

USO DE MEL PARA TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SOB TERAPIA ONCOLÓGICO PARA NEOPLASIAS DA CABEÇA E PESCOÇO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

USE OF HONEY FOR THE TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS IN PATIENTS UNDER ONCOLOGICAL THERAPY FOR HEAD AND NECK NEOPLASMS: AN INTEGRATIVE REVIEW

Jeasir Pereira de Sousa¹

Maria das Graças Pereira de Medeiros²

Gabriela da Luz Colle³

Gabriela Fernanda Schwade⁴

Humberto Jacome Santos⁵

RESUMO

Introdução: a mucosite oral induzida por radioquimioterapia é um efeito precoce comum em pacientes sob tratamento de cânceres da cabeça e pescoço, apresentando-se clinicamente como ulcerações de sintomatologia dolorosa. A mucosite oral é multifatorial e complexa, com manejo clínico bastante variado, podendo incluir terapias medicamentosas. O mel como medicamento natural possui ação anti-inflamatória e antimicrobiana. Objetivo: realizar uma busca na literatura para discutir e melhor compreender a ação do mel no tratamento da mucosite induzida pelas terapias em pacientes oncológicos. Materiais e métodos: trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura do tipo integrativa. Foram realizadas buscas eletrônicas de artigos indexados - do tipo ensaios clínicos randomizados- na base de dados PubMed. Resultados: foram encontrados no total 26 artigos. Após triagem, restaram apenas 10 artigos, que tratavam especificamente do tema proposto para esta revisão. Entre os estudos analisados, 80% apontam resultados positivos do mel no tratamento e prevenção de mucosites orais oriundas dos tratamentos de neoplasias da cabeça e pescoço. Conclusão: o mel parece ser uma potencial

¹ SOUSA, Jeasir Pereira de. Acadêmico do curso de Bacharelado em Odontologia da Faculdade do Norte de Mato Grosso – AJES; Guarantã do Norte – MT. Participante do Programa de Iniciação Científica da AJES; e-mail: jeasir.sousa.acad@ajes.edu.br

²MEDEIROS, Maria das Graças Pereira. Acadêmica do curso de Bacharelado em Odontologia da Faculdade do Norte de Mato Grosso – AJES; Guarantã do Norte – MT. Bolsista do Programa de Iniciação Científica da AJES; e-mail: maria.medeiros.acad@ajes.edu.br

³COLLE, Gabriela da Luz. Acadêmica do curso de Bacharelado em Odontologia da Faculdade do Norte de Mato Grosso – AJES; Guarantã do Norte – MT. Bolsista do Programa de Iniciação Científica da AJES; e-mail: gabriela.colle.acad@ajes.edu.br

⁴SHWADE, Gabriela Fernanda. Acadêmica do curso de Tecnologia em Estética e Cosmética da Faculdade ÁGORA; Campo Novo do Parecis – MT. Bolsista do Programa de Iniciação Científica da AJES; e-mail: gabriela.schwade.acad@faculdadeagora.edu.br

⁵ SANTOS-JACOME. Humberto. Doutor em Odontologia. Professor da Faculdade ÁGORA. Campo Novo do Parecis – MT, e-mail: coord.odonto@faculdadeagora.edu.br

alternativa no tratamento e prevenção da mucosite oral radioquimioinduzida em pacientes oncológicos. Além de acessível, e de baixo custo. No entanto, as bases científicas de evidência ainda são bastante limitadas, portanto, necessita-se de mais estudos laboratoriais e clínicos com protocolos padronizados para melhor avaliar o efeito e qualidades terapêuticas do mel no tratamento da mucosite oral em pacientes sob terapia oncológica.

Palavras-chave: Mel; Mucosite; Neoplasias da cabeça e do pescoço.

