



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Clara Karam Zanelato
Larissa Fier Foti

**Suporte nutricional ao paciente oncológico com vista ao manejo da mucosite oral:
uma revisão narrativa**

Florianópolis
2023

Clara Karam Zanelato

Larissa Fier Foti

**Suporte nutricional ao paciente oncológico com vista ao manejo da mucosite oral:
uma revisão narrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso, em formato de artigo científico, apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Daltoé

Colaboradora: Profa. Dra. Ana Laura Bordinhão

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Foti, Larissa Fier

Suporte nutricional ao paciente oncológico com vista ao
manejo da mucosite oral: uma revisão narrativa / Larissa
Fier Foti, Clara Karam Zanelato ; orientador, Felipe
Perozzo Daltoé, coorientadora, Ana Laura Bordinhão, 2023.
39 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Nutrição, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. Mucosite oral. 3. Terapia nutricional.
4. Câncer. I. Zanelato, Clara Karam . II. Daltoé, Felipe
Perozzo. III. Bordinhão, Ana Laura. IV. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Nutrição. V. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DECLARAÇÃO DE ANUÊNCIA DO ORIENTADOR

Eu, Felipe Daltoé, professor do Curso de Odontologia, lotado no Departamento de Patologia, da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), declaro anuência com a versão final do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) das alunas Larissa Fier Foti e Clara Karam Zanelato, submetido ao Repositório Institucional da UFSC.

Florianópolis, 12 de junho de 2023.



Documento assinado digitalmente

Felipe Perozzo Daltoe

Data: 13/06/2023 12:34:42-0300

CPF: ***.993.809-**

Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Dr. Felipe Daltoé

Orientador do TCC

AGRADECIMENTOS

Escrevemos estes agradecimentos em nome de Larissa Fier Foti e Clara Karam Zanelato. Nossa parceria e amizade foi fundamental para o sucesso deste projeto. Juntas, enfrentamos desafios, trocamos ideias e compartilhamos conhecimentos, o que resultou em um trabalho mais abrangente e enriquecedor. A contribuição de cada uma de nós e a sinergia que criamos como equipe foram cruciais para a qualidade final deste estudo. Além disso, aprendemos umas com as outras, superamos obstáculos e celebramos conquistas. Que este trabalho seja apenas o começo de uma longa e próspera jornada acadêmica e profissional para ambas.

Ainda, gostaríamos de expressar nosso profundo agradecimento às pessoas que contribuíram de forma significativa para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, gostaríamos de agradecer ao nosso orientador, Felipe Perozzo Daltoé, por seu apoio contínuo e orientação durante todas as etapas deste trabalho. Sua visão crítica e habilidades de pesquisa foram essenciais para a qualidade final do estudo. Sua capacidade de direcionar e incentivar nosso progresso acadêmico foi de extrema importância e somos gratas por ter tido a oportunidade de trabalhar com você.

Também gostaríamos de expressar nossa gratidão à nutricionista Ana Laura Bordinhão, cuja orientação e conhecimentos foram fundamentais para o desenvolvimento deste estudo. Ana Laura, sua dedicação e expertise em nutrição oncológica foram imprescindíveis ao longo deste processo. Suas orientações e insights foram imensuráveis, permitindo que expandíssemos nosso conhecimento e compreensão na área. Sua disponibilidade e disposição em responder a todas as nossas dúvidas e questionamentos foram extremamente valiosas.

Por fim, gostaria de agradecer à nutricionista Luiza Kuhnen Reitz, por sua contribuição na avaliação e correção deste trabalho. Seu olhar atento e sugestões construtivas ajudaram a aprimorar a precisão e clareza dos resultados apresentados. Agradecemos a todos os envolvidos por compartilharem seu tempo, conhecimento e experiência, tornando possível a conclusão deste trabalho. Suas contribuições foram inestimáveis e somos profundamente gratas por cada um de vocês.

PREÂMBULO

O presente Trabalho de Conclusão de Curso está apresentado no formato de artigo científico, tendo como pretensão de submissão o periódico internacional *Demetra*. No momento de apresentação do artigo como Trabalho de Conclusão de Curso, a estrutura está nas normas de formatação da revista, o que inclui o respeito ao limite máximo de 4000 palavras e segue as instruções para submissão disponíveis no site da revista: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/demetra/about/submissions>.

RESUMO

O câncer é uma das principais causas de morte do mundo e tem como principais formas de tratamento a radio e a quimioterapia. Tanto para a quimioterapia quanto para a radioterapia de cabeça e pescoço, a mucosite oral (MO) é uma das principais consequências do tratamento. A MO é uma inflamação da mucosa que cursa com ulcerações dolorosas que podem levar à desnutrição e até mesmo a interrupção do tratamento neoplásico. Realizar o levantamento científico acerca das abordagens nutricionais com vista ao tratamento e prevenção da MO em pacientes oncológicos. Revisão integrativa de literatura de abordagem qualitativa nas bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Science Direct e Elsevier. Foi utilizado o filtro para artigos em português e inglês com os descritores: (mucosite oral) E (quimioterapia OU radioterapia) E (nutrição OU suporte nutricional OU suplementação OU camomila OU própolis OU mel OU zinco-L-carnosina OU Aloe Vera OU vitamina E OU glutamina OU curcumina). Encontrou-se resultados positivos para camomila, própolis, mel, zinco-L-carnosina, Aloe Vera, vitamina, glutamina e curcumina, sobre efeito na prevenção e/ou tratamento da MO. Muitos estudos têm apontado que as substâncias citadas no presente trabalho como as principais substâncias com potencial terapêutico na prevenção e tratamento da MO. Embora os resultados sejam promissores, os estudos são bastante heterogêneos, usando essas substâncias em doses variadas, em grupos de pacientes com doenças e tratamentos distintos, o que exige cautela ao fazer recomendações clínicas com generalizações.

Palavras-Chave: Terapia Nutricional; Mucosite; Neoplasia; Radioterapia, Quimioterapia; Câncer.

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of death in the world and its main forms of treatment are radio and chemotherapy. For both chemotherapy and head and neck radiotherapy, oral mucositis (OM) is one of the main consequences of treatment. OM is an inflammation of the mucosa that causes painful ulcerations that can lead to malnutrition and even the interruption of neoplastic treatment. Carry out a scientific survey on nutritional approaches for the treatment and prevention of OM in cancer patients. Integrative literature review with a qualitative approach in PubMed, Scielo, Google Scholar, Science Direct and Elsevier databases. The filter was used for articles in Portuguese and English with the descriptors: (oral mucositis) AND (chemotherapy OR radiotherapy) AND (nutrition OR nutritional support OR supplementation OR chamomile OR propolis OR honey OR zinc-L-carnosine OR Aloe Vera OR vitamin E OR glutamine OR curcumin). Positive results were found for chamomile, propolis, honey, zinc-L-carnosine, Aloe Vera, vitamin, glutamine and curcumin, on the effect on the prevention and/or treatment of OM. Many studies have pointed out that the substances mentioned in the present work are the main substances with therapeutic potential in the prevention and treatment of OM. Although the results are promising, the studies are quite heterogeneous, using these substances in different doses, in groups of patients with different diseases and treatments, which requires caution when making clinical recommendations with generalizations.

Keywords: Nutritional Therapy; Mucositis; Neoplasm; Radiotherapy, Chemotherapy; Cancer.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 DESENVOLVIMENTO.....	13
2.1 METODOLOGIA.....	13
2.2 RESULTADOS	13
2.2.1 Camomila.....	13
2.2.2 Própolis.....	14
2.2.3 Mel.....	15
2.2.4 Zinco-L-Carnosina (ZnC).....	16
2.2.5 Aloe Vera	17
2.2.6 Vitamina E	18
2.2.7 Glutamina.....	19
2.2.8 Curcumina	21
2.3 DISCUSSÃO	22
3 CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	27
APÊNDICE A – Quadro 1	36

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Espera-se que o número de casos e mortes por câncer cresça rapidamente à medida que as populações crescem, envelhecem e adotam comportamentos de estilo de vida que aumentam o risco de câncer (1).

As principais modalidades convencionais de tratamento antineoplásico são cirurgia, quimioterapia, radioterapia, iodoterapia, imunoterapia e transplante de medula óssea (2). A radioterapia e a quimioterapia atuam impedindo a divisão celular e são os principais tratamentos para a maioria dos tipos de câncer, podendo ser realizados de forma isolada ou combinada.

