377 (32.1%)*		1.28 (0.99 to 1.64)
	>30.00	3838 (20.7%)	3566 (20.5%)*	272 (23.2%)*		1.40 (1.08 to 1.81)
Primary tumor	CCR	3065 (16.1%)	2981 (16.7%)*	84 (7.0%)*	<0.001	0.38 (0.30 to 0.47)
	CCP	1262 (6.6%)	1084 (6.1%)*	178 (14.9%)*	<0.001	2.70 (2.28 to 3.20)
	Stomach	959 (5.0%)	916 (5.1%)*	43 (3.6%)*	0.018	0.69 (0.50 to 0.94)
	Endometrium	207 (1.1%)	197 (1.1%)*	10 (0.8%)*	0.385	0.75 (0.40 to 1.43)
	Cervix	2068 (10.9%)	1997 (11.2%)*	71 (5.9%)*	<0.001	0.50 (0.39 to 0.64)
	Breast	7331 (38.6%)	6737 (37.8%)*	594 (49.7%)*	<0.001	1.62 (1.44 to 1.83)
	Lung	1321 (7.0%)	1231 (6.9%)*	90 (7.5%)*	0.416	1.10 (0.89 to 1.37)
	Prostate	340 (1.8%)	326 (1.8%)*	14 (1.2%)*	0.096	0.64 (0.371 to 1.09)
	Esophagus	670 (3.5%)	643 (3.6%)*	27 (2.3%)*	0.014	0.62 (0.41 to 0.91)
	Ovary	805 (4.2%)	783 (4.4%)*	22 (1.8%)*	<0.001	0.41 (0.26 to 0.62)
	Sarcoma	336 (1.8%)	304 (1.7%)*	32 (2.7%)*	0.014	1.58 (1.09 to 2.29)
	Liver	23 (0.1%)	12 (0.1%)*	11 (0.9%)*	<0.001	13.78 (6.06 to 31.29)
	Gallbladder	46 (0.2%)	45 (0.3%)*	1 (0.1%)*	0.250	0.33 (0.04 to 2.40)
	Bladder	151 (0.8%)	142 (0.8%)*	9 (0.8%)*	0.867	0.94 (0.48 to 1.86)
	Melanoma	103 (0.5%)	101 (0.6%)*	2 (0.2%)*	0.068	0.29 (0.07 to 1.19)
	Renal	82 (0.4%)	79 (0.4%)*	3 (0.3%)*	0.325	0.56 (0.18 to 1.79)
	Penis/vagina	84 (0.4%)	83 (0.5%)*	1 (0.1%)*	0.054	0.18 (0.02 to 1.29)
	Pancreas	164 (0.9%)	161 (0.9%)*	3 (0.3%)*	0.018	0.28 (0.08 to 0.86)
Stage	1	307 (3.2%)	284 (3.1%)*	23 (4.4%)*	<0.001	RC
	2	1436 (14.8%)	1378 (15.0%)*	58 (11.1%)*		0.52 (0.31 to 0.8566)
	3	3091 (31.8%)	2958 (32.2%)*	133 (25.5%)*		0.56 (0.35 to 0.8787)
	4	4874 (50.2%)	4566 (49.7%)*	308 (59.0%)*		0.83 (0.53 to 1.294)
T	1	1083 (10.1%)	990 (9.9%)*	93 (12.0%)*	0.006	RC
	2	3141 (29.3%)	2884 (29.0%)*	257 (33.1%)*		0.95 (0.74 to 1.22)
	3	3768 (35.1%)	3512 (35.3%)*	256 (32.9%)*		0.78 (0.61 to 0.99)
	4	2742 (25.5%)	2571 (25.8%)*	171 (22.0%)*		0.71 (0.54 to 0.92)
N	0	2650 (26.1%)	2450 (26.1%)*	200 (26.3%)*	0.404	RC
	1	4146 (40.8%)	3844 (40.9%)*	302 (39.7%)*		0.96 (0.80 to 1.16)
	2	2546 (25.1%)	2360 (25.1%)*	186 (24.4%)*		0.97 (0.78 to 1.19)
M	0	6642 (70.8%)	6071 (69.9%)*	571 (81.2%)*	<0.001	RC
	1	2741 (29.2%)	2609 (30.1%)*	132 (18.8%)*		0.54 (0.44 to 0.65)
Intention	Neoadjuvant	8680 (46.0%)	8148 (46.1%)*	532 (44.9%)*	0.007	RC
	Adjuvant	8598 (45.6%)	8020 (45.4%)*	578 (48.8%)*		1.10 (1.01 to 1.25)
	Palliative	1578 (8.4%)	1504 (8.5%)*	74 (6.3%)*		0.75 (0.59 to 0.97)

Table 1 cont.: Influence of clinical profile and number of chemotherapy cycles on the prevalence of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy treatment for solid tumors.

