



UNIVERSIDADE CHRISTUS
MESTRADO EM CIÊNCIAS ODONTOLÓGICAS

GABRIELLA ALVES JULIÃO COSTA

**PROCESSOS INFLAMATÓRIOS E SAÚDE ORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA CONTROLE DA
SENSIBILIDADE PÓS CLAREAMENTO DENTÁRIO E DE FATORES DE RISCO
PARA MUCOSITE ORAL RELACIONADA A ANTINEOPLÁSICOS**

FORTALEZA

2026

GABRIELLA ALVES JULIÃO COSTA

PROCESSOS INFLAMATÓRIOS E SAÚDE ORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA CONTROLE DA
SENSIBILIDADE PÓS CLAREAMENTO DENTÁRIO E DE FATORES DE RISCO PARA
MUCOSITE ORAL RELACIONADA A ANTINEOPLÁSICOS

Dissertação do Curso do Mestrado em Ciências
Odontológicas apresentado ao curso de
Odontologia do Centro Universitário Christus
(UNICHRISTUS), como requisito para obtenção
do título de mestrando em Odontologia.

Área de Concentração: Estomatologia e Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros
Silva

FORTALEZA

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Centro Universitário Christus - Unichristus

Gerada automaticamente pelo Sistema de Elaboração de Ficha Catalográfica do Centro
Universitário Christus - Unichristus, com dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C837p Costa, Gabriella Alves Julião.
PROCESSOS INFLAMATÓRIOS E SAÚDE ORAL: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DO USO DE
ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA CONTROLE DA
SENSIBILIDADE PÓS CLAREAMENTO DENTÁRIO E DE
FATORES DE RISCO PARA MUCOSITE ORAL RELACIONADA
A ANTINEOPLÁSICOS / Gabriella Alves Julião Costa. - 2026.
99 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) - Centro Universitário Christus -
Unichristus, Mestrado em Ciências Odontológicas, Fortaleza, 2026.
Orientação: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva.

1. Processos Inflamatórios. 2. Clareamento Dentário. 3.
Quimioterápicos. 4. Mucosite Oral. I. Título.

CDD 617.6

GABRIELLA ALVES JULIÃO COSTA

PROCESSOS INFLAMATÓRIOS E SAÚDE ORAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E
META-ANÁLISE DO USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA CONTROLE DA
SENSIBILIDADE PÓS CLAREAMENTO DENTÁRIO E DE FATORES DE RISCO PARA
MUCOSITE ORAL RELACIONADA A ANTINEOPLÁSICOS

Dissertação do Curso do Mestrado em Ciências
Odontológicas apresentado ao curso de
Odontologia do Centro Universitário Christus
(UNICHRISTUS), como requisito para obtenção
do título de mestrando em Odontologia.

Área de Concentração: Estomatologia e Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Goberlânio Barros Silva (Orientador) Centro Universitário Christus (PPGCO
- UNICHRISTUS)

Prof. Dr. Francisco Samuel Rodrigues Carvalho

Profa. Dra. Diana Araújo Cunha

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, por ser minha luz nos momentos de incerteza e meu refúgio em tempos difíceis. À minha mãe, meu alicerce, exemplo de amor, coragem e dedicação, que sempre esteve ao meu lado com palavras de incentivo e apoio incondicional. A vocês, minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, a Deus, por ter sido tão presente e generoso em minha vida. Por estar comigo nos momentos mais difíceis, por me conceder força e perseverança quando nem eu mesma acreditava que as tinha, e por ser minha fé e esperança para que tudo desse certo. Por sempre me vigiar, guardar e guiar, abrindo caminhos e oportunidades ao longo da minha trajetória acadêmica, desde a graduação, por meio da monitoria, iniciação científica, ICC e inúmeros projetos desenvolvidos.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, Neuma e Eudes, por sempre terem me proporcionado a oportunidade de estudar, um dos maiores presentes que alguém pode receber, o poder do conhecimento. Obrigada por todo incentivo, confiança em mim e no meu potencial, pelas conversas, conselhos e por nunca permitirem que eu desistisse. Agradeço, especialmente, à minha mãe, Neuma, que sempre esteve ao meu lado como ombro amigo, companheira e confidente. O amor que sinto por ela não pode ser plenamente descrito em palavras, mas faço questão de registrar o quanto ela foi essencial nessa caminhada e em toda a minha vida.