Seja pela quimioterapia ou pela radioterapia de cabeça e pescoço, uma das principais consequências do tratamento oncológico é o aparecimento da mucosite oral (MO). Aproximadamente 8 em cada 10 pacientes submetidos à radio e/ou quimioterapia irão desenvolver MO ao longo do tratamento (3). A MO descreve a inflamação da mucosa oral resultante de drogas quimioterápicas aplicadas sistemicamente ou radiação ionizante aplicada na região de cabeça e pescoço (4).

Os sinais e os sintomas iniciais da MO incluem eritema, edema, sensação de ardência e sensibilidade aumentada a alimentos quentes ou ácidos. Cursa com ulcerações dolorosas, que podem ser múltiplas e extensas, áreas de necrose e sangramento, levando à má nutrição e à desidratação (5). Além da importante sintomatologia, as ulcerações aumentam o risco de infecção local e sistêmica, comprometem a função oral e interferem no tratamento antineoplásico, podendo levar à sua interrupção, o que compromete a sobrevivência do paciente (5). Uma vez instalada, a MO predispõe o paciente a bacteremia, septicemia e fungemia, podendo complicar ainda mais a recuperação e manejo clínico do paciente (3,6).

Os sintomas da mucosite induzida pela radioterapia podem incluir ainda dor intensa, disfagia, odinofagia, trismo, xerostomia, tendo como resultado a anorexia e dificuldade para falar. A dor da mucosite é, muitas vezes, tão intensa que pode impedir a ingestão oral, necessitando do uso de analgésicos parenterais que podem afetar a qualidade de vida do paciente e, inclusive, interromper a terapia antineoplásica (7).

O risco de desenvolver mucosite, a sua gravidade e duração dependem de fatores inerentes ao paciente e ao tratamento. Os fatores do paciente incluem idade, sexo, predisposição genética, saúde oral, normalidade da saliva, uso de tabaco e álcool e

presença de comorbidades. Os fatores de risco inerentes ao tratamento incluem os fatores locais específicos como a extensão da área da mucosa da cabeça e do pescoço irradiada, a taxa de acumulação de dose de radiação (fracionamento), o(s) agente(s) quimioterápico concorrente específico(s) usado(s) assim como a quantidade de ciclos prescritos (8). A extensão da lesão está diretamente relacionada ao volume mucoso irradiado, ao subsítio anatômico exposto, à intensidade do tratamento e à predisposição individual do paciente (8). Em relação a quimioterapia, sabe-se que a toxicidade dos agentes quimioterápicos está associada ao modo de ação, dose e interação entre diferentes agentes de um determinado protocolo (9).

A literatura sugere uma série de abordagens nutricionais que podem ter tanto ação tanto local quanto sistêmica no tratamento da MO as quais serão abordadas em detalhes no decorrer deste trabalho.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

A pesquisa se apresenta como uma revisão integrativa de literatura de abordagem qualitativa com o objetivo de contemplar as principais ferramentas de suporte nutricional ao paciente oncológico com vista à prevenção e/ou tratamento da MO. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, Scielo, Google Acadêmico, Science Direct e Elsevier. Na busca foi utilizado o filtro para artigos em português e inglês com os descritores: (mucosite oral) E (quimioterapia OU radioterapia) E (nutrição OU suporte nutricional OU suplementação OU camomila OU própolis OU mel OU zinco-L-carnosina OU *Aloe Vera* OU vitamina E OU glutamina OU curcumina).

2.2 RESULTADOS

A ingestão oral pode ser gravemente comprometida pela dor associada à MO. Além disso, alterações do paladar também podem ocorrer secundárias à quimioterapia e radioterapia. Uma dieta pastosa e suplementos dietéticos líquidos são mais facilmente tolerados do que uma dieta normal quando a MO está presente. Em pacientes internados com expectativa de desenvolver mucosite grave, um tubo de gastrostomia muitas vezes é colocado profilaticamente, embora isso varie consideravelmente de equipe para equipe. Em pacientes submetidos a transplante de células hematopoiéticas, a nutrição parenteral total geralmente é administrada por meio de um cateter permanente (6).

Além da preocupação com o bem estar global do paciente e uma dieta rica e balanceada, existem diferentes abordagens nutricionais mais específicas para o controle, prevenção ou tratamento da MO. Elas visam, muitas vezes, reduzir a dor, o desconforto, a inflamação e, muitas vezes, tem potencial, inclusive, de auxiliar no reparo tecidual. Essas abordagens serão exploradas em mais detalhes a seguir e os principais achados estão sumarizados no **Quadro 1**.

2.2.1 Camomila

A *Chamomilla recutita* (CR), conhecida popularmente como camomila, é uma das plantas medicinais mais estudadas em todo o mundo, sendo utilizada com fins

terapêuticos desde a antiguidade (10). Ela é uma planta nativa da Europa e aclimatada em algumas regiões da Ásia e América Latina, sendo vastamente cultivada em quase todo o mundo (11). Dentre seus constituintes estruturais, os que possuem maior importância terapêutica são o óleo essencial e os flavonoides. Sabe-se que a camomila possui propriedades anti-inflamatória, analgésica, antioxidante, antimicrobiana e antiagregante plaquetária e tem sido utilizada para tratar inflamações da pele e mucosa (10), dentre elas, a MO (12).

As formas de utilização da camomila para o tratamento terapêutico da MO induzida pela radio e/ou quimioterapia são variadas, podendo ser utilizada na forma de enxaguante oral, aplicação tópica de extratos concentrados (tintura) e aplicação de cubos de gelo preparados com uma infusão de camomila (crioterapia) (10).

A utilização de bochechos com infusão de camomila parece estar associada ao alívio dos sintomas da mucosite (13,14). Um estudo realizado com 23 pacientes oncológicos sob cuidados paliativos sugere que bochechos com chá de camomila industrializado, frio, três vezes ao dia, melhore os sintomas inflamatórios, auxiliando no controle dos sintomas (14).

Ainda, estudos apontam que o uso de gelo preparado com uma infusão de camomila (400 ml de água e 10 g de flores) pode reduzir a ocorrência de MO grave, quando realizada por 30 minutos nos 5 minutos antecedentes da aplicação do medicamento quimioterápico (15).

Outro estudo realizado com 40 pacientes durante tratamento quimioterápico, concluiu que o enxágue oral com concentrações de 1% ou 2% de camomila duas vezes ao dia, uma hora antes das refeições (café da manhã e jantar), durante um minuto, pode atuar também na prevenção do desenvolvimento da MO (16).

2.2.2 Própolis

A própolis é uma substância produzida pelas abelhas que, através de suas enzimas salivares, produzem um material resinoso e balsâmico coletado das folhas, pólen, flores, exsudatos de árvores e gemas apicais (17). Essa substância possui propriedades de analgesia, efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antibactericidas, antifúngicos, antivirais, cicatrizantes e atua no fortalecimento do sistema imunológico (10).

Diversos estudos científicos avaliaram o uso da própolis na prevenção e tratamento da MO em pacientes submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia. Os

resultados sugerem que, quando usada na forma de enxaguante oral, suplementação oral (comprimidos) e ou tópica na mucosa, a própolis oferece uma boa tolerância ao paciente oncológico, promove uma melhora expressiva do eritema, das lesões ulceradas, da deglutição, alívio da dor, além de propiciar uma redução no tempo de recuperação e até mesmo prevenir o surgimento (18–23).

Kuo et al., 2018 e Akhavan-Karbassi et al., 2016 descreveram que os efeitos benéficos da própolis foram observados com o uso de 5 a 15 ml de enxaguatório oral, de duas a três vezes ao dia, contendo própolis na composição em paciente que estavam com MO quimioinduzida. De maneira semelhante, alguns estudos avaliaram a melhora do quadro de inflamação da MO a partir da aplicação tópica de própolis na cavidade oral (18,21). No estudo conduzido por Abdulrhman et al. (2012), os pesquisadores utilizaram uma mistura de mel, azeite de oliva, extrato de própolis e cera de abelha, a qual foi aplicada na cavidade oral três vezes ao dia até a cicatrização ou durante 10 dias, o que ocorrer primeiro. Já a pesquisa de Noronha et al., 2014 utilizou um gel mucoadesivo na concentração de 5% de própolis verde. Neste protocolo, os pacientes foram instruídos a aplicar uma porção de aproximadamente 10 g do gel na mucosa, três vezes ao dia, iniciando 24 horas antes da primeira sessão e durante todo o período de radioterapia (21).