Total drugs	1	8814 (46.4%)	8270 (46.4%)*	540 (45.2%)	0.047	RC
	2	6687 (35.2%)	6288 (35.3%)	403 (33.7%)		
3+	3499 (18.4%)	3247 (18.2%)	252 (21.1%)*		1.18 (1.01 to 1.36)	
Chemotherapy	Fluoruracil	3485 (18.3%)	3373 (18.9%)*	112 (9.4%)	<0.001	0.44 (0.36 to 0.53)
	Leucovorin	736 (3.9%)	703 (3.9%)*	33 (2.8%)	0.040	0.69 (0.48 to 0.98)
	Oxaliplatin	1441 (7.6%)	1375 (7.7%)*	66 (5.5%)	0.005	0.70 (0.54 to 0.90)
	Zoledronic acid	323 (1.7%)	302 (1.7%)	21 (1.8%)	0.874	1.04 (0.66 to 1.62)
	Carboplatin	2994 (15.8%)	2849 (16.0%)	145 (12.1%)	<0.001	0.72 (0.60 to 0.86)
	Cyclofosfamide	3399 (17.9%)	3095 (17.4%)	304 (25.4%)	<0.001	1.62 (1.42 to 1.85)
	Cisplatin	4122 (21.7%)	3857 (21.7%)	265 (22.2%)	0.677	1.03 (0.90 to 1.19)
	Docetaxel	2109 (11.1%)	1885 (10.6%)	224 (18.7%)	<0.001	1.98 (1.67 to 2.27)
	Doxorubicin	3348 (17.6%)	3052 (17.1%)	296 (24.8%)	<0.001	1.59 (1.39 to 1.82)
	Paclitaxel	5340 (28.1%)	5056 (28.4%)	284 (23.8%)	0.001	0.79 (0.68 to 0.90)
	Trastuzumab	1750 (9.2%)	1617 (9.1%)	133 (11.1%)	0.018	1.25 (1.04 to 1.51)
	Ifosfamide	210 (1.1%)	198 (1.1%)	12 (1.0%)	0.730	0.90 (0.50 to 1.62)
	Darcabazine	148 (0.8%)	143 (0.8%)	5 (0.4%)	0.143	0.52 (0.21 to 1.27)
	Epirubicin	251 (1.3%)	243 (1.4%)	8 (0.7%)	0.042	0.49 (0.24 to 0.99)
	Etoposide	210 (1.1%)	196 (1.1%)	14 (1.2%)	0.821	1.07 (0.61 to 1.83)
	Gencitabine	1564 (8.2%)	1420 (8.0%)	144 (12.1%)	<0.001	1.58 (1.32 to 1.90)
	Bevacizumab	85 (0.4%)	81 (0.5%)	4 (0.3%)	0.547	0.73 (0.27 to 2.01)
	Topotecan	27 (0.1%)	26 (0.1%)	1 (0.1%)	0.608	0.60 (0.08 to 4.40)
	Vinorelbine	439 (2.3%)	392 (2.2%)	47 (3.9%)	<0.001	1.82 (1.34 to 2.48)
	Methotrexate	144 (0.8%)	128 (0.7%)	16 (1.3%)	0.017	1.87 (1.11 to 3.16)
	Irinotecan	769 (4.0%)	732 (4.1%)	37 (3.1%)	0.085	0.75 (0.53 to 1.04)
	Vincristine	94 (0.5%)	78 (0.4%)	16 (1.3%)	<0.001	3.08 (1.79 to 5.30)
	Rituximab	23 (0.1%)	21 (0.1%)	2 (0.2%)	0.634	1.42 (0.33 to 6.0)
	Panitumumab	17 (0.1%)	17 (0.1%)	0 (0.0%)	0.285	0.43 (0.02 to 7.08)
	Gefitinib	8 (0.0%)	8 (0.0%)	0 (0.0%)	0.464	0.88 (0.05 to 15.19)
	Bleomycin	7 (0.0%)	7 (0.0%)	0 (0.0%)	0.493	0.99 (0.05 to 17.40)
	Nivolumab	2 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)	0.714	2.98 (0.14 to 62.12)
	Navelbine	19 (0.1%)	19 (0.1%)	0 (0.0%)	0.259	0.38 (0.02 to 6.33)
	Prembozilumab	27 (0.1%)	26 (0.1%)	1 (0.1%)	0.580	0.57 (0.08 to 4.23)
	Vinblastine	12 (0.1%)	11 (0.1%)	1 (0.1%)	0.770	1.36 (0.17 to 10.51)
	Perjeta	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.796	4.96 (0.20 to 122.00)
	Abiraterone	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.796	4.96 (0.20 to 122.00)
	Pemetrexede	4 (0.0%)	4 (0.0%)	0 (0.0%)	0.604	1.65 (0.09 to 30.77)
Osimertinib	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.796	4.96 (0.20 to 122.00)	
Sorafenib	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.796	4.96 (0.20 to 122.00)	
Exemestane	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.796	4.96 (0.20 to 122.00)	
Sunitinib	1 (0.0%)	1 (0.0%)	0 (0.0%)	0.796	4.96 (0.20 to 122.00)	
Atezolizumab	1 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	<0.001	44.72 (1.82 to 1099.00)	

* $p < 0.05$, unadjusted analysis = chi-square or Fisher's exact test; OR = odds ratio; CI95% = 95% confidence interval of OR.

- Characteristics of chemotherapy for solid tumors that influence the prevalence of oral mucositis

Among the chemotherapy regimens, neoadjuvant (46.0%) followed by adjuvant (45.6%) were the most prevalent intentions. Only 8.4% of patients had palliative treatment. Most patients took monotherapy (46.4%) or combination therapy with two (35.2%), three (16.8%), or four (1.2%) drugs. Only 48 patients did a five-drug combination, 16 patients did a six-drug combination, and nine did seven-drug regimens. The most commonly used drug was paclitaxel (28.1%), followed by cisplatin (21.7%) (Table 1).

Adjuvant treatments had a higher prevalence of oral mucositis (0.007), as did patients who had three or more drugs in their chemotherapy regimen. Cyclophosphamide ($p < 0.001$) docetaxel ($p < 0.001$) doxorubicin ($p < 0.001$), trastuzumab ($p = 0.018$) and Atezolizumab ($p < 0.001$) increased the prevalence of mucositis, whereas fluoruracil ($p < 0.001$), leucovorin ($p = 0.040$), oxaliplatin ($p = 0.005$), carboplatin ($p < 0.001$), paclitaxel ($p = 0.001$), epirubicin ($p = 0.042$) were inversely associated with this adverse effect (Table 1).

In multivariate analysis, more than six cycles of chemotherapy and gender were the clinical variables that in-

creased the prevalence of oral mucositis by 9.14 (95% CI = 5.69-14.69) and 3.40 (95% CI = 1.53-7.58) times (Table 2). The presence of distant metastases reduced this prevalence by 0.46 (CI95% = 0.24-0.87) times and adjuvant treatments had an increased prevalence by 1.80 (CI95% = 1.16-2.77) times. Leucovorin was inversely associated with oral mucositis (OR = 0.01, CI95% = 0.00-0.08) and carboplatin (OR = 11.06, CI95% = 2.79-43.87), cisplatin (OR = 2.81, CI95% = 1.11-7.12), docetaxel (OR = 4.21, CI95% = 2.23-7.94) and bevacizumab (OR = 8.25, CI95% = 1.28-53.05) significantly increased the prevalence of mucositis (Table 2).