Aos meus irmãos, Juliana e Wendel, que sempre estiveram presentes nas minhas conquistas, celebrando cada vitória com alegria genuína, assim como nos momentos difíceis. Obrigada por nunca soltarem minha mão. Saibam que estarei sempre aqui torcendo e vibrando por vocês, assim como sei que vocês fazem por mim. Vocês são muito importantes na minha vida.

Às minhas amigas e irmãs de coração: Ana Beatriz, Sofia, Beatriz Luck, Laís e Cássia vocês foram essenciais ao longo dessa trajetória. Obrigada por todos os conselhos, risadas, choros de madrugada e por nunca deixarem de me incentivar. Vocês são minha família escolhida, meus exemplos de amor, cuidado e carinho. Espero que façam sempre parte da minha vida, para que possamos acompanhar e celebrar juntas a caminhada umas das outras.

Aos meus cachorros e verdadeiros filhos de quatro patas, Teddy, Pacco e Frida, que, mesmo sem saber, tornaram meus dias mais leves e felizes. Obrigada por me receberem após dias cansativos e por, mesmo sem compreenderem minhas palavras, sempre me escutarem. Sou imensamente mais feliz por ter vocês ao meu lado todos os dias.

Às minhas companheiras de trabalho, em especial Fran e Erida, agradeço por todos os dias de convivência, conselhos, escuta e apoio. Obrigada por compartilharem comigo risos, lágrimas e aprendizados. Vocês também foram fundamentais nessa caminhada.

Por fim, agradeço ao meu orientador, Paulo Goberlânio, pela orientação, dedicação e confiança ao longo dessa jornada acadêmica, bem como por acreditar em mim em meio a tantos projetos de pesquisa. Aos membros da banca, Diana e Samuel, agradeço por aceitarem fazer parte deste momento tão especial. Obrigada por todos os ensinamentos.

“E no meio de um inverno eu finalmente aprendi
que havia dentro de mim um verão invencível.”

— Albert Camus

RESUMO

A dissertação aborda dois temas distintos na Odontologia, ambos relacionados a intervenções terapêuticas e seus impactos em desfechos clínicos orais, com ênfase no manejo da dor e na ocorrência de complicações associadas a tratamentos odontológicos e oncológicos. O primeiro estudo avaliou a eficácia de agentes anti-inflamatórios e analgésicos no controle da dor e da sensibilidade decorrentes do clareamento dental. Por meio de uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados, foram analisados 16 estudos envolvendo 823 pacientes. Os resultados demonstraram que o uso desses fármacos promoveu benefício mínimo e clinicamente insignificante no controle da dor e da sensibilidade, quando comparado ao placebo, evidenciando a necessidade de estratégias mais eficazes para o manejo desses efeitos adversos. O segundo estudo consistiu em uma revisão sistemática com meta-análise que avaliou o risco de mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia associada ao cetuximabe em comparação à radioterapia associada à cisplatina. Foram incluídos 10 ensaios clínicos randomizados, totalizando 4.329 pacientes. Os resultados indicaram aumento significativo do risco de mucosite oral no grupo tratado com cetuximabe, com evidência de certeza moderada. Esses achados ressaltam a importância do desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas direcionadas à redução dessa toxicidade em pacientes oncológicos. De forma conjunta, os capítulos contribuem para o avanço do conhecimento científico ao evidenciar limitações das abordagens farmacológicas atuais no controle da dor odontológica e na prevenção de complicações orais associadas a terapias antineoplásicas, reforçando a necessidade de novos estudos com maior rigor metodológico e foco em intervenções mais eficazes.

Palavras-chave: clareamento dental; sensibilidade dentinária; dor; agentes anti-inflamatórios; analgésicos; câncer de cabeça e pescoço; cetuximabe; cisplatina; mucosite oral.