Ainda, um estudo realizado com 60 pacientes diagnosticadas com câncer de mama em tratamento quimioterápico, demonstrou que a suplementação de própolis em cápsula contendo extrato seco (80 mg) associada ao bochecho com bicarbonato foi eficaz na prevenção da MO (22).

2.2.3 Mel

O mel tem sido utilizado para curar queimaduras, feridas cirúrgicas e infecções orais devido à presença de agentes antibacterianos e analgésicos, além de propiciar o aumento da epitelização (24). Sugere-se que o mecanismo de ação envolvido no papel do mel em reduzir a dor ocasionada pela ferida esteja associado ao retardamento da oxidação do tecido através do bloqueio da exposição da mucosa danificada ao oxigênio (25). Outra proposta para explicar a eficácia do mel na cicatrização de feridas, pode ser devido à sua natureza higroscópica, sua viscosidade e seu pH ácido, características que dificultam o crescimento bacteriano na mucosa. O mel possui, ainda, enzimas em sua composição, as quais atuam como fatores de crescimento no tecido, além de vitaminas e minerais nutritivos que ajudam a reparar o tecido diretamente (26).

Cho et al. (2015) observou que a utilização do mel tópico, três vezes ao dia, reduz a gravidade das lesões e retarda a ocorrência de MO em pacientes sob tratamento quimio e radioterápico (27). Alguns estudos também relataram uma melhora da MO quando realizado a deglutição do mel após a aplicação na mucosa. Uma redução significativa na MO foi observada em pacientes tratados com 20 ml de mel de flor de tomilho tópico 15 minutos antes, 15 minutos após e 6 horas após a radioterapia (28). Resultados similares foram evidenciados por outro estudo, no qual 40 pacientes receberam mel tópico antes e após o tratamento radioterápico (26).

Estudos do tipo metanálise também fizeram menção a outros estudos que mostraram que o uso profilático do mel natural foi eficaz na redução dos sintomas da mucosite decorrentes da radio e/ou quimioterapia (25,29,30). Dentre os protocolos sugeridos, destaca-se o uso de 20 ml de mel 15 minutos antes da sessão de radioterapia, 20 ml nos 15 minutos após o tratamento e a mesma dose antes de dormir. O mel era espalhado no interior da mucosa oral durante 2 minutos e expectorado (29,30).

2.2.4 Zinco-L-Carnosina (ZnC)

Zinco-L-carnosina (ZnC), também chamado de polaprezinc, é um composto quelado que contém L-carnosina e zinco (31). O zinco é um mineral muito importante na cicatrização de feridas de pele, tecido conjuntivo e revestimento intestinal (32), pois ele faz parte de muitas enzimas que são críticas na proliferação celular durante a reparação, especialmente em células epiteliais e epidérmicas (33). A L-carnosina (β -Alanil-L-histidina) que também faz parte do ZnC, é um dipeptídeo e um quelante de íons metálicos, a qual demonstrou um papel protetor na cicatrização de feridas, função imunológica, controle de diabetes e perda de visão em virtude dos seus papéis tampão (buffer) e antioxidante (31,34).

Devido a carnosina aumentar a absorção de zinco através do aumento da sua solubilidade e tempo de liberação, a combinação de zinco e carnosina (ZnC) é tida como mais benéfica do que quando usado qualquer um desses compostos isoladamente (31).

Em um estudo realizado para testar a eficácia do ZnC na MO induzida por radiação, uma solução de 37.5 mg/10 ml de ZnC foi administrada na forma de enxágue oral 4 vezes ao dia. A solução foi retida na boca por 1 minuto e depois expectorada sem engolir (35). Dentre os pacientes que receberam o enxágue, 29% desenvolveram mucosite grau 3 - com base nos achados clínicos da mucosa - e 39,3% com base nos sintomas de

autorrelato. Já, dentre os pacientes que não receberam o enxágue de ZnC, 40% desenvolveram a mucosite com base nos achados da mucosa e 60,7% com base nos sintomas de autorrelato. Com base nos resultados, pode-se considerar que o enxaguante oral foi bem tolerado pelos pacientes e que é uma alternativa terapêutica promissora a MO (35).

Outro estudo realizado com pacientes que receberam altas doses de quimioterapia para transplante de células-tronco utilizou gomas de mascar contendo 18,75 mg de ZnC. Os pacientes foram orientados a mascar e engolir um pedaço da goma 4 vezes ao dia. Os pesquisadores observaram uma redução de 13% tanto no grau da MO quanto na necessidade de tomar medicação para dor (36).

Também foi feito um estudo com pacientes com neoplasia hematológica recebendo quimioterapia e radioterapia em altas doses, seguidas de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Estes pacientes, durante 1 mês após o transplante, usaram um enxaguante oral contendo ZnC, 4 vezes por dia, e faziam o enxágue oral durante 2 minutos seguido de deglutição da solução. Como resultado, observou-se que o grupo que usou o enxaguante com ZnC teve uma redução na incidência de MO moderada a grave em comparação com o grupo controle (20% versus 82% para grau ≥ 2 , $p < 0,01$; 0% versus 45% para grau ≥ 3 , $p < 0,01$). Também se obteve alívio significativo na dor associada à MO, resultando na redução do uso de analgésicos. Já a incidência de xerostomia e o distúrbio do paladar reduziram, mas não significativamente, pelo uso do enxaguante oral contendo ZnC. Após estes estudos os autores concluíram que o enxágue com ZnC foi altamente eficaz na prevenção da MO induzida não só por radio e quimioterapia para câncer de cabeça e pescoço, mas também para quimioterapia de alta dose e radioterapia seguida de TCTH (37).

2.2.5 Aloe Vera

O *Aloe vera*, planta popularmente conhecida como "Babosa", possui substâncias que são capazes de aumentar a formação do colágeno e oxigenação de feridas, tem propriedades antioxidantes, inibe a colagenase, além de ter propriedade anti-inflamatória devido à inibição da ciclooxigenase. Por seus diversos efeitos benéficos, o *Aloe vera* vem sendo amplamente utilizado, há muitos anos, no tratamento e prevenção de MO (38–42).

Nesse sentido, um estudo realizado com 26 crianças de 3 a 6 anos mostrou que a aplicação tópica de solução de *Aloe vera* foi eficaz na prevenção e na redução da

gravidade da MO induzida por quimioterapia. Metade das crianças que estavam passando por tratamento antineoplásico para leucemia linfoblástica aguda receberam o tratamento com *Aloe vera* 70% (grupo 1) e o outro grupo foi tratado com bicarbonato de sódio a 5% (grupo 2). As aplicações iniciaram 3 dias antes do início das sessões de quimioterapia de maneira tópica 2 vezes ao dia, durante dois meses. Antes da aplicação, as crianças escovavam os dentes com um dentifrício fluoretado e, depois, eram orientadas a não ingerir alimentos ou líquidos nas 2 horas subsequentes. Essas crianças eram examinadas semanalmente e os resultados indicaram que os graus de MO foram menos graves e apareceram mais tardiamente no grupo que utilizou o *Aloe vera* 70% (43).

Mansouri et al. (2016) realizaram um ensaio clínico randomizado com 64 pacientes que estavam em tratamento quimioterápico. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em um grupo controle e um grupo de intervenção. O grupo de intervenção foi orientado a lavar a cavidade oral com 5 ml de solução de *Aloe Vera* por dois minutos, três vezes ao dia, durante 14 dias. O grupo controle, por sua vez, usou apenas enxaguatórios bucais comuns recomendados em centros hematológicos. A cavidade oral dos pacientes foi examinada por dois examinadores nos dias 1, 3, 5, 7 e 14. Os resultados mostraram que o enxaguatório oral com solução de *Aloe Vera* reduziu significativamente a intensidade e a dor da MO no grupo de intervenção em comparação ao grupo controle (44).

Apesar dos resultados promissores descritos acima, um outro estudo duplo cego randomizado realizado com 58 pacientes sob radioterapia de cabeça e pescoço não encontrou qualquer melhora estatística significativa nos resultados relacionados à MO com o uso de gel oral de *Aloe Vera* (94,5%) (40).