ABSTRACT

Introduction: Oral mucositis induced by radiotherapy/chemotherapy is a common early effect in patients being treated for head and neck cancers, clinically it shows up as ulcers with painful symptoms. Oral mucositis are multifactorial and complex, with a wide range of clinical management, which may include drug therapies. Honey as a natural medicine has anti-inflammatory and antimicrobial effects. Objective: to conduct a literature review to discuss and better understand the effect of honey in the treatment of mucositis induced by therapies in HNC patients. Materials and methods: integrative literature review research. Electronic searches of randomized clinical trials articles indexed in the PubMed database were performed. Results: a total of 26 were found. After screening, only 10 articles remained, which dealt with the topic proposed for this review. Among these analyzed studies, 80% indicate positive results of honey in the treatment and prevention of oral mucositis arising from the treatments of head and neck neoplasms. Conclusion: honey appears to be a potential alternative for the treatment and prevention of radio or chemo-induced oral mucositis in HNC (HNC, do inglês: Head and Neck Cancer) cancer patients. In addition to affordable and low cost. However, more further standardized and systematic review studies are still needed to better evaluate the its effect in mucositis in patients under oncological therapies.

Keywords: Honey; Mucositis; Head and neck neoplasms.

INTRODUÇÃO

A mucosite oral induzida por radioterapia/quimioterapia é um efeito colateral precoce comum em pacientes sob tratamento de cânceres da cabeça e pescoço, apresentando-se clinicamente como úlceras de sintomatologia dolorosa (DAUGÉLAITÉ. *et. al.*, 2019).

A patogênese da mucosite oral é multifatorial e complexa. Além do que as lesões por serem dolorosas, podem afetar a nutrição e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos (HADDAD *et.al.*, 2008). O manejo clínico da mucosite é bastante variado, podendo incluir terapias medicamentosas (à base de anti-inflamatórios, analgésicos, antibióticos), mais recentemente tem se utilizado terapias minimamente invasivas como a laserterapia e terapias alternativas à base de produtos naturais com óleo de andiroba que tem demonstrado efeitos anti-

inflamatórios (SOARES *et al.*, 2020) e também o mel (MIRANDA *et.al.*, 2016). O mel é um produto de origem natural das abelhas, especificamente das espécies pertencentes ao gênero *Apis*, as quais se utilizam do néctar de flores para produzi-lo. (BERA & ALMEIDA, 2007). O mel é popular a nível mundial e seu valor nutritivo é bastante alto, sendo um dos principais alimentos humanos no passado, além de também ser utilizado simultaneamente para fins medicinais (da SILVA *et.al.*, 2006).

Até a atualidade, grande parte da população vê o mel não como um alimento, mas como um medicamento natural que pode curar vários tipos de doenças. Entre diversas propriedades medicinais do mel, reportadas na literatura, destacam-se a ação anti-inflamatória e antimicrobiana (ESCOBAR & XAVIER, 2013). Segundo Jaganathan e Mandal (2009), Hegazi e El-Hady (2009) e Samarghandian *et. al.* (2011), o mel contém propriedades no combate a várias doenças, as quais destacam-se: as doenças coronárias, doenças inflamatórias e até mesmo propriedades anticâncer têm sido investigadas, pois o mel é uma substância rica em fenólicos, antioxidantes como ácido ascórbico, aminoácidos e proteínas, polifenóis, o ácido caféico (CA), ésteres de ácido caféico fenil, apigenina, entre outros, que parecem ter efeito sobre a carcinogênese.

Explorando as suas propriedades medicinais anti-inflamatórias e antimicrobianas, o mel vem demonstrando um benefício clínico no tratamento e prevenção da mucosite oral induzida pela radioquimioterapia em pacientes com câncer da cabeça e do pescoço (HNC, do inglês: *Head and Neck Cancer*), além de ser acessível e de baixo custo. No entanto, as bases científicas de evidência ainda precisam ser melhor exploradas para uso efetivo deste recurso na prática clínica. Portanto, necessita-se de mais estudos laboratoriais e clínicos com protocolos padronizados para melhor avaliar o efeito e qualidades terapêuticas do mel no tratamento da mucosite oral influenciada pela radiação/ quimioterapia em pacientes com HNC (TIAN, *et.al.*, 2020) (ESCOBAR & XAVIER, 2013). Dessa forma, é extremamente importante a realização de estudos que busquem entender a ação do mel no tratamento da mucosite em pacientes oncológicos irradiados ou quimiotratados em cabeça e pescoço, visando melhorar a qualidade de vida desses indivíduos. Assim, o objetivo dessa pesquisa é realizar uma busca na literatura para discutir e melhor compreender a ação do mel no tratamento da mucosite induzida pelas terapias em pacientes oncológicos.