- Risk factors for oral mucositis in patients with solid head and neck tumors

Among the 1,262 patients with head and neck tumors, the majority were seen in the year 2018 (62.4%), in the morning shifts (91.1%), received one or two cycles of

chemotherapy (44.1%), were male (72.2%), aged 56-65 years (33.5%) and normal-weight (56.6%). The most prevalent stage was stage IV (78.1%), T4 (45.5%), N2 (36.2%), M0 (80.0%). Neoadjuvant treatment intention was more prevalent (45.5%) than the others, and most patients had chemotherapy with only one drug (57.0%). Head and neck RT was used in most patients (92.9%), and cisplatin (50.4%), followed by carboplatin (36.1%) and paclitaxel (32.3%), were the most commonly used chemotherapy drugs (Table 3).

In patients with head and neck tumors the year 2018 ($p=0.019$), >3 cycles of chemotherapy ($p<0.001$), female gender ($p<0.001$), age ($p<0.001$), and high BMI ($p=0.021$) were directly associated with oral mucositis. T3/T4 ($p=0.028$), N3 ($p=0.001$) tumors also showed an increased prevalence of oral mucositis, and the presence of distant metastases ($p=0.001$) and palliative

Table 2: Multivariate analysis of risk factors for oral mucositis in patients undergoing chemotherapy treatment for solid tumors.

	p-Value	Non-adjusted OR (CI95%)		p-Value	Non-adjusted OR (CI95%)
Mucositis			Mucositis		
Year (2019)	0.058	-	Carboplatin	0.001	11.06 (2.79-43.87)
Shift (Morning)	0.392	-	Cyclofosamide	0.731	-
Cycle (>6)	<0.001	9.14 (5.69-14.69)	Cisplatin	0.029	2.81 (1.11-7.12)
Sex (Female)	0.003	3.40 (1.53-7.58)	Docetaxel	<0.001	4.21 (2.23-7.94)
Age (>55)	0.971	-	Doxorubicin	0.133	-
BMI (>30)	0.462	-	Paclitaxel	0.162	-
CCR	0.983	-	Trastuzumab	0.170	-
CCP	0.972	-	Ifosfamide	1.000	-
Stomach	0.977	-	Darazabin	0.998	-
Endometrium	0.977	-	Epirubicin	0.974	-
Cervix	0.977	-	Etoposide	0.980	-
Breast	0.979	-	Gemcitabine	0.216	-
Lung	0.975	-	Bevacizumab	0.026	8.25 (1.28-53.05)
Prostate	0.979	-	Topotecano2	1.000	-
Esophagus	0.995	-	Vinorelbine	0.109	-
Ovary	0.999	-	Methotrexate	0.976	-
Sarcoma	0.999	-	Irinotecan	0.740	-
Liver	1.000	-	Vincristine	1.000	-
Gallbladder	1.000	-	Rituximab	1.000	-
Bladder	0.998	-	Panitumumab	0.979	-
Melanoma	0.995	-	Gefitinib	0.987	-
Renal	0.999	-	Bleomycin	1.000	-
Penis / Vagina	1.000	-	Nivolumab	1.000	-
Pancreas	1.000	-	Navelbine	1.000	-
Stage	0.391	-	Prembozilumabe	0.974	-
T (T3/T4)	0.097	-	Vinblastine	1.000	-
N (N+)	0.117	-	Perjeta	1.000	-
M (M1)	0.017	0.46 (0.24-0.87)	Abiraterone	1.000	-
Intention (Adjuvant)	0.008	1.80 (1.16-2.77)	Pemetrexed	0.988	-
Total drugs (3+)	0.385	-	Osimertinib	1.000	-
Fluorouracil	0.827	-	Sorafenib	1.000	-
Leucovorin	<0.001	0.01 (0.00-0.08)	Exemestane	1.000	-
Oxiliplatine	0.281	-	Sunitinib	1.000	-
Zoledronic acid	0.854	-	Atezolizumab	1.000	-

* $p<0.05$, multinomial logistic regression; OR = Odds ratio; 95% CI = 95% Confidence Interval of Adjusted OR.

treatment ($p < 0.001$) reduced this prevalence. Monotherapies showed a higher prevalence of mucositis than therapies involving two or more chemotherapies ($p = 0.007$), head and neck RT increased the prevalence of oral mucositis ($p = 0.037$) and oxaliplatin ($p = 0.006$), docetaxel ($p < 0.001$), gemcitabine ($p < 0.001$), irinotecan ($p < 0.001$) were the chemotherapeutics directly associated with oral mucositis, whereas the use of paclitaxel ($p < 0.001$), vinorelbine ($p = 0.030$) were inversely associated with this adverse effect (Table 3).

In multivariate analysis, 2019 showed a 0.02-fold (0.00-0.52) reduction in the prevalence of oral mucositis and number of cycles of chemotherapy (OR = 303.93, CI95% = 2.69-34385.65), BMI > 30 (OR = 481.95, CI95% = 4.88-47599.59) and head and neck RT (OR = 52.25, CI95% = 1.17-4,066.70) significantly increased this prevalence. Carboplatin (OR = 227.33, CI95% = 1.10-47071.54) and Cyclophosphamide (OR = 531.77, CI95% = 4.52-62575.31) were the drugs most strongly associated with this adverse effect (Table 4).

Table 3: Influence of clinical profile and number of chemotherapy cycles on the prevalence of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy treatment for head and neck tumors.