2.2.6 Vitamina E

Devido a ação citoprotetora da vitamina E, ela é indicada como forma de prevenção e diminuição dos danos provocados pela MO (45). O componente mais potente da vitamina E é o α -tocoferol, o qual é considerado antioxidante natural e é encontrado em abundância na natureza. Em situações de estresse oxidativo, devido a uma inflamação, por exemplo, o nosso corpo pode produzir radicais livres os quais podem ser neutralizados pela ação antioxidante da vitamina E, atuando assim, portanto, como moduladora no sistema imunológico (46,47).

Um estudo duplo-cego randomizado incluindo 54 pacientes com diagnóstico de câncer na cavidade oral e orofaríngea observou que a aplicação de uma solução oleosa à base de vitamina E diminuiu a ocorrência de mucosite induzida pela radiação em 36%. Os pacientes receberam 400 mg de vitamina E ou 500 mg de placebo (óleo de prímula) e foram orientados a dissolver e espalhar o conteúdo da cápsula na saliva e por toda a cavidade oral por 5 minutos e depois a engolir imediatamente antes de cada sessão de radioterapia. O protocolo foi realizado durante 5 dias (segunda a sexta), desde o primeiro até o último dia de radioterapia. Uma segunda cápsula foi administrada de forma semelhante entre 8 a 12 horas após a sessão (45).

Já, outro estudo investigou o uso da vitamina E para tratamento da mucosite induzida por quimioterapia. Ele foi do tipo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 18 pacientes - dos quais 17 diagnosticados com tumores sólidos (cabeça e pescoço, esofágico e hepatoma) e 1 diagnosticado com leucemia aguda, os quais fizeram uso de diferentes regimes de quimioterapia. Os pacientes foram instruídos a usar a vitamina E ou placebo (óleo de coco e óleo de soja) assim que as lesões em mucosa oral fossem observadas, durante qualquer ciclo de seu regime quimioterápico. A vitamina E foi administrada topicamente nas lesões orais duas vezes ao dia durante 5 dias na quantidade de 1 ml de óleo de vitamina E (400 mg/ml). Seis dos nove pacientes que receberam o óleo contendo vitamina E tiveram uma melhora no grau da mucosite, chegando a ficar assintomáticos em até 4 dias do início do tratamento. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa (48).

Por outro lado, um estudo duplo cego randomizado realizado com 16 pacientes entre 6 a 18 anos, concluiu que a vitamina E tópica não reduziu a mucosite em crianças que receberam quimioterapia contendo Doxorubicina e que, portanto, não deve ser usada no contexto clínico para esse fim, ao menos na dose estudada e para o ciclo de quimioterapia em questão. Após 24 horas do término da quimioterapia, os pacientes foram orientados a fazer bochechos com 2 ml de uma solução de vitamina E (800 mg), uma vez ao dia, por duas semanas. Ao contrário do que foi esperado pelos autores, a intervenção não surtiu efeito diferente do placebo (49).

2.2.7 Glutamina

A glutamina é o aminoácido livre mais abundante no plasma sanguíneo e músculo estriado esquelético, porém, em determinadas situações biológicas, como é o caso do

câncer, há um aumento da sua demanda, resultando em redução significativa da sua concentração (50).

Pacientes portadores de neoplasias apresentam um estado de hipercatabolismo, ou seja, um balanço nitrogenado negativo, elevação das taxas de proteólise e também imunodeficiência, o que torna a glutamina um aminoácido condicionalmente essencial nesses casos (51). Devido a sua depleção ao longo do tempo, ela pode estar relacionada à caquexia, com perda expressiva de massa muscular e, por consequência, da glutamina muscular. Acredita-se que a redução da biodisponibilidade de glutamina para as células de rápida replicação como as células epiteliais, poderia, portanto, estar relacionada ao agravamento da MO e do trato gastrointestinal (52–54).

Nesse sentido, diversos estudos têm avaliado o impacto do uso da glutamina durante o tratamento antineoplásico assim como o seu efeito sobre o metabolismo do nitrogênio, parâmetros imunológicos, nutricionais (55) e para prevenção ou tratamento da MO em pacientes oncológicos (56).

Um estudo realizado com 70 pacientes com câncer de cabeça e pescoço sob tratamento radioterápico observou a eficácia da suplementação de glutamina em todos os aspectos da MO: aparência, incidência, duração e gravidade. Os pacientes do grupo experimental (n=35) foram orientados a dissolver 10g de glutamina em pó em 1 litro de água duas horas antes da sessão de radiação (2 Gy por dia, durante 5 dias) ao passo que o grupo controle (n=35) não usou nada. A solução foi utilizada para o bochecho e, em seguida, ingerida pelos pacientes (57).

Boligon e Hulth (2011) verificaram o impacto da glutamina na MO em 16 pacientes com neoplasia maligna de cabeça e pescoço sob quimioterapia e radioterapia. Metade dos pacientes utilizaram 20g do suplemento diariamente por via oral e a outra metade participou do grupo controle. Os autores concluíram que a suplementação com esse aminoácido durante o período de tratamento radio e/ou quimioterápico auxilia na prevenção da mucosite, uma vez que 75% dos pacientes do grupo controle apresentaram MO em comparação com apenas 25% do grupo experimental. Em relação à gravidade da mucosite, apenas os pacientes do grupo controle desenvolveram mucosite graus III e IV. Os sujeitos do grupo experimental desenvolveram apenas os graus I e II, mostrando a eficácia da glutamina na redução da gravidade da MO (58).

Em um outro estudo, 48 crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) foram divididas em dois grupos: o grupo controle que recebeu placebo e o grupo de tratamento que recebeu por via oral 400 mg/kg/dia de glutamina. Tanto o grupo do placebo quanto o

grupo da glutamina começaram a suplementação 24 horas antes da dose de quimioterapia com metotrexato e assim a mantiveram por 14 dias. A incidência da mucosite e o grau de severidade foram avaliados por especialistas nos dias 3, 4, 5, 6, 7 e 14, após a sessão de quimioterapia. No grupo de tratamento, somente 1 indivíduo foi acometido por mucosite grau II. Já no grupo placebo, 15 pacientes apresentaram mucosite oral, sendo que 8 destes apresentaram maior gravidade (grau III e IV). Como resultado, os autores observaram que 62,5% dos indivíduos do grupo placebo apresentaram mucosite após a administração de altas doses de metotrexato, contrastando com apenas 4,2% no grupo de tratamento que recebeu glutamina (59).

2.2.8 Curcumina

A cúrcuma (*C. longa*) é uma planta medicinal que tem sido usada na medicina tradicional da China e do Sudeste Asiático. Seus ingredientes ativos e com propriedades terapêuticas são chamados de curcuminóides, sendo a curcumina o de maior destaque. A curcumina [1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil) hepta-1,6-dieno-3,5-diona] ou diferuloilmetano é um componente natural produzido nos rizomas da *C. longa* e outras espécies do gênero Cúrcuma. Acredita-se que esta substância seja responsável pelas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes da cúrcuma, incluindo a regulação do crescimento celular e apoptose (60). Ainda, estudos apontam que a curcumina é eficaz contra várias doenças inflamatórias pois atua na modulação de citocinas, proteínas apoptóticas, fator nuclear κ B (NF- κ B), ciclooxigenase-2, 5-LOX, STAT3, proteína C reativa e prostaglandina E(2) (61).

Um estudo realizado com um grupo de 50 pacientes com câncer de cabeça e pescoço sob tratamento radio e quimioterápico e outro grupo de pacientes submetidos somente à quimioterapia devido a câncer localizado em qualquer outro órgão, demonstrou redução da dor e gravidade da mucosite na suplementação de curcumina nanomicelar em cápsula (80 mg), duas vezes ao dia, após as refeições, para prevenção e tratamento da MO induzida pela terapia antineoplásica (62).

Outro estudo investigou o uso tópico da cúrcuma na cavidade oral (63) e demonstrou a sua eficácia na prevenção e no retardamento do desenvolvimento da MO em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Nesse protocolo, os pacientes foram orientados a dissolver o conteúdo de uma cápsula de cúrcuma (400 mg) em aproximadamente 80 ml de água fervida e depois resfriada. Os pacientes foram

instruídos a fazer bochechos com 10 ml da solução por cerca de 2 minutos e expectorar. O procedimento deveria ser feito 6 vezes ao dia, sendo 1 hora antes da radiação e 1, 2, 4 e 6 horas após a radiação e uma vez antes de ir para o hospital, e repetido 4 vezes em cada ocasião/horário (63).