ABSTRACT

The dissertation addresses two distinct topics within Dentistry, both related to therapeutic interventions and their impact on oral clinical outcomes, with emphasis on pain management and the occurrence of complications associated with dental and oncological treatments. The first study evaluated the effectiveness of anti-inflammatory and analgesic agents in controlling pain and sensitivity resulting from dental bleaching. Through a systematic review with meta-analysis of randomized controlled clinical trials, 16 studies involving 823 patients were analyzed. The results demonstrated that the use of these medications provided minimal and clinically insignificant benefits in reducing pain and sensitivity when compared with placebo, highlighting the need for more effective strategies to manage these adverse effects. The second study consisted of a systematic review with meta-analysis that assessed the risk of oral mucositis in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy combined with cetuximab compared with radiotherapy combined with cisplatin. Ten randomized controlled trials were included, totaling 4,329 patients. The findings indicated a significantly increased risk of oral mucositis in the cetuximab-treated group, with moderate certainty of evidence. These results underscore the importance of developing preventive and therapeutic strategies aimed at reducing this toxicity in oncological patients. Taken together, the chapters contribute to the advancement of scientific knowledge by highlighting the limitations of current pharmacological approaches in the control of dental pain and in the prevention of oral complications associated with antineoplastic therapies, reinforcing the need for further studies with greater methodological rigor and a focus on more effective interventions.

Keywords: dental bleaching; dentin hypersensitivity; pain; anti-inflammatory agents; analgesics; head and neck cancer; cetuximab; cisplatin; oral mucositis

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE	Anti-inflamatório não esteroide
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i> (Escala Visual Analógica)
NRS	<i>Numerical Rating Scale</i> (Escala Numérica de Dor)
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
COX-2	Ciclooxigenase-2
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
CI	Intervalo de Confiança
SD	Desvio Padrão (<i>Standard Deviation</i>)
p-valor	Probabilidade estatística
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (Ensaio Clínico Randomizado)
n	Número de participantes
ΔE	Diferença de tonalidade da cor (em unidades CIELAB)
VITA	Escala de cor VITA (utilizada na odontologia para avaliar clareamento)
CEC	Carcinoma espinocelular
HNC	Câncer Cabeça e Pescoço

HPV	Papilomavírus Humano
IMRT	Radioterapia de Intensidade Modulada
MO	Mucosite Oral
NCI	<i>National Cancer Institute</i> (Instituto Nacional do Câncer)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
OS	<i>Overall survival</i> (sobrevida global)
PICO	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RR	Risco Relativo
SG	Sobrevida Global
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
ITT	<i>Intention to treat</i> (Intenção de tratar)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO GERAL.....	14
2 OBJETIVO.....	16
3 CAPÍTULOS.....	17
3.1 Capítulo I: Eficácia dos analgésicos no manejo da dor em clareamento dental: uma revisão sistemática e meta-análise.....	17
3.2 Capítulo II: Cetuximabe aumenta o risco de mucosite oral em câncer de cabeça e pescoço tratado com radioterapia em comparação à cisplatina: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados.....	60
4 DISCUSSÃO GERAL.....	94
5 CONCLUSÃO GERAL.....	96
REFERÊNCIAS.....	97

1 INTRODUÇÃO GERAL

A dor e as alterações inflamatórias na cavidade oral configuram desfechos clínicos de elevada relevância em diferentes contextos terapêuticos, uma vez que impactam diretamente a qualidade de vida dos pacientes, comprometendo a alimentação, a comunicação e a adesão aos tratamentos (Villa et al., 2025; Lembacher et al., 2023). A cavidade oral combina uma alta densidade de fibras sensoriais com uma barreira mucosa altamente imunologicamente ativa, tornando-a suscetível a estímulos químicos, físicos e terapêuticos capazes de desencadear respostas inflamatórias (Moayedi et al. 2021; Chantadul et al., 2025)

Fisiopatologicamente, a dor está intimamente relacionada à ativação do processo inflamatório, caracterizado pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-1 beta (IL-1 β) e a interleucina-6 (IL-6) (Vanderwall et al., 2019). Essas citocinas são liberadas por macrófagos, neutrófilos, linfócitos e células gliais e atuam na amplificação da resposta inflamatória e na sensibilização dos nociceptores periféricos, promovendo aumento da excitabilidade neuronal e redução do limiar de dor (Vanderwall et al., 2019; Kaye et al, 2024) .