1 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura do tipo integrativa. Foram realizadas buscas eletrônicas de artigos indexados na base de dados PubMed, utilizando os termos e combinação das palavras em língua inglesa: mel, mucosite e tratamento; gerando a seguinte chave de buscas ((honey) AND (mucositis)) AND (treatment). Os artigos encontrados foram triados pelo título e resumo, conforme o tema de interesse do estudo. Após coleta, os artigos foram lidos na íntegra para extração de dados. Foram incluídos apenas estudos do tipo ensaios clínicos randomizados, que investigaram a utilização do mel em tratamento de mucosite oral induzida pela radiação/ quimioterapia em pacientes oncológicos de cabeça e pescoço, sem restrição de ano de publicação. Os artigos selecionados foram lidos e discutidos para compilação e descrição dos resultados.

2 RESULTADOS

Foram encontrados no total 26 artigos do tipo ensaios clínicos randomizados. Após triagem, restaram apenas 10, que tratavam especificamente do tema proposto para esta revisão (Tabela 1). Os artigos que não se encaixaram na temática e foram excluídos da pesquisa, tratavam da utilização do mel juntamente com outros compostos como: vitamina E, café, cera de abelha e extrato de azeite-própolis, limão e pó de cúrcuma indiana; ou discutiam o uso do mel para o tratamento de outras doenças, entre elas: esofagite, ulcerações aftosas, úlcera de córnea, rinossinusite fúngica alérgica e rinossinusite crônica.

Tabela 1: Principais informações e resultados encontrados na literatura.

| NO ME DO AU TO R/ AN O | OBJE TIVO | Nº DE CAS OS | TIPO DE TER APIA E LESÃ O | TERA PIAS UTILI ZADA S PARA MUCO SITE (EXPO SIÇÃO /CONT ROLE) | PROTOCOL O DE UTILIZAÇÃ O DO MEL E AVALIAÇÃ O DA MUCOSITE | RESULTAD O (SATISFAÇÃ O) | INTER CORR ÊNCIA S/PRO BLEM AS |
|---|----------------------|---------------------------------|--|--|--|---|---|
|---|----------------------|---------------------------------|--|--|--|---|---|

| | | | | | | | |
|----------------------------------|--|-----|---|---|---|---|--|
| BARDY ET AL., 2011 | Investigar o efeito do mel de manuka na mucosite induzida por radiação. | 131 | Pacientes com diagnóstico HNC que estava realizando radioterapia na cavidade oral ou na área orofaríngea. | Mel manuka / placebo (xarope dourado). | 20 ml 4 vezes ao dia durante 6 semanas. A mucosite foi avaliada de acordo com a escala RTOG no início do estudo, semanalmente durante a radioterapia e duas vezes por semana depois, até a resolução da mucosite. | Não houve diferença significativa entre mel e xarope dourado em seus efeitos sobre Mucosite. Mas ambos parecem ter reduzido as Infecções bacterianas. | A adesão foi um problema após o início da mucosite, o que pode ter afetado os achados. |
| CHARALAMBOUS ET AL., 2018 | Fornecer evidências sobre a eficácia do mel de tomilho em manejo da mucosite oral. | 72 | Pacientes com câncer de cabeça e pescoço. | Enxágue com mel de tomilho / grupo controle e enxágue com solução salina. | A mucosite oral era avaliada de acordo com a escala RTOG, semanalmente a partir da 4ª semana de radioterapia por sete semanas e repetida uma vez 6 meses depois. | Efeito positivo do mel de tomilho na mucosite oral, induzida por radiação e na qualidade de vida em pacientes com HNC | - |