Outro estudo conduzido com 40 pacientes oncológicos sob tratamento radio e/ou quimioterápico, evidenciou a diminuição do grau e na dor da MO após 3 dias de intervenção. Os pacientes foram orientados a realizar bochechos com uma solução preparada com 1,5 g de cúrcuma em pó dissolvida em 50 ml de água, três vezes ao dia, durante 5 dias (64).

A aplicação tópica de cúrcuma também se mostrou eficaz na redução dos sintomas, bem como na atenuação da gravidade da MO no estudo realizado por Mansourian et al., (2015). Nele, 37 pacientes que estavam sob tratamento radioterápico (50 Gy) em cabeça e pescoço tiveram redução do tamanho das lesões de MO e também não houve ocorrência de mucosite grau 3. Os pacientes foram orientados a não se alimentar (comer ou beber) por 15 minutos antes do início da radioterapia e cobrir toda a boca com uma fina camada de gel contendo 0,5% de cúrcuma em sua composição aplicado durante toda a duração da radioterapia (21 dias), 3 vezes ao dia (65).

2.3 DISCUSSÃO

Estudos recentes apontam que a patogênese da mucosite quimio induzida envolve sistemas complexos e que vão muito além da lesão medicamentosa ao epitélio. Ela é a consequência de dois mecanismos maiores: a toxicidade direta da terapêutica utilizada sobre a mucosa e a mielossupressão, ou seja, diminuição da atividade da medula óssea, resultando em menor número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, gerada pelo tratamento (66). Já, a mucosite radioinduzida acontece em virtude de sua ação direta sob as células com alta atividade mitótica, com é o caso das células epiteliais da mucosa oral (67). Ou seja, a patogênese da mucosite, seja ela radio ou quimio induzida, está relacionada, portanto, à uma menor renovação celular nas camadas basais do epitélio, o qual passa a se tornar incapaz de alcançar a renovação adequada das células descamadas (66). O uso simultâneo de radio e quimioterapia resultam em um quadro de mucosite mais severo e prolongado e quando aplicadas simultaneamente, podem ser observadas em quase todos os pacientes (68).

O desenvolvimento da MO pode causar ulcerações, dor, xerostomia, trismo, propensão a infecções oportunistas e hipossalivação resultando em dificuldade da fala, deglutição, alimentação (incluindo quadros de desnutrição e anorexia), higienização oral e septicemia. Além disso, são conhecidos os efeitos sobre o sono e bem estar psicológico e social (14,69,70). Em suma, esse quadro é complexo e tem um impacto direto sobre a qualidade de vida do paciente, na sua saúde física, social e mental (71,72).

Esses agravos provenientes do desenvolvimento da mucosite são tão relevantes que, muitas vezes, agem como fatores limitantes da continuidade dos tratamentos antineoplásicos, colocando o paciente e a equipe de saúde no dilema de ter que escolher por não dar continuidade ao tratamento (73,74). Vale ressaltar ainda que a presença de MO pode dificultar a alimentação adequada, levando à diminuição da ingestão alimentar e à desnutrição, o que contribui para a progressão da caquexia (67).

Dessa forma, a prevenção e o tratamento precoce da MO são de extrema importância e incluem uma abordagem multiprofissional que vai desde a equipe médica, de enfermagem, de fisioterapia, fonoaudiologia, odontologia, psicologia à nutrição (75–77).

No caso do paciente oncológico com MO, a terapia nutricional pode e deve incluir abordagens que visem a prevenção e o tratamento dessa condição. Nesse sentido, essa revisão narrativa aborda 8 principais substâncias com maior potencial, dentre elas a camomila (10–16) a própolis (10,17–23), o mel (24–30), quelato de Zinco-L-carnosina (31–37), o *Aloe vera* (38–44), a *vitamina E* (45–49), a *glutamina* (50–59,78) e *curcumina* (60–65).

A camomila se mostrou uma alternativa interessante tanto na prevenção quanto no tratamento da MO. Vale ressaltar que todos os estudos descreveram o uso terapêutico da camomila para o tratamento da MO na forma de infusão o que é simples e acessível de ser feito por toda a população (13–16).

A própolis tem sido estudada como estratégia terapêutica para a MO na forma de enxaguatório oral (19,20), comprimidos (22), pastas tópicas contendo mel, azeite de oliva e cera de abelha (18) ou ainda gel mucoadesivo (21). Apesar dos resultados promissores observados em muitos estudos, a heterogeneidade de metodologias e de perfil dos pacientes (ora em radio, ora em diferentes regimes de quimioterapia) ainda não permite estabelecer com segurança um protocolo único para a utilização de própolis no manejo da MO em pacientes oncológicos (23). Existem trabalhos que, inclusive, não demonstraram um efeito positivo do uso de própolis em estágios avançados de mucosite,

por exemplo (79,80). Independente disso, vale ressaltar que se trata de uma substância de baixo custo, fácil aplicação e com poucos efeitos adversos para o paciente (17).

A medicina moderna tem utilizado o mel no tratamento de queimaduras, infecções de feridas e úlceras da pele, atribuindo a ele vários efeitos benéficos como potencialização da cicatrização e combate à infecções embora os mecanismos exatos para a atividade biológica e terapêutica em todos essas empregabilidades não estejam completamente esclarecidas (10). No que se refere a MO, há estudos do tipo metanálise que apontam a eficácia do mel, em diferentes protocolos de utilização, tanto na prevenção quanto no tratamento da mucosite induzida seja pela radio quanto pela quimioterapia (25,29,30).

O quelato de Zinco-L-carnosina (ZnC) apresenta ações antioxidante e anti-inflamatória (81), promove cicatrização de feridas em pele (33,82–84), revestimento gástrico (85,86) no tratamento de distúrbio do paladar (87–89), fígado (90,91) e MO resultante de quimio e/ou radioterapia (35,90,92). Para o tratamento da MO ele foi testado na forma de administração de enxágue oral (35,37) e gomas de mascar (36) se mostrando eficiente em reduzir os sintomas melhorar e diminuir a gravidade da incidência da MO.

O *Aloe vera* também tem sido investigado como um agente terapêutico no tratamento da MO (43,44) e outras doenças inflamatórias que podem acometer a mucosa oral, como o Líquen Plano Oral, por exemplo (65). Sua aplicação tópica é relativamente fácil, bem aceita pelos pacientes e com bons resultados na maioria dos trabalhos (43,44). Porém há de se dizer que existe um estudo que não observou uma melhora clínica significativa na sua amostra (40). De maneira geral, estudos com pouco número de pacientes, posologias e formas de aplicação distintas (enxaguatório oral versus gel) talvez possam explicar a discrepância dos achados.

Apesar de promissor, há trabalhos que não encontraram o mesmo efeito positivo (49). Assim como no uso de outras substâncias, todos os estudos que usaram a vitamina E continham amostras relativamente pequenas e, muitas vezes, com pacientes submetidos a regimes quimioterápicos bem específicos (uso de uma única droga, por exemplo) ou ainda sem o detalhamento de qual foi o óleo utilizado como veículo para a solubilização da vitamina E ou das substâncias usadas como efeito placebo.

A utilização da glutamina no tratamento oncológico pode ser uma opção viável, bem tolerada, principalmente com relação à prevenção de graus mais graves de MO de pacientes submetidos à radio e quimioterapia, mas não há um consenso com relação à dose e à forma de administração do aminoácido. Existem estudos que fazem uso de doses de 10 g (57), 20g (58), 30 g (78), 400 mg/kg (59) tanto por via oral (57–59) quanto enteral

(78). Há de se levar em conta também a heterogeneidade dos trabalhos quanto ao tipo de neoplasia que os pacientes apresentavam, variando desde tumores sólidos de cabeça e pescoço (57,58) a hematopoiéticos como a leucemia linfóide aguda (59). Isso torna difícil a adoção de um protocolo mais definido e abrangente.

Devido às suas capacidades terapêuticas anti-inflamatórias e imunomoduladoras, a curcumina tem se destacado no meio científico, porém seu potencial é limitado devido a sua baixa solubilidade em meio aquoso, baixa biodisponibilidade e perfil farmacocinético. Como forma de impedir que essas características reduzam seus efeitos benéficos, diversas fórmulas combinando a curcumina com outros elementos como polímeros, lipídeos e nanopartículas (93). Embora existam poucos estudos que avaliaram o uso da cúrcuma e da curcumina na prevenção e/ou estadiamento da MO em pacientes oncológicos, as evidências clínicas atuais sugerem que os principais efeitos da cúrcuma e da curcumina na MO são redução da dor, intensidade do eritema, área de ulceração e grau de atividade (94). Ela tem sido usada tanto na forma de comprimidos por via oral (62) quanto topicamente (63–65) mostrando resposta positiva em todos os casos.