		Mucositis			p-Value
		No	Yes		
Year	2018	475 (37.6%)	394 (36.3%)	81 (45.5%)*	0.019
	2019	787 (62.4%)	690 (63.7%)*	97 (54.5%)	
Shift	Morning	1150 (91.1%)	987 (91.1%)	163 (91.6%)	0.821
	Afternoon	112 (8.9%)	97 (8.9%)	15 (8.4%)	
QT Cycle	1	304 (24.1%)	291 (26.8%)*	13 (7.3%)	<0.001
	2	252 (20.0%)	235 (21.7%)*	17 (9.6%)	
	3	187 (14.8%)	164 (15.1%)*	23 (12.9%)	
	4-5	228 (18.1%)	185 (17.1%)	43 (24.2%)*	
	6-10	183 (14.5%)	135 (12.5%)	48 (27.0%)*	
	>10	108 (8.6%)	74 (6.8%)	34 (19.1%)*	
Sex	Female	351 (27.8%)	275 (25.4%)	76 (42.7%)*	<0.001
	Male	911 (72.2%)	809 (74.6%)*	102 (72.2%)	
Age	<45	142 (11.3%)	125 (11.5%)*	17 (9.6%)	<0.001
	45-55	353 (28.0%)	285 (26.3%)	68 (38.2%)*	
	56-65	423 (33.5%)	388 (35.8%)*	35 (19.7%)	
	>65	344 (27.3%)	286 (26.4%)	58 (32.6%)*	
BMI	<18.5	301 (24.1%)	256 (23.9%)	45 (25.3%)	0.021
	18.5-25.00	706 (56.6%)	616 (57.6%)*	90 (50.6%)	
	25.01-30.00	167 (13.4%)	143 (13.4%)*	24 (13.5%)	
	>30.00	73 (5.9%)	54 (5.1%)	19 (10.7%)*	
Stage	1	7 (2.7%)	5 (2.4%)	2 (3.9%)	0.319
	2	21 (8.2%)	17 (8.3%)	4 (7.8%)	
	3	28 (10.9%)	26 (12.7%)	2 (3.9%)	
	4	200 (78.1%)	157 (76.6%)	43 (84.3%)	
T	1	26 (3.0%)	26 (3.4%)*	0 (0.0%)	0.028
	2	119 (13.7%)	111 (14.6%)*	8 (7.2%)	
	3	329 (37.9%)	282 (37.2%)	47 (42.3%)*	
	4	395 (45.5%)	339 (44.7%)*	56 (50.5%)*	
N	0	221 (26.8%)	205 (28.8%)*	16 (14.3%)	0.001
	1	166 (20.1%)	134 (18.8%)	32 (28.6%)	
	2	298 (36.2%)	261 (36.7%)	37 (33.0%)	
	3	139 (16.9%)	112 (15.7%)	27 (24.1%)*	
M	0	591 (80.0%)	500 (78.1%)	91 (91.9%)*	0.001
	1	148 (20.0%)	140 (21.9%)*	8 (8.1%)	
Intention	Neoadjuvant	559 (45.5%)	469 (44.2%)	90 (53.6%)*	<0.001
	Adjuvant	541 (44.0%)	466 (43.9%)	75 (44.6%)*	
	Palliative	129 (10.5%)	126 (11.9%)*	3 (1.8%)	
Total drugs	1	719 (57.0%)	599 (55.3%)	120 (67.4%)*	0.007
	2	421 (33.4%)	379 (35.0%)*	42 (23.6%)	
	3+	122 (9.7%)	106 (9.8%)*	16 (9.0%)	
CCP Radiotherapy		1172 (92.9%)	1001 (92.3%)	171 (96.1%)*	0.037
Chemotherapy	Oxaliplatin	28 (2.2%)	19 (1.8%)	9 (5.1%)*	0.006

Table 3 cont.: Influence of clinical profile and number of chemotherapy cycles on the prevalence of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy treatment for head and neck tumors.

Chemotherapy	Zoledronic acid	12 (1.0%)	12 (1.1%)	0 (0.0%)	0.158
	Carboplatine	456 (36.1%)	405 (37.4%)	51 (28.7%)	0.052
	Ciclophosphamide	38 (3.0%)	32 (3.0%)	6 (3.4%)	0.762
	Cisplatin	636 (50.4%)	538 (49.6%)	98 (55.1%)	0.180
	Docetaxel	20 (1.6%)	10 (0.9%)	10 (5.6%)*	<0.001
	Doxorubicin	28 (2.2%)	24 (2.2%)	4 (2.2%)	0.978
	Paclitaxel	408 (32.3%)	376 (34.7%)*	32 (18.0%)	<0.001
	Trastuzumab	20 (1.6%)	19 (1.8%)	1 (0.6%)	0.238
	Ifosfamide	11 (0.9%)	11 (1.0%)	0 (0.0%)	0.177
	Darazabine	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0.566
	Etoposide	21 (1.7%)	21 (1.9%)	0 (0.0%)	0.061
	Gemcitabine	80 (6.3%)	38 (3.5%)	42 (23.6%)*	<0.001
	Vinorelbine	28 (2.2%)	28 (2.6%)*	0 (0.0%)	0.030
	Methotrexate	141 (11.2%)	125 (11.5%)	16 (9.0%)	0.318
Irinotecan	16 (1.3%)	7 (0.6%)	9 (5.1%)*	<0.001	
Vincristine	15 (1.2%)	13 (1.2%)	2 (1.1%)	0.931	
Rituximab	10 (0.8%)	8 (0.7%)	2 (1.1%)	0.591	

*p<0,05, unadjusted analysis = chi-square or Fisher's exact test; OR = odds ratio; CI95% = 95% confidence interval of OR. No patients with CCP used Leucovorin, Bevacizumab, Topotecan, Epirubicin, Pamitumumab, Gefitinib, Bleomycin, Nivolumab, Navelbine, Preembozilumab, Vinblastine, Perjeta, Abiraterone, Pemetrexed, Osimertinib, Sorafenib, Exemestane, Sunitinib, Atezolizumab.

Table 4 Multivariate analysis of risk factors for oral mucositis in patients undergoing chemotherapy treatment for head and neck tumors.

	p-Value	Adjusted OR (CI95%)
Mucositis		
Year (2019)	*0.017	0.02 (0.00-0.52)
Shift (Mornign)	0.792	-
Cycle (>6)	*0.018	303.93 (2.69-34385.65)
Sex (Female)	0.240	-
Age (>55)	0.532	-
BMI (>30)	*0.008	481.95 (4.88-47599.59)
T (T3/T4)	1.000	-
N (N+)	1.000	-
M (M1)	1.000	-
Stage (III/IV)	0.892	-
Intention (Adjuvant)	0.382	-
Total drugs (3+)	0.348	-
Head and neck Radiotherapy	*0.037	52.25 (1.17-4,066.70)
Zoledronic acid	1.000	-
Ifosfamide	1.000	-
Darazabine	1.000	-
Vincristine	1.000	-
Rituximab	1.000	-
Oxaliplatin	0.995	-
Carboplatin	*0.046	227.33 (1.10-47071.54)
Cyclophosphamide	*0.010	531.77 (4.52-62575.31)
Cisplatin	0.058	-
Docetaxel	0.381	-
Doxorubicin	0.352	-
Paclitaxel	0.165	-
Trastuzumab	1.000	-
Etoposide	1.000	-
Gemcitabine	0.989	-
Vinorelbine	0.994	-
Methotrexate	0.994	-
Irinotecan	1.000	-

*p<0.05, multinomial logistic regression; OR = Odds ratio; 95% CI = 95% Confidence Interval of Adjusted OR.

Discussion

Few studies comprehensively evaluate chemotherapy treatments for solid tumors and their relation with OM incidence, and its development is underestimated. Thus, this is one of the few studies that comprehensively assess the incidence of oral mucositis and the risk factors for its development during chemotherapy of solid tumors.

Based on 19,000 assessments surveyed, 6.3% (n=1,195) showed OM. This diverges from previous studies, which had an incidence of OM of 40 -81%. (13,19,20). These differences can be justified by changes in chemotherapy protocols over the years, by the method of evaluating the incidence of OM in previous studies being raised per patient and not by evaluations as was done in this work and by way of treating and preventing these lesions nowadays, observing a reduction over time (13,19).

It is possible to note this change in the incidence of OM in our study, which shows a decrease in the prevalence of OM from the year 2018 to 2019. Furthermore, most published studies evaluating the incidence of MO have a study population under inpatient care, unlike our study, which evaluates patients under outpatient care (13,19-21).

Contrary to previous studies, such as that of Çakmak *et al.* (13), being female, having age between 45-55 years, and undergoing more than ten cycles of QT increased the risk of developing OM. However, in multivariate analysis, the independent risk factor for this development was the number of cycles, showing a very high risk in patients undergoing more than ten cycles of chemotherapy. These divergent findings are justified by the fact that the researchers performed the assessments of the patients when they were on at least their second round of chemotherapy. Other studies, such as that of Raber-Durlac *et al.* (19), showed in a multivariate analysis that chemotherapy cycles are not only involved with the risk of developing OM but also with the degree of severity.

In our study, head and neck, breast, sarcoma, and liver tumors were directly associated with OM. However, in multivariate analysis, the primary tumor location did not influence the risk of OM incidence, thus suggesting it is strongly associated with the treatment protocols. Unlike another study that suggests that the distribution of the primary tumor may influence the incidence of OM, this may be explained by the small size of their sample and by not evaluating the overall solid tumor landscape by including only colon and breast tumors in the study (19). However, further studies with a larger and more homogeneous sample that broadly explore solid tumors and their relationship with primary tumor distribution and chemotherapy under the development of OM are needed.

In multivariate analysis, M1 tumors had a 0.21- and 0.38-times lower risk of developing BM. Patients who have distant metastases and were undergoing palliative treatment usually encompass reduced doses of chemotherapy drugs to maintain quality of life, which may reduce the incidence of OM (22,23).

The chemotherapeutic agents that influenced the prevalence of oral mucositis were cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, trastuzumab, and atezolizumab and in the multivariate analysis, only carboplatin, cisplatin, docetaxel, and bevacizumab significantly increased the prevalence of mucositis. A study conducted in 2010 in Austria also assessed similarly to this study the relationship of the incidence of OM in solid tumors, and it was observed that the main chemotherapeutic agents involved in the development of OM were taxanes cisplatin and irinotecan (24).

About 92% of the 1,262 patients with head and neck tumors had RT and used cisplatin-based chemotherapy (50.4%), followed by carboplatin (36.1%) and paclitaxel (32.3%). Most patients treated for head and neck cancer are commonly submitted to RT, which may be conventional or hyperfractionated (25). Studies show that the association of RT and chemotherapy increases the incidence, severity, and duration of oral mucositis, especially when combinations of different drugs and hyperfractionation schemes are used (25, 26).

In this study, the findings are similar; patients who performed head and neck RT obtained a significantly higher prevalence of OM. This is also compatible with the data obtained in a systematic review, where it was observed that patients who underwent fractionated RT had an impact of severity and incidence of oral mucositis of 34%, whereas those who received CRT had this impact of 43% (27).

The use of CRT is common in tumors in advanced stages and with the presence of positive lymph nodes, which corroborates the findings of higher prevalence of BM in these cases (27). Moreover, patients who performed more than three cycles and had high age and BMI had a higher prevalence of BM, which is common for patients who perform more cycles of QT and have higher age to have greater toxicity, mainly due to changes in renal function and difficulty in excreting the drug (23).

Monotherapies showed a higher prevalence of mucositis than therapies involving two or more chemotherapies, noting different results from previous studies that point out that combination chemotherapies in conjunction with RT increase the incidence and severity of OM (25, 26). Despite the limitation of being a retrospective study and the difficulty in obtaining some information, especially if follow up, this study synthesizes essential information about risk factors for the treatment of solid tumors only, a population that has been little explored in studies of oral adverse effects.

Thus, we conclude that patients with solid tumors who undergo treatment with QT have a low prevalence of OM, but women, middle-aged patients (45-55 years), with high BMI, who undergo more than six cycles of chemotherapy and are treated with carboplatin, cisplatin, docetaxel, and bevacizumab are important risk groups. Additionally, in the head and neck region, RT, especially in combination with carboplatin, is the most critical risk factor for OM.

References

- Rallis KS, Lai Yau TH, Sideris M. Chemoradiotherapy in Cancer Treatment: Rationale and Clinical Applications. *Anticancer Res.* 2021;41:1-7.
- Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6:81-90.
- Gamper EM, Giesinger JM, Oberguggenberger A, Kemmler G, Wintner LM, Gattlinger K, et al. Taste alterations in breast and gynaecological cancer patients receiving chemotherapy: prevalence, course of severity, and quality of life correlates. *Acta Oncol.* 2012;51:490-6.
- Selle F, Gligorov J, Soares DG, Lotz JP. High-dose chemotherapy as a strategy to overcome drug resistance in solid tumors. *Bull Cancer.* 2016;103:861-8.
- Jones JA, Avritscher EB, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer.* 2020;14:505-15.
- Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer.* 2003;98:1531-9.
- Kuba S, Fujiyama R, Yamanouchi K, Morita M, Sakimura C, Hatachi T, et al. Awareness of dysgeusia and gustatory tests in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2018;26:3883-9.
- Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6:2918-31.
- Lalla RV, Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or radiation-induced oral mucositis. *Dent Clin N Am.* 2014;58:341-9.
- Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013;2:2075-83.
- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112:90-2.
- Nagatani A, Ogawa Y, Sunaga T, Tomura K, Naito Y, Fujii N, Okabe T, et al. Analysis of the Risk Factors for Severe Oral Mucositis in Head and Neck Cancer after Chemoradiotherapy with S-1. *Yakugaku Zasshi.* 2017;137:221-5.
- Çakmak S, Nural N. Incidence of and risk factors for development of oral mucositis in outpatients undergoing cancer chemotherapy. *Int J Nurs Pract.* 2019;25:12710.
- Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003;39:91-100.
- Münstedt K, Männle H. Using bee products for the prevention and treatment of oral mucositis induced by cancer treatment. *Molecules.* 2019;24:3023.
- Oberoi S, Zamperlini-Netto G, Beyene J, Treister NS, Sung L. Effect of prophylactic low level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;9:107418.
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Públ.* 2010;44:559-65.
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:93-9.
- Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer.* 2001;9:135.
- Cheng KKF, Leung SF, Liang RH, Tai JW, Yeung RM, Thompfilho DR. Severe oral mucositis associated with cancer treatment: impact on oral function and quality of life. *Support Care Cancer.* 2010;18:1477-85.
- Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Menon RK. Impact of oral mucositis on quality of life in patients undergoing oncological treatment: a systematic review. *Transl Cancer Res.* 2020;9:3126-34.
- Haddad RI, Posner M, Hitt R, Cohen EW, Schulten J, Lefebvre JL, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: role, controversy, and future directions. *Ann Oncol.* 2018;29:1130-40.
- Porock D, Nikolettis S, Cameron F. The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. *Cancer Nurs.* 2004;27:71-8.
- Wuketich S, Hienz SA, Marosi C. Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumors. *Support Care Cancer.* 2011;20:175-83.
- Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El Sayed S, Bezjak A, Ottaway J, et al. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck.* 2005;27:421-28.
- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol.* 2014;32:2940-50.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, 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. *Radiother Oncol.* 2003;66:253-62.

Acknowledgements

We would like to thank the Hospital Haroldo Juaçaba (HHJ) - Cancer Institute of Ceará for the contributions to this research, for providing the infrastructure for the execution of this study.

Funding

None declared.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest.

Ethics

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Haroldo Juaçaba (HHJ) (Instituto do Câncer do Ceará - ICC) under protocol number 4,062,135, in accordance with Ordinance 466/12 of the Brazilian Legislation on Ethics in Research. The coordinator of the medical records sector signed the trustee term authorizing the study and the retrieval of information from the medical records.

Authors contributions

All authors contributed to the conception and design of the study. The preparation of the material, the collection and the tabulation of

ANEXO III – Material suplementar 1: PRISMA Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 2,3
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 4 “Inclusion and Exclusion Criteria”
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 4 “Information Sources”
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Page 3 “Search Strategy” and Supplementary file 2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 4,5 “Selection of Studies” and “Data collection process”
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 4,5 “Selection of Studies” and “Data collection process”
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 5 “Variables”
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 5 “Variables”
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 5 “Bias risk assessment and study quality”
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Page 5,6 “Meta – Analysis”
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Page 4,5,6 “Bias risk assessment and study quality and Meta – Analysis”

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Page 5,6 "Meta – Analysis"
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Page 5 "Selection of studies"
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Page 5,6 "Meta – Analysis"
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 5,6 "Meta – Analysis"
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Page 6 "Quality of scientific evidence"
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Page 6 "Quality of scientific evidence"
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Page 6 "Quality of scientific evidence"
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 6 and Supplementary file 3
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 6 and Supplementary file 3
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 6,7 and Tabela 1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 8
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tabelas or plots.	Page 6,7 and Tabela 1
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 8
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Page 8,9
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Page 8,9,10
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Page 10
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Page 8
Certainty of	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the	Page 10

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
evidence		body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 11-13
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 11-13
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 11-13
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 11-13
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Page 3 (CRD42021255377)
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Page 3 (CRD42021255377)
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Page 4 "Materials and Methods)
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 15 "Financial support"
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 15 "Conflict of interests"
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Pages 7-11 "Results section"

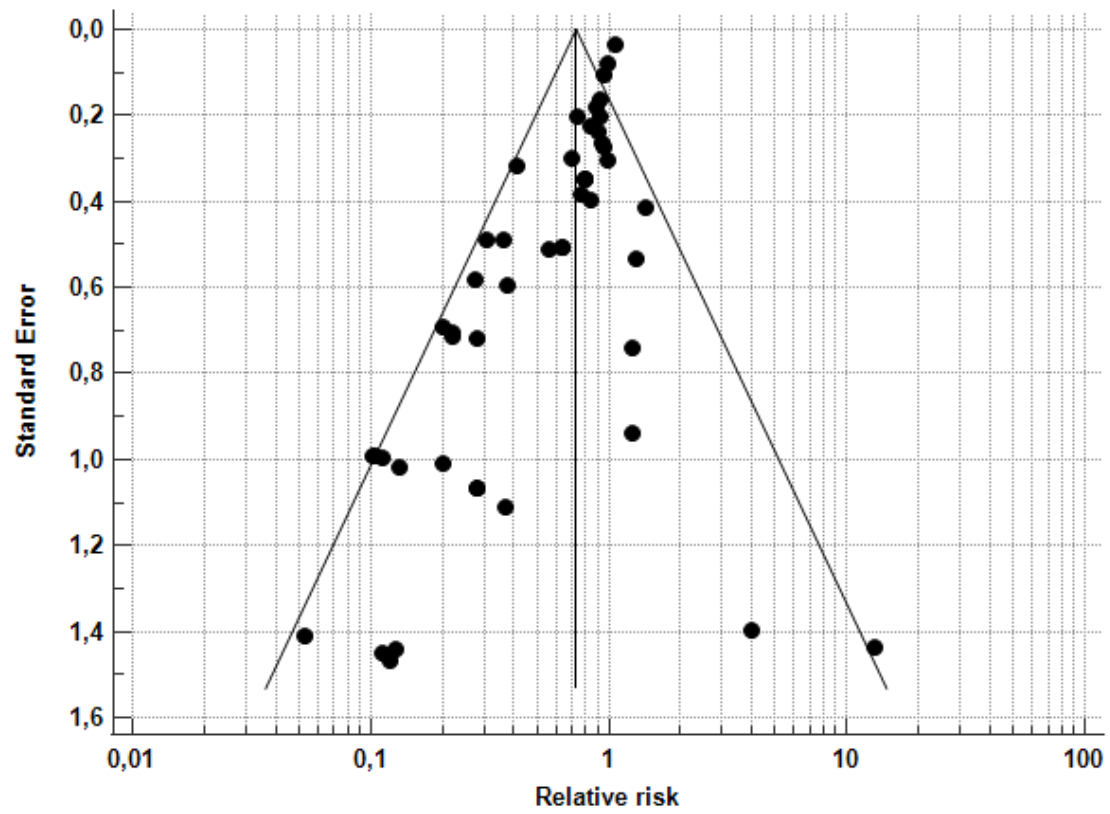
From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/

ANEXO IV – Material suplementar 2: Termos de pesquisa específicos para cada banco de dados e truncamentos

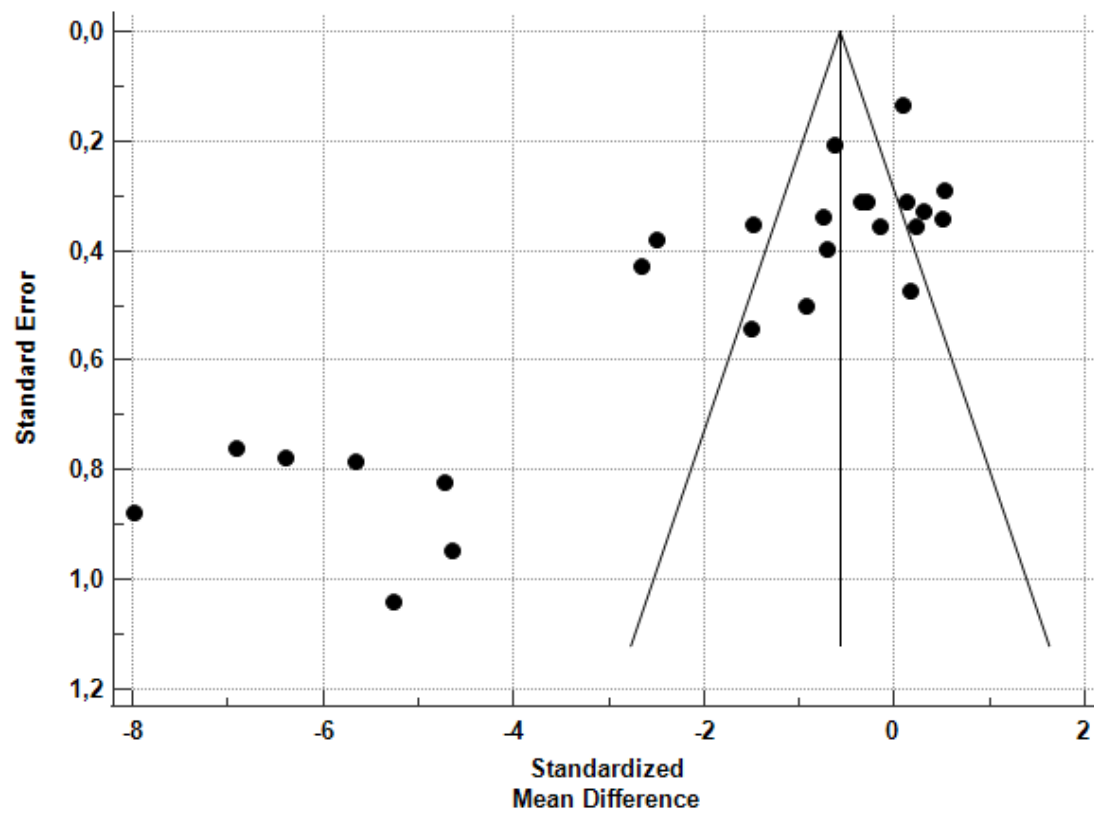
Eletronic Database	Search strategy used	Items found
Keywords	Oral Hygiene; Stomatitis [Mesh]	
	"Oral Hygiene"[Mesh] = "Hygiene, Oral" OR "Dental Hygiene" OR "Hygiene, Dental"	
	"Stomatitis"[Mesh] = Stomatitides OR "Oral Mucositis" OR "Mucositides, Oral" OR "Oral Mucositides" OR Oromucositis OR Oromucositides OR "Mucositis, Oral"	
PubMed	((("Oral Hygiene"[Mesh]) OR "Hygiene, Oral") OR "Dental Hygiene") OR "Hygiene, Dental") AND (((((((("Stomatitis"[Mesh]) OR Stomatitides) OR "Oral Mucositis") OR "Mucositides, Oral") OR "Oral Mucositides") OR Oromucositis) OR Oromucositides) OR "Mucositis, Oral")	442
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("Oral Hygiene" OR "Hygiene, Oral" OR "Dental Hygiene" OR "Hygiene, Dental") AND TITLE-ABS-KEY (Stomatitis OR Stomatitides OR "Oral Mucositis" OR "Mucositides, Oral" OR "Oral Mucositides" OR Oromucositis OR Oromucositides OR "Mucositis, Oral"))	810
Web of Science	TOPIC: ("Oral Hygiene" OR "Hygiene, Oral" OR "Dental Hygiene" OR "Hygiene, Dental") AND TOPIC: (Stomatitis OR Stomatitides OR "Oral Mucositis" OR "Mucositides, Oral" OR "Oral Mucositides" OR Oromucositis OR Oromucositides OR "Mucositis, Oral")	245
LILACS	(tw:("Oral Hygiene" OR "Hygiene, Oral" OR "Dental Hygiene" OR "Hygiene, Dental") AND (tw: (Stomatitis OR Stomatitides OR "Oral Mucositis" OR "Mucositides, Oral" OR "Oral Mucositides" OR Oromucositis OR Oromucositides OR "Mucositis, Oral"))	837

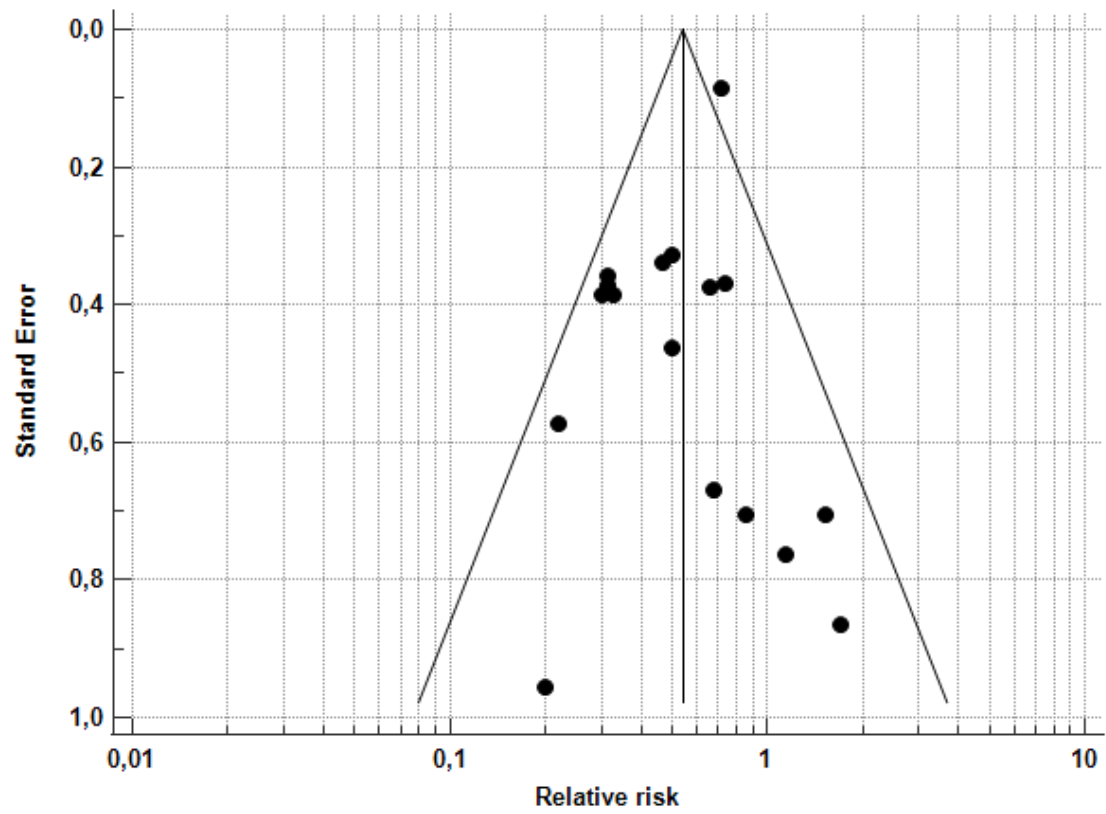
EBSCOhost DOSS	("Oral Hygiene" OR "Hygiene, Oral" OR "Dental Hygiene" OR "Hygiene, Dental") AND (Stomatitis OR Stomatitides OR "Oral Mucositis" OR "Mucositides, Oral" OR "Oral Mucositides" OR Oromucositis OR Oromucositides OR "Mucositis, Oral")	301
LIVIVO	("Oral Hygiene" OR "Hygiene, Oral" OR "Dental Hygiene" OR "Hygiene, Dental") AND ("Stomatitis" OR "Stomatitides" OR "Oral Mucositis" OR "Mucositides, Oral" OR "Oral Mucositides" OR "Oromucositis" OR "Oromucositides" OR "Mucositis, Oral")	733
Embase	("Oral Hygiene" OR "Hygiene, Oral" OR "Dental Hygiene" OR "Hygiene, Dental") AND ("Stomatitis" OR "Stomatitides" OR "Oral Mucositis" OR "Mucositides, Oral" OR "Oral Mucositides" OR "Oromucositis" OR "Oromucositides" OR "Mucositis, Oral")	354
<i>Grey literature</i>		
Google Scholar	("Oral Hygiene" OR "Dental Hygiene") AND ("Oral Mucositis")	5,570 > 100
ProQuest	noft("Oral Hygiene" OR "Hygiene, Oral" OR "Dental Hygiene" OR "Hygiene, Dental") AND noft("Stomatitis" OR "Stomatitides" OR "Oral Mucositis" OR "Mucositides, Oral" OR "Oral Mucositides" OR "Oromucositis" OR "Oromucositides" OR "Mucositis, Oral")	196
OpenGrey	(Oral Hygiene* OR Dental Hygiene*) AND Oral Mucositis*	4

ANEXO V – Material suplementar 3: Gráfico de funil de incidência em ECR



ANEXO VI – Material suplementar 4: Gráfico de funil de severidade em ECR



ANEXO VII – Material suplementar 5: Gráfico de funil de incidência em n-ECR

ANEXO VIII – Material suplementar 6: Gráfico de funil de severidade em n-ECR