| | | | | | | | |
|--|--|-----|--|---|--|--|---|
| KHANJANI POUR-FARD-PACHEKENARI ET AL., 2018 | Avaliar e comparar a eficácia do enxaguatório bucal com mel e um protocolo de higiene bucal. | 53 | Pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) recebendo a quimioterapia. | Colutório com mel/higiene bucal/controlado. | | O colutório com mel é eficaz na prevenção e redução da gravidade da mucosite. | - |
| RASHAD ET AL., 2009 | Avaliar a eficácia do mel natural puro como profilaxia contra a radioquimioterapia induzida. | 40 | Pacientes com diagnóstico de HNC | Aplicação Tópica prévia de mel natural puro/grupo de controle, sem mel. | Os pacientes foram avaliados clinicamente a cada semana para se verificar o desenvolvimento de mucosite. | Este estudo mostra que o uso profilático de mel natural puro foi eficaz na redução da mucosite. | - |
| HAWLEY ET AL., 2014 | Investigar se o mel reduziu a gravidade da mucosite oral induzida por radiação. | 106 | Câncer de cabeça e pescoço. | Mel /um gel de placebo. | Ingerir 5 ml do mel , quatro vezes ao dia ao longo do tratamento de radiação, mais sete dias. Avaliada pela escala de avaliação de mucosite RTOG. | Apesar de relatórios anteriores promissores, o mel não teve um impacto significativo na gravidade da mucosite. | O mel de Manuka não foi bem tolerado por nossos pacientes. A maioria foi paciente de quimioterapia. |

| | | | | | | | |
|---------------------------------|--|----|-----------------------------|-------------------------------|--|--|---|
| KHANAL ET AL., 2010 | Investigar o efeito do mel em limitar a gravidade de mucosite oral induzida por radiação | 40 | Carcinoma oral | Mel / lidocaína. | Mel aplicado topicamente na mucosa oral. Uma escala de avaliação visual permitiu a pontuação dos graus de mucosite. | Mel aplicado topicamente na mucosa oral de pacientes submetidos a radioterapia parece fornecer um benefício distinto, limitando a gravidade da mucosite. | - |
| BISWAL ET AL., 2003 | Avaliar o efeito de mel natural puro na mucosite induzida por radiação | 40 | Câncer de cabeça e pescoço | Mel natural puro / placebo | Os pacientes foram aconselhados a tomar 20 ml de puro mel 15 min antes, 15 min depois e 6 h pós-radioterapia. | Os resultados do grupo de pacientes tratados com o mel foram melhores do que os controles. | - |
| JAYALEKSHMI ET AL., 2016 | Avaliar os efeitos da aplicação de mel na mucosite oral durante a radioterapia. | 28 | Câncer de cabeça e pescoço. | Mel natural / placebo (água). | Os participantes do grupo experimental receberam 15ml de mel natural para aplicação na mucosa oral e, no grupo de controle, 15ml de água pura. A avaliação da mucosa oral foi feita a cada 5 doses de radioterapia usando a escala RTOG e a gravidade da mucosite oral foi avaliada. | O estudo concluiu que a aplicação de mel natural na mucosite oral foi eficaz em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam radioterapia externa. | - |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|---|----|--|--|--|---|---|
| MAITI ET AL., 2012 | Avaliar o efeito do mel puro natural na mucosite induzida por radiação. | 55 | Pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. | Aplicação tópica de mel / sem intervenção. | 20 ml de mel 15min antes, 15min depois e quantidade semelhante na hora de dormir. Os pacientes foram avaliados semanalmente quanto ao desenvolvimento de mucosite por radiação usando o sistema de classificação da OMS. | Dentro dos limites deste estudo, os resultados mostraram que a aplicação de mel natural é eficaz no manejo da mucosite induzida por radiação. | - |
| MOTALLEBNEJAD ET AL., 2008 | Avaliar o efeito do mel puro natural na mucosite induzida por radiação. | 40 | Pacientes com câncer de cabeça e pescoço. | Aplicação tópica de mel/ solução salina. | 20 ml de mel 15min antes da radioterapia, e novamente após a radiação. No grupo controle, 20 ml de solução salina antes e após a radiação. Os pacientes foram avaliados semanalmente, usando a Escala de Avaliação da Mucosite Oral (OMAS). | Ocorreu uma redução significativa na mucosite entre os pacientes que receberam mel em comparação com os controles. | - |

*RTOG= Grupo de Oncologia e Terapia de Radiação.

3 DISCUSSÃO

A principal forma de tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço é a cirurgia, seguida da radioterapia e ou quimioterapia. Durante os tratamentos não-cirúrgicos em cânceres de cabeça e pescoço, a cavidade oral é diretamente exposta a altas doses de radiação ou efeito dos quimioterápicos, o que leva a vários efeitos secundários - a mucosite oral é um entre os mais comuns (DAUGÉLAITÉ. *et. al.*, 2019). Este estudo teve como objetivo avaliar a literatura sobre os efeitos da aplicação de mel na mucosite oral previamente ou durante a terapia oncológica não-cirúrgica.