Por fim, a MO é uma condição multifatorial e complexa, influenciada por vários fatores, como o tipo de câncer, o tipo de tratamento, a dose administrada, a saúde geral do paciente e fatores individuais (95). Essa complexidade torna difícil estabelecer protocolos ouro e padrão para o tratamento da mucosite oral em pessoas com câncer. Atualmente, existem diversas abordagens no tratamento da mucosite oral, incluindo o uso de enxaguantes bucais, agentes tópicos, analgésicos, laserterapia e suplementos orais (67,95). No entanto, a eficácia dessas intervenções varia de acordo com a situação clínica e a resposta individual do paciente. Cabe ao nutricionista, juntamente com a equipe multidisciplinar, escolher os cuidados e intervenções alimentares efetivas, seguras e com respaldo científico para prevenir e tratar a MO.

3 CONCLUSÃO

De acordo com os estudos descritos nesta revisão, a camomila, o própolis, o mel, o quelato de Zinco-L-carnosina, o *Aloe vera*, a vitamina E, a glutamina e a curcumina apresentam potencial terapêutico promissor ao tratamento da MO em pessoas com diagnóstico de câncer. No entanto, há um enorme desafio, diante dos dados atuais, para determinar protocolos nutricionais e/ou fitoterápicos específicos nestas situações, uma vez que os estudos disponíveis avaliam de forma heterogênea o uso dos diferentes ativos citados, seja em posologia, em formas de entrega ou mesmo por serem construídos com grupos pequenos de intervenção.

Sabidamente a MO pode influenciar no status nutricional de pessoas com câncer que por sua vez impacta na qualidade de vida e prognóstico da doença. Considerando a importância do tema e destacando que embora exista heterogeneidade dos estudos descritos, podemos concluir que o uso das substâncias citadas pode ser uma alternativa promissora no tratamento e prevenção da MO, o que reforça a necessidade da continuidade dos estudos para comprovar a eficácia em pessoas em tratamento oncológico.

REFERÊNCIAS

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2016 Jan 1;25(1):16–27.
2. Alves FR. Manual de condutas para pacientes oncológicos. São Paulo: Sociedade Hospital Samaritano,; 2010.
3. Menezes AC, Rosmaninho É, José M, Alencar S. Abordagem clínica e terapêutica da mucosite oral induzida por radioterapia e quimioterapia em pacientes com câncer. *Rev Bras Odontol*. 2014;71(1):35–8.
4. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2006 Feb;7(2):175–83.
5. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001 Sep 1;51(5):290–315.
6. Lalla R V., Sonis ST, Peterson DE. Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. *Dent Clin North Am* [Internet]. 2008 Jan;52(1):61–77. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011853207000961>
7. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head Neck*. 2004 Jan;26(1):77–84.
8. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2009 Jan;19(1):29–34.
9. Pico J, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist*. 1998;3(6):446–51.
10. Guedes JV de O, Bezerra DG, Sousa SM de, Silva D dos S, Santos JA dos, Filho TJ da S, et al. Uso de agentes naturais no manejo da mucosite oral. *Odontologia Clínica-Científica* [Internet]. 2021;20(3).
11. da Silva ACA, Ramos AI, Schirmer EM, Massaroli A, Araújo JS, da Conceição VM. Effect of Chamomilla Recutita in the oncology patient with oral mucositis: A systematic review. *Enfermeria Global*. 2021;20(2):640–52.
12. De Moraes SRDM, Viana ACC, Bezerra AN, De Carvalho NS, Junior LCC, Da Silva GCL, et al. Uso da Chamomilla recutita na mucosite oral: uma revisão integrativa. *Sociedade Brasileira de Plantas Mediciniais*. 2021;
13. Cardoso M de FA, Novikoff S, Tresso A, Segreto RA, Cervantes O. Prevenção e controle das seqüelas bucais em pacientes irradiados por tumores de cabeça e pescoço. *Radiol Bras* [Internet]. 2005 Apr;38(2):107–15. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-39842005000200006&lng=pt&tlng=pt

14. Schirmer EM, Ferrari A, Trindade LCT. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor [Internet]. 2012 Jun;13(2):141–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132012000200009&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
15. dos Reis PED, Ciol MA, de Melo NS, Figueiredo PT de S, Leite AF, Manzi N de M. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Supportive Care in Cancer*. 2016 Oct 1;24(10):4393–8.
16. Braga FTMM, Santos ACF, Bueno PCP, Silveira RCCP, Santos CB, Bastos JK, et al. Use of chamomilla recutita in the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, controlled, phase II clinical trial. *Cancer Nurs*. 2015 Jul 2;38(4):322–9.
17. Eslami H, Pournalibaba F, Falsafi P, Bohluli S, Najati B, Negahdari R, et al. Efficacy of Hypozalix spray and propolis mouthwash for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in leukemic patients: A double-blind randomized clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects* [Internet]. 2016 Dec 21;10(4):226–33. Available from: <http://dentistry.tbzmed.ac.ir/joddd/index.php/joddd/article/view/3067>
18. Abdulrhman M, Samir El Barbary N, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Apr;29(3):285–92.
19. Akhavan-Karbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H, Sadr-Abad MJ. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2016;17.
20. Kuo CC, Wang RH, Wang HH, Li CH. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. Vol. 26, *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag; 2018. p. 4001–9.
21. Noronha VRAS, Araújo GS, Gomes RT, Iwanaga SH, Barbosa MC, Abdo EN, et al. Mucoadhesive Propolis Gel for Prevention of Radiation-Induced Oral Mucositis. *Curr Clin Pharmacol*. 2014;9:359–64.
22. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G, et al. Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Nov 1;26(6).
23. Marques MCA, Marques MEA, Nascimento Junior ER do, Aguiar MG do C, Medeiros DC, Cardoso C da S, et al. Uso de própolis no tratamento e prevenção de

- mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia: revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 2022 Apr 24;11(6):e17411628821.
24. Alam F, Islam MA, Gan SH, Khalil MI. Honey: A potential therapeutic agent for managing diabetic wounds. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2014;2014.
 25. Aghamohammadi A, Hosseinimehr SJ. Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Integr Cancer Ther*. 2016 Mar 1;15(1):60–8.
 26. Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis. A Preliminary study. *Supportive Care in Cancer*. 2003 Apr 19;11(4):242–8.
 27. Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck Cancer: A meta-analysis. *Laryngoscope* [Internet]. 2015 Sep;125(9):2085–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.25233>
 28. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omid S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* [Internet]. 2008 Mar 1;9(3):40–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18335118>
 29. Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Dec;39(12):1181–5.
 30. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Feb;41(2):225–38.
 31. Choi HS, Kim ES, Keum B, Chun HJ, Sung MK. L-Carnosine and Zinc in Gastric Protection. In: 8th ed. 2015. p. 548–65.
 32. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*. 1993 Jan 1;73(1):79–118.
 33. Hewlings SJ, Medeiros DM. *Nutrition: Real People, Real Choices*. New Jersey: Pearson Prentice Hall: Upper Saddle River; 2008.
 34. Xing L, Chee ME, Zhang H, Zhang W, Mine Y. Carnosine—a natural bioactive dipeptide: bioaccessibility, bioavailability and health benefits. *Journal of Food Bioactives*. 2019 Mar 31;5:8–17.
 35. DOI H, FUJIWARA M, SUZUKI H, NIWA Y, NAKAYAMA M, SHIKATA T, et al. Polaprezinc reduces the severity of radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients. *Mol Clin Oncol*. 2015 Mar;3(2):381–6.

36. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Yamada Y, Ishida M, Shakui T, et al. Preparation and clinical evaluation of a novel lozenge containing polaprezinc, a zinc-L-carnosine, for prevention of oral mucositis in patients with hematological cancer who received high-dose chemotherapy. *Medical Oncology*. 2016 Aug 14;33(8):91.
37. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Ishihara M, Nakamura N, Kitagawa J, et al. Polaprezinc prevents oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res*. 2014 Dec;34(12):7271–7.
38. Barrantes E, Guinea M. Inhibition of collagenase and metalloproteinases by aloins and aloe gel. *Life Sci*. 2003 Jan;72(7):843–50.
39. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, et al. A Phase III Study on the Efficacy of Topical Aloe Vera Gel on Irradiated Breast Tissue. *Cancer Nurs*. 2002 Dec;25(6):442–51.
40. Su CK, Mehta V, Ravikumar L, Shah R, Pinto H, Halpern J, et al. Phase II double-blind randomized study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. *International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics*. 2004 Sep;60(1):171–7.
41. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, Hill M, Schomberg PJ, Nearhood K, et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics*. 1996 Sep;36(2):345–9.
42. Wynn RL. Aloe vera gel: update for dentistry. *Gen Dent*. 2005;53(1):6–9.
43. Alkhouli M, Laflouf M, Alhaddad M. Efficacy of Aloe-Vera Use for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Compr Child Adolesc Nurs*. 2021 Jan 2;44(1):49–62.
44. Mansouri P, Haghighi M, Beheshtipour N, Ramzi M. The Effect of Aloe Vera Solution on Chemotherapy-Induced Stomatitis in Clients with Lymphoma and Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2016 Apr;4(2):119–26.
45. Ferreira PR, Fleck JF, Diehl A, Barletta D, Braga-Filho A, Barletta A, et al. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: A double-blind randomized trial. *Head Neck*. 2004 Apr;26(4):313–21.
46. Thurnham DI. Antioxidants and Prooxidants in Malnourished Populations. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1990 Jul 28;49(2):247–59.
47. Oriani G, Corino C, Pastorelli G, Pantaleo L, Ritieni A, Salvatori G. Oxidative status of plasma and muscle in rabbits supplemented with dietary vitamin E. *J Nutr Biochem*. 2001 Mar;12(3):138–43.

48. Wadleigh RG, Redman RS, Graham M Lou, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* [Internet]. 1992 May;92(5):481–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293439290744V>
49. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S, et al. Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2007 May;43(8):1269–75.
50. Miranda MP De, Souza DS De. Glutamina na Prevenção e Tratamento da Mucosite em Pacientes Adultos Oncológicos: uma Revisão Sistemática da Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 2015;61(3):277–85. Available from: <http://www.pubmed.gov>
51. Albertini SM, Ruiz MA. O papel da glutamina na terapia nutricional do transplante de medula óssea. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2001 Apr;23(1).
52. van der Hulst RRWJ, von Meyenfeldt MF, Deutz NEP, Soeters PB, Brummer RJM, von Kreel BK, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *The Lancet*. 1993 May;341(8857):1363–5.
53. Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, et al. Prevention of Radiochemotherapy-Induced Esophagitis With Glutamine: Results of a Pilot Study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology & Physics*. 2007 Oct;69(2):342–9.
54. Shewchuk LD, Baracos VE, Field CJ. Dietary L-Glutamine Supplementation Reduces the Growth of the Morris Hepatoma 7777 in Exercise-Trained and Sedentary Rats. *J Nutr*. 1997 Jan 1;127(1):158–66.
55. Lacey JM, Wilmore DW. Is Glutamine a Conditionally Essential Amino Acid? *Nutr Rev*. 2009 Apr 27;48(8):297–309.
56. Anderson PM, Lalla R V. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients*. 2020 Jun 4;12(6):1675.
57. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur P. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J Cancer*. 2014;3(1):8–12.
58. Boligon CS, Huth A. O Impacto do Uso de Glutamina em Pacientes com Tumores de Cabeça e Pescoço em Tratamento Radioterápico e Quimioterápico. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2011;57(1):31–8.
59. Widjaja NA, Pratama A, Prihaningtyas R, Irawan R, Ugrasena I. Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020 Jul 1;21(7):2117–21.

60. Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2012 Mar;39(3):283–99.
61. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J* [Internet]. 2013 Jan 10;15(1):195–218. Available from: <http://link.springer.com/10.1208/s12248-012-9432-8>
62. Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Dec 1;21(1).
63. Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK, Rao P, Rai MP, Fayad R, et al. The Indian spice turmeric delays and mitigates radiation-induced oral mucositis in patients undergoing treatment for head and neck cancer: An investigational study. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(3):201–10.
64. Saldanha SP, Almeida VD. A Comparative Study to Assess the Effectiveness of Turmeric Mouth Wash versus Saline Mouth Wash on Treatment Induced Oral Mucositis (Tiom) in a Selected Hospital at Mangalore. *J Clin Res Bioeth*. 2014;05(06).
65. Mansourian A, Amanlou M, Shirazian S, Moosavian Jahromi Z, Amirian A. The effect of “Curcuma Longa” topical gel on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Research*. 2015;13(3):269–74.
66. VOLPATO LER, SILVA TC, OLIVEIRA TM, SAKAI VT, MACHADO MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Revista Brasileira Otorrinolaringologia* [Internet]. 2007;73(4):562–8. Available from: <http://www.rborl.org.br/>
67. Albuquerque IL de S, Camargo TC. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 2007 Jun 29;53(2):195–209. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/1815>
68. SINGH N, SCULLY C, JOYSTONBECHAL S. Oral complications of cancer therapies: Prevention and management. *Clin Oncol* [Internet]. 1996;8(1):15–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0936655505800342>
69. Eilers J, Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004 Feb;20(1):22–9.
70. Stone R, Fliedner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2005 Jan;9:S24–32.

71. Barkokebas A, Silva IHM, de Andrade SC, Carvalho AAT, Gueiros LAM, Paiva SM, et al. Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2015 Oct;44(9):746–51.
72. REOLON LZ, RIGO L, CONTO F de, CÉ LC. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Rev Odontol UNESP*. 2017 Jan 9;46(1):19–27.
73. Santos PAS dos, Cunha TR da S, Cabral EK, Soares BL de M, Maio R, Burgos MGP de A. Triagem Nutricional por meio do MUST no Paciente Oncológico em Radioterapia. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2016;62(1):27–34.
74. Bonan PRF, Lopes MA, Alves F de A, Almeida OP de. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Internet]. 2005 Sep 30;51(3):235–42. Available from: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/1951>
75. Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Vol. 120, *Cancer*. John Wiley and Sons Inc.; 2014. p. 1453–61.
76. Miller EH, Quinn AI. Dental Considerations in the Management of Head and Neck Cancer Patients. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006 Apr;39(2):319–29.
77. Sawada NO, Dias AM, Zago MMF. O efeito da radioterapia sobre a qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2006;52(4):323–9.
78. Choi K, Lee SS, Oh SJ, Lim SY, Lim SY, Jeon WK, et al. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clinical Nutrition*. 2007 Feb;26(1):57–62.
79. Marucci L, Farneti A, Di Ridolfi P, Pinnaro P, Pellini R, Giannarelli D, et al. Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2017 Sep 1;39(9):1761–9.
80. Tomažević T, Jazbec J. A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. *Complement Ther Med*. 2013 Aug;21(4):306–12.
81. Ooi TC, Chan KM, Sharif R. Antioxidant, Anti-inflammatory, and Genomic Stability Enhancement Effects of Zinc <sc>l</sc>-carnosine: A Potential Cancer Chemopreventive Agent? *Nutr Cancer*. 2017 Feb 17;69(2):201–10.