Além da ação das citocinas, a ativação da enzima ciclooxygenase-2 (COX-2) resulta na produção de prostaglandinas, especialmente a prostaglandina E₂ (PGE₂), considerada um dos principais mediadores da hiperalgesia inflamatória (Jiang et al., 2022). Paralelamente, a indução da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) leva à produção sustentada de óxido nítrico, o qual contribui para vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e dano tecidual (Cyr et al., 2020). Já na cavidade oral, a indução de iNOS e a produção sustentada de NO integram-se às ações de citocinas e prostaglandinas para formar um ciclo de retroalimentação inflamatória, que amplifica edema, dano tecidual e sensibilização nociceptiva, perpetuando a dor e a destruição local (Michalak et al., 2025; Zhao et al. 2022).

No contexto odontológico, o clareamento dental com peróxido de hidrogênio ou de carbamida utiliza agentes oxidantes capazes de difundir-se através do esmalte e da dentina, alcançando o complexo dentino-pulpar e desencadeando estresse oxidativo e inflamação local. Estudos demonstram aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , bem como da ciclooxygenase-2 (COX-2) e de mediadores oxidativos, eventos diretamente associados à sensibilidade e dor relatadas pelos pacientes (Chen et al., 2021; Soares et al., 2022). Evidências in vitro e in vivo indicam que concentrações elevadas de peróxido intensificam a produção de espécies reativas de oxigênio, reduzem a viabilidade

celular pulpar e exacerbam a resposta inflamatória, justificando o uso de analgésicos e anti-inflamatórios como estratégia para modular a sensibilização nociceptiva e melhorar o conforto durante o procedimento (Soares et al., 2022; Donato et al., 2024).

Em contraste, no tratamento do câncer de cabeça e pescoço, a mucosite oral é um efeito adverso frequente e clinicamente relevante da radioterapia e quimiorradioterapia, acometendo até 80–100% dos pacientes e sendo frequentemente limitante de dose (Anderson et al., 2025). Sua fisiopatologia envolve dano ao DNA e aumento de espécies reativas de oxigênio, com ativação do NF- κ B e consequente elevação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), COX-2 e iNOS, estabelecendo ciclos de amplificação inflamatória (Bowen et al. 2023; Pulito et al. 2020). A progressão para ulceração resulta em exposição de terminações nervosas, maior risco de infecção e dor intensa, podendo comprometer a continuidade do tratamento oncológico (Pulito et al., 2020; Al-Qadami et al., 2022)

Assim, embora inseridas em contextos clínicos, tanto a dor associada ao clareamento dental quanto a mucosite oral induzida por terapias oncológicas compartilham mecanismos inflamatórios comuns, mediados principalmente por citocinas, prostaglandinas e óxido nítrico. Nesse cenário, a prática baseada em evidências, sustentada por revisões sistemáticas e meta-análises, torna-se fundamental para orientar decisões clínicas voltadas à redução da inflamação, da dor e do impacto negativo desses desfechos na qualidade de vida dos pacientes.

2 OBJETIVO

Objetivo Geral

Avaliar, por meio de duas revisões sistemáticas e meta-análises, o impacto do uso de anti-inflamatórios no manejo da sensibilidade dentária pós clareamento e da combinação de antineoplásicos na incidência de mucosite oral

Objetivos Específicos

- Avaliar o impacto do uso de anti-inflamatórios não esteroidais preemptivamente no manejo da sensibilidade dentária em pacientes submetidos a clareamento dentário.
- Comparar o risco de mucosite oral associado ao uso de cetuximabe versus cisplatina em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.

3 CAPÍTULOS

3.1 Capítulo I: Eficácia dos analgésicos no manejo da dor em clareamento dental: uma revisão sistemática e meta-análise

Pagina de Titulo

Artigo Original

Eficácia dos analgésicos no manejo da dor em clareamento dental: uma revisão sistemática e meta-análise

Cabeçalho em execução

Analgésicos no Manejo da Dor em Clareamento Dental.

Autores e afiliações de nomes

Gabriella Alves Julião Costa¹, Caio Ferreira Freire Caetano¹, Ravy Jucá Farias¹, Diana Araújo Cunha¹, Dayrine Silveira de Paula¹, Edson Luiz Cetira Filho¹, Paulo Goberlânio de Barros Silva¹

¹Unichristus, Programa de Pós Graduação em Ciências Odontológicas, Unichristus, Fortaleza, Ceará, Brasil

Autor Correspondente:

Edson Luiz Cetira Filho, João Adolfo Gurgel Street, 133, Cocó, Fortaleza, Ceará, Brazil

Christus University (Unichristus) - João Adolfo Gurgel Street, 133, Cocó, Fortaleza, Ceará, Brazil. ZC - 60190-180.

E-mail: edson.cetira@hotmail.com

RESUMO

Este estudo avaliou o impacto de agentes anti-inflamatórios e analgésicos no manejo da dor e sensibilidade relacionadas ao clareamento dental. Uma revisão sistemática registrada no PROSPERO (CRD42024528788) pesquisou nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO, Embase e literatura cinzenta (Google Scholar) até março de 2024. Dos 3.185 artigos triados, 16 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, envolvendo 823 pacientes, foram incluídos. Os AINEs foram os medicamentos mais utilizados, com alguns estudos incorporando corticosteroides. O risco de viés (RoB) foi avaliado por meio da ferramenta Rob-2, e uma meta-análise analisou as diferenças de médias e riscos relativos entre subgrupos. A certeza das evidências foi analisada com a ferramenta GRADE-pro. Os resultados revelaram ausência de melhora significativa nos escores de dor ou sensibilidade (EVA: $p=0,770$; EN: $p=0,980$) ou na incidência de sensibilidade dentária ($p=0,750$) em comparação ao placebo. No entanto, uma hora após o clareamento, o grupo intervenção apresentou uma leve redução no escore de EVA (diferença média: $-0,49$, IC95% = $-0,83$ a $-0,16$; $p=0,004$). Os resultados do clareamento (ΔE : $p=0,140$) e a percepção do NSGU não mostraram diferenças, mas a escala VITA favoreceu discretamente o grupo placebo ($p=0,030$). Ibuprofeno ou paracetamol associado à codeína foram os únicos que mostraram algum benefício clínico. Em conclusão, agentes anti-inflamatórios ou analgésicos proporcionaram benefício mínimo no controle da dor/sensibilidade após clareamento dental, reduzindo em 0,49 pontos na escala EVA (cl clinicamente insignificante). Há necessidade de otimização do manejo da dor em clareamentos dentais, especialmente com foco em AINEs seletivos para COX-2.

Palavras-chave: Sensibilidade dentinária; Clareamento dental; Agentes anti-inflamatórios; Analgésicos; Dor.

ABSTRACT

This study evaluated the impact of anti-inflammatory and analgesic agents on managing pain and sensitivity related to dental bleaching. A PROSPERO-registered systematic review (CRD42024528788) searched PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO, Embase, and Grey literature (Google Scholar) up to March 2024. From 3,185 articles screened, 16 placebo-controlled RCTs involving 823 patients were included. NSAIDs were the most commonly used drugs, with some studies incorporating corticosteroids. Risk of Bias (RoB) was assessed using Rob-2, and a meta-analysis evaluated mean differences and relative risks across subgroups. GRADE-pro assessed evidence certainty. Findings revealed no significant improvement in pain or sensitivity scores (VAS: $p=0.770$; NRS: $p=0.980$) or tooth sensitivity incidence ($p=0.750$) compared to placebo. However, one hour post-bleaching, the intervention group showed a slight VAS score reduction (mean difference: -0.49 , $CI_{95\%} = -0.83$ to -0.16 ; $p=0.004$). Whitening results (ΔE : $p=0.140$) and NSGU perception showed no differences, but the VITA scale slightly favored the placebo ($p=0.030$). Ibuprofen or paracetamol-plus-codeine were the only that showed any clinical benefit. In conclusion, anti-inflammatory or analgesic agents provided minimal benefit for controlling post-bleaching pain/sensitivity reducing 0.49-VAS-scores (clinically insignificant). There is need of optimize pain management in dental bleaching especially focusing on COX-2 selective NSAIDs.

Keywords: Dentin Sensitivity; Tooth Bleaching; Anti-Inflammatory Agents; Analgesics, Pain.

INTRODUÇÃO

A busca por procedimentos estéticos tem crescido a cada ano, sendo o clareamento dental um dos tratamentos mais procurados por indivíduos que desejam alcançar a aparência desejada (Chen *et al.*, 2021; Donassollo *et al.*, 2021). A extensão do clareamento dependerá de diversos fatores, incluindo o tipo de gel clareador, sua concentração e a frequência de uso do agente clareador. Géis com concentrações mais baixas podem alcançar efeito semelhante ao de concentrações mais altas, desde que utilizados por um período prolongado (Kothari *et al.*, 2019).

Esse procedimento pode ser realizado em casa ou no consultório odontológico. Muitas comparações entre ambas as técnicas foram feitas e demonstram resultados semelhantes, mas a técnica realizada em consultório produziu maior sensibilidade nos períodos iniciais, sendo o peróxido de carbamida e o peróxido de hidrogênio os compostos mais frequentemente utilizados, respectivamente (Chen *et al.*, 2021). Em ambos os casos, o processo de clareamento envolve a quebra dos pigmentos localizados no esmalte e na dentina, causada pelas espécies reativas de oxigênio (EROs) liberadas pelos agentes clareadores, que, no entanto, possuem efeitos deletérios sobre vários componentes celulares, incluindo peroxidação lipídica, alterações oxidativas de proteínas e danos ao DNA celular (VAZ *et al.*, 2016; Kaarslan *et al.*, 2019).

Estudos prévios demonstram que os danos à polpa dentária causados pelos agentes clareadores estão fortemente associados à enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), levando a alterações nociceptivas devido ao contato com o peróxido de hidrogênio, o que está fortemente relacionado à inflamação (Rezende *et al.*, 2016). Por isso, diversos ensaios clínicos têm sido realizados para reduzir a sensibilidade dental induzida pelo clareamento, utilizando, por exemplo, produtos clareadores por períodos mais curtos e em concentrações menores, agentes dessensibilizantes tópicos (fluoretos, nitrato de potássio, glutaraldeído) antes ou após o clareamento dental (Chen *et al.*, 2021), ou ainda o uso de alguns medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios por via sistêmica (Poubel *et al.*, 2019). Contudo, não há padronização quanto à dose, ao momento da administração ou à frequência do uso desses medicamentos, o que dificulta a adoção de condutas clínicas por parte dos profissionais, reforçando a necessidade de uma revisão sistemática que compile essas informações.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática para determinar se, em (P) pacientes submetidos ao clareamento dental, a (I) administração sistêmica de fármacos,

(C) em comparação ao placebo, reduz a (O) incidência ou gravidade da dor/sensibilidade dental pós-clareamento, por meio da análise de (S) ensaios clínicos randomizados.

OBJETIVOS

Objetivo Geral

Avaliar o impacto do uso de antiinflamatório não esteroidais preemptivamente no manejo da sensibilidade dentária em pacientes submetidos a clareamento dentário.

Objetivos Específicos

- Comparar, por meio de meta-análise, a eficácia de diferentes analgésicos versus placebo na redução da intensidade da dor avaliada pelas escalas VAS e NRS.
- Avaliar a influência de diferentes antiinflamatórios não esteroidais na incidência de sensibilidade dentária após clareamento;
- Examinar o impacto de diferentes antiinflamatórios não esteroidais na percepção da eficácia do clareamento dental (alteração de tonalidade e satisfação estética).
- Identificar possíveis efeitos adversos associados ao uso de analgésicos no contexto do clareamento dental.

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com o checklist PRISMA (Itens de Relato Preferencial para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises) (Arquivo Suplementar 1) (Moher *et al.*, 2009). O delineamento deste estudo não exigiu aprovação por Comitê de Ética nem termo de consentimento assinado por pacientes. O protocolo foi registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) (Booth *et al.*, 2012) sob o número de registro CRD42024528788.

Estratégia de busca

O planejamento da busca foi baseado na estrutura PICOS, um acrônimo para população (P), intervenção (I), grupo de comparação (C), desfecho (O) e desenho do estudo. Assim, os elementos utilizados para compor a principal pergunta de pesquisa foram: pacientes utilizando clareamento dental (P); uso de qualquer medicamento anti-inflamatório ou analgésico (I); placebo (C); gravidade ou incidência de dor/sensibilidade dental (O); ensaios clínicos randomizados controlados por placebo (S). A estratégia de busca em cada base de dados utilizou uma combinação de palavras e truncamentos apropriados, conforme mostrado no Arquivo Suplementar 2.

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados por placebo que avaliaram o uso de protocolos de clareamento dental realizados em consultório associados a medicamentos sistêmicos, comparados a protocolos de clareamento