A incidência e gravidade da mucosite oral dependem do regime de tratamento do câncer. Para a quimioterapia, os fatores relevantes incluem o medicamento quimioterápico usado, a dose e a duração. Para a radioterapia, os fatores relevantes incluem radiação total, dose, esquema de fracionamento, volume de mucosa irradiada e uso de quimioterapia concomitante. Outros fatores de risco propostos para mucosite oral incluem baixa massa corporal, recuperação prolongada de neutrófilos e idade jovem. A mucosite é comumente associada à dor da mucosa oral e / ou orofaríngea e, portanto, tem um grande impacto na qualidade de vida. Além disso, as ulcerações associadas à mucosite podem tornar-se secundariamente infectadas e aumentando significativamente o risco de bacteremia polimicrobiana, especialmente com espécies estreptocócicas (LALLA *et.al.*, 2019).

No presente estudo, combinamos resultados de 10 estudos do tipo ensaios clínicos randomizados e após análise qualitativa, foi verificado uma grande quantidade (80%) de resultados que apontam efeitos satisfatórios de desempenho do mel no tratamento e prevenção de mucosites orais oriundas do tratamento radioterápico, quimioterápico, ou radio/quimioterápico de neoplasias da cabeça e pescoço.

Comparando os resultados de 10 estudos, mesmo com algumas variações de protocolos de utilização do mel, em aproximadamente 577 pacientes no total, submetidos a radioquimioterapia, podemos fazer várias observações importantes em relação à eficácia, segurança e potenciais do mel. No geral, em comparação com não-mel, o mel foi sugerido como uma prática segura e eficaz no tratamento de mucosite oral moderada a grave induzida por radioquimioterapia, e quando utilizado de forma preventiva, também indicou possível redução no tempo de início das lesões.

O mel é um agente barato, simples, facilmente disponível e tem mostrado um grande potencial na redução da mucosite oral induzida por radiação. Dentro dos limites destes estudos,

os resultados apontam que a aplicação de mel natural parece ser eficaz no manejo da mucosite oral nos pacientes avaliados. No entanto, para consolidação de uma evidência científica, se faz necessário a elaboração de mais estudos clínicos randomizados ou multicêntricos para validar os achados por meio de revisões sistemáticas.

É importante salientar que o uso do mel para tratamento ou prevenção de mucosite em pacientes diabéticos deve ser cuidadosamente avaliada, pois os níveis altos de glicose no mel podem alterar consideravelmente os parâmetros de glicemia do paciente, mesmo sob controle do diabetes com medicação hipoglicemiante. Portanto, a indicação para uso por esses pacientes deve ser cautelosamente estudada, para maior segurança no tratamento da mucosite, sem alterar seu quadro geral sistêmico.

CONCLUSÃO

A partir dos dados levantados foi possível observar que a maioria dos trabalhos revela um potencial do mel tanto para a prevenção quanto para o tratamento da mucosite oral. Assim, o mel, que é relativamente barato e facilmente disponível, pode se apresentar como uma excelente alternativa ao tratamento e prevenção da mucosite por radiação ou quimio-induzida em pacientes sob tratamento para HNC. No entanto, as bases científicas de evidência ainda são bastante limitadas, portanto, necessita-se de mais estudos laboratoriais e clínicos com protocolos padronizados para melhor avaliar o efeito e qualidades terapêuticas do mel no tratamento da mucosite oral em pacientes sob terapia oncológica.

REFERÊNCIAS

Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, Lee L, Kaczmarski E, Slevin N. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Apr;50(3):221-6. doi: 10.1016/j.bjoms.2011.03.005.

Bera A, de Almeida-Muradian LB. Propriedades físico-químicas de amostras comerciais de mel com própolis do estado de São Paulo. *Ciênc. Tecnol. Alimento, Campinas*, 27(1): 49-52, jan.-mar. 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cta/a/76gHFMrRqWmbMXnwXyLjwvG/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em 08/05/2021.

Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer*. 2003 Apr;11(4):242-8. doi: 10.1007/s00520-003-0443-y.

Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, Katodritis N, Lambrinou E, Vomvas D, Georgiou M, Charalambous A. The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2018 Jun;34:89-97. doi: 10.1016/j.ejon.2018.04.003.

Da Silva RA; Maia GA, de SOUSA PHM, da Costa JMC. Composição e propriedades terapêuticas do Mel de Abelha. *Alimentos e Nutrição*. Araraquara, v. 17, n. 1, p. 113-20, jan./mar., 2006. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/49599717_Composicao_e_propriedades_terapeuticas_do_mel_de_abelha. Acesso em: 06/05/2021.

Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jan 22;55(2):25. doi: 10.3390/medicina55020025.

Escobar ALS, Xavier FB. Propriedades fitoterápicas do mel de abelhas. *Revista UNINGÁ, Maringá – PR, n.37, p. 159-172 jul./set. 2013*. Disponível em: <http://34.233.57.254/index.php/uninga/article/view/1115/737>. Acesso em: 01/05/2021.

Haddad R, Annino D and Tishler RB. Multidisciplinary Approach to Cancer Treatment: Focus on Head and Neck Cancer. volume 52, número 1, 2008. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0011853207001127?token=B6BA07684E974604A90C5A5FF7ADB58732B8B>. Acesso em: 02/05/2021. [https://doi.org/10.1016/S0011-8532\(07\)00112-7](https://doi.org/10.1016/S0011-8532(07)00112-7)

Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2014 Mar;22(3):751-61. doi: 10.1007/s00520-013-2031-0.

Hegazi AG, Abd El-Hady FK. Influence of Honey on the Suppression of Human Low Density Lipoprotein (LDL) Peroxidation (In vitro). *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009 Mar;6(1):113-21. doi: 10.1093/ecam/nem071.

Jaganathan SK, Mandal M. Antiproliferative effects of honey and of its polyphenols: a review. *J Biomed Biotechnol*. 2009;2009:830616. doi: 10.1155/2009/830616.

Jayalekshmi JL, Lakshmi R, Mukerji A. Honey on oral mucositis: A Randomized controlled trial. *Gulf J Oncolog*. 2016 Jan;1(20):30-7.

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. doi: 10.1016/j.ijom.2010.05.014.

Khanjani Pour-Fard-Pachekenari A, Rahmani A, Ghahramanian A, Asghari Jafarabadi M, Onyeka TC, Davoodi A. The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: a single-blind clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2019 Apr;23(4):1811-1821. doi: 10.1007/s00784-018-2621-9.

Lalla RV, Brennan MT, Gordon SM, Sonis ST, Rosenthal DI, Keefe DM. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019 Aug 1;2019(53):lgz011. doi: 10.1093/jncimonographs/lgz011.

Maiti PK, Ray A, Mitra TN, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. *J Indian Med Assoc*. 2012 Jul;110(7):453-6.

Miranda SS, Queiroz LR, Freitas VS. Prevenção e tratamento das mucosites orais: uma revisão sistemática. *Rev. Saúde Col. UEFS, Feira de Santana*, 6(266-(dezembrode2016)).Disponível em: <<http://periodicos.uefs.br/ojs/index.php/saudecoletiva/articloe/view/1189/922>>. Acessado em: 03/05/2021. <https://doi.org/10.13102/rscdauefs.v6i2.1189>

Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract*. 2008 Mar 1;9(3):40-7.

Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 2009 Feb;123(2):223-8. doi: 10.1017/S0022215108002478.

Samarghandian S, Afshari JT, Davoodi S. Honey induces apoptosis in renal cell carcinoma. *Pharmacogn Mag*. 2011 Jan;7(25):46-52. doi: 10.4103/0973-1296.75901.

Soares ADS, Wanzeler AMV, Cavalcante GHS, Barros EMDS, Carneiro RCM, Tuji FM. Therapeutic effects of andiroba (*Carapa guianensis* Aubl) oil, compared to low power laser, on oral mucositis in children underwent chemotherapy: A clinical study. *J Ethnopharmacol*. 2021 Jan 10;264:113365. doi: 10.1016/j.jep.2020.113365.

Tian X, Xu L, Liu X, Wang CC, Xie W, Jiménez-Herrera MF, Chen W. Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020 Jul;9(4):1431-1441. doi: 10.21037/apm-20-44.