82. AITA H, YONETA T, SETO K, MORITA H, HORI Y, TAKEMASA T, et al. Studies on the healing promoting action of Z-103 in chronic gastric ulcer models of rats. *Folia Pharmacologica Japonica*. 1992;99(5):345–52.
83. Sakae K, Agata T, Kamide R, Yanagisawa H. Effects of L-Carnosine and Its Zinc Complex (Polaprezinc) on Pressure Ulcer Healing. *Nutrition in Clinical Practice*. 2013 Oct 8;28(5):609–16.
84. Sakae K, Yanagisawa H. Oral Treatment of Pressure Ulcers with Polaprezinc (Zinc L-carnosine Complex): 8-Week Open-Label Trial. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Jun 3;158(3):280–8.
85. Mahmood A, FitzGerald AJ, Marchbank T, Ntatsaki E, Murray D, Ghosh S, et al. Zinc carnosine, a health food supplement that stabilises small bowel integrity and stimulates gut repair processes. *Gut*. 2007 Feb 1;56(2):168–75.
86. Yanase K, Funaguchi N, Iihara H, Yamada M, Kaito D, Endo J, et al. Prevention of radiation esophagitis by polaprezinc (zinc L-carnosine) in patients with non-small cell lung cancer who received chemoradiotherapy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):16215–22.
87. FUJII H, HIROSE C, ISHIHARA M, IIHARA H, IMAI H, TANAKA Y, et al. Improvement of Dysgeusia by Polaprezinc, a Zinc-L-carnosine, in Outpatients Receiving Cancer Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2018 Nov 5;38(11):6367–73.
88. Sakagami M, Ikeda M, Tomita H, Ikui A, Aiba T, Takeda N, et al. A zinc-containing compound, Polaprezinc, is effective for patients with taste disorders: randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study. *Acta Otolaryngol*. 2009 Jan 19;129(10):1115–20.
89. Takaoka T, Sarukura N, Ueda C, Kitamura Y, Kalubi B, Toda N, et al. Effects of zinc supplementation on serum zinc concentration and ratio of apo/holo-activities of angiotensin converting enzyme in patients with taste impairment. *Auris Nasus Larynx*. 2010 Apr;37(2):190–4.
90. Himoto T, Hosomi N, Nakai S, Deguchi A, Kinekawa F, Matsuki M, et al. Efficacy of zinc administration in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Jan 8;42(9):1078–87.
91. MURAKAMI Y, KOYABU T, KAWASHIMA A, KAKIBUCHI N, KAWAKAMI T, TAKAGUCHI K, et al. Zinc Supplementation Prevents the Increase of Transaminase in Chronic Hepatitis C Patients during Combination Therapy with Pegylated Interferon .ALPHA.-2b and Ribavirin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2007;53(3):213–8.
92. Ishihama H, Sayo S, Yokoyama T, Ueno M, Ebihara N, Doi Y, et al. Preventive and Therapeutic Effects of Polaprezinc Suspension on Oral Mucosal Injury. *Annals of Oncology*. 2013 Nov;24:ix68.

93. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. Vol. 24, *Molecules*. MDPI AG; 2019.
94. Normando AGC, de Menêses AG, de Toledo IP, Borges GÁ, de Lima CL, dos Reis PED, et al. Effects of turmeric and curcumin on oral mucositis: A systematic review. Vol. 33, *Phytotherapy Research*. John Wiley and Sons Ltd; 2019. p. 1318–29.
95. Santos PS da S, Messaggi AC, Mantesso A, Magalhães MHCG de. *Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento*. 2009.

APÊNDICE A – Quadro 1

Quadro 1. Principais abordagens terapêuticas nutricionais na prevenção e tratamento da mucosite oral

Substância	Propriedades	Protocolos
Camomila	Anti-inflamatória, analgésica, antioxidante, antimicrobiana e antiplaquetária.	Manter na cavidade oral cubos de gelo feitos com 10 g de flores de camomila para cada 400 ml de água durante 30 minutos, nos 5 minutos antecedentes da aplicação da quimioterapia (15).
		Enxaguante oral a 1% ou 2% de concentração de camomila, duas vezes ao dia, uma hora antes das refeições (café da manhã e jantar), durante um minuto em pacientes em quimioterapia para receber transplante de medula óssea (16).
		Bochechos com chá de camomila industrializado, frio, três vezes ao dia em pacientes oncológicos sob cuidados paliativos (14).
Própolis	Analgésia, anti-inflamatória, antioxidante, antibactericida, antifúngica, antiviral, cicatrizante e potencializadora do sistema imunológico.	Suplementação em cápsula de extrato seco de própolis (8 mg/kg/dia) associada a bochecho com bicarbonato de sódio, de duas a três vezes ao dia, entre as refeições em pacientes em MO quimioinduzida (22).
		Aplicar 10 g do gel mucoadesivo na concentração de 5% de própolis verde sob a mucosa três vezes ao dia, iniciando 24 horas antes da primeira sessão de radioterapia e durante todo o período que estiver fazendo ciclos de radiação (21).
		Enxaguatório oral (5 a 15 ml), contendo própolis na composição, de duas a três vezes ao dia na presença de mucosite induzida pela radio e/ou quimioterapia (20).

		Aplicação tópica de uma mistura de mel, azeite de oliva, extrato de própolis e cera de abelha, três vezes ao dia até a cicatrização ou durante 10 dias, o que ocorrer primeiro (18).
Mel	Antibacteriano e analgésicos	Aplicar 20 ml de mel na mucosa oral durante dois minutos e expectorar em seguida, três vezes ao dia, sendo 15 minutos antes da sessão de radioterapia , seguido de 20 ml nos 15 minutos após o tratamento e a mesma dose antes de dormir (29,30).
		Aplicar 20 ml de mel na mucosa oral, bochechar e engolir lentamente, três vezes ao dia, sendo 15 minutos antes e 15 minutos depois da sessão de radioterapia e 6 horas após a sessão (26,28).
		Mel tópico três vezes ao dia reduz a gravidade das lesões e retarda a ocorrência de mucosite, sob tratamento químico e radioterápico (27).
Zinco-L-Carnosina (ZnC)	Cicatrização de pele, modulador imunológico e antioxidante.	Enxágue oral durante 1 minuto com solução contendo ZnC, sem engolir, 4x ao dia, (até 150 mg/dia), para redução da gravidade da mucosite induzida por radiação (35).
		Goma de mascar contendo 18,75 mg de ZnC, chupar e engolir um pedaço da goma 4 vezes ao dia, durante quimioterapia de altas doses (36).
		Enxaguante oral contendo ZnC, 4 vezes por dia. Fazer o enxágue durante 2 minutos e em seguida engolir. Pacientes recebendo quimioterapia e radioterapia em altas doses, seguidas de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) . Manter o enxaguante durante 1 mês após o transplante (37).

Aloe Vera	Antioxidante e anti-inflamatório.	Aplicação tópica de solução de Aloe vera 70% 3 dias antes do início das sessões de quimioterapia de maneira tópica, por toda a mucosa oral, 2 vezes ao dia, durante dois meses (43).
		Enxágue oral com 5 ml de solução de Aloe Vera por dois minutos, três vezes ao dia, durante 14 dias do tratamento quimioterápico (44).
Vitamina E (α -tocoferol)	Antioxidante, antialérgica, anticancerígena, antidiabética, anti-inflamatória, anti-atividades obesogênicas, proteção neurológica.	Usar uma cápsula oleosa à base de vitamina E por 5 minutos seguida de deglutição imediatamente antes de cada sessão de radioterapia e pelos 5 dias subsequentes, em todos os ciclos de radioterapia. Uma segunda cápsula deve ser administrada, da mesma forma, de 8-12 horas após de cada sessão (45).
		Óleo de vitamina E, contendo 400 mg/ml aplicado topicamente nas lesões orais, duas vezes ao dia durante 5 dias nos pacientes em quimioterapia (48).
Glutamina	Aminoácido condicionalmente essencial	Suplementação oral de 400 mg/kg/dia de glutamina, diluída em água, 24 horas antes da dose de quimioterapia com metotrexato, por 14 dias (59).
		Administração por via enteral, 30 g de glutamina, fracionada 3 vezes ao dia. Durante 15 dias, iniciando 3 dias antes da primeira sessão de quimioterapia (78).
		20 g do suplemento diluído em 40 ml de água, diariamente na forma oral, para prevenção e redução da gravidade durante radio e/ou quimioterapia (58).

		Bochechos com 10 g de glutamina em pó em 1 litro de água, duas horas antes da sessão de radioterapia , durante 5 dias. Engolir em seguida (57).
Cúrcuma (curcumina)	Anti-inflamatória, antioxidante e analgésica	Bochechos com uma solução de 1,5 g de cúrcuma em pó dissolvida em 50 ml de água, três vezes ao dia, durante 5 dias em tratamento radio e/ou quimioterápico (64).
		Durante toda a duração da radioterapia (21 dias), 3 vezes ao dia, no qual os pacientes foram orientados a não se alimentar (comer ou beber) por 15 minutos antes do início da radioterapia e cobrir toda a boca com uma fina camada de gel contendo 0,5% de cúrcuma em sua composição aplicado durante toda a duração da radioterapia (21 dias), 3 vezes ao dia (65).
		Curcumina nanomicelar em cápsula (80 mg), duas vezes ao dia, após as refeições em paciente com câncer de cabeça e pescoço sob tratamento radio e quimioterápico (62).
		Bochechos com 10 ml de solução (400 mg cápsula de cúrcuma diluídos em 80 ml de água), por cerca de 2 minutos e expectorar. Usar 6 vezes ao dia, sendo 1 hora antes da radioterapia e 1, 2, 4 e 6 horas após a radiação e uma vez antes de ir para o hospital, e repetido 4 vezes em cada ocasião/horário (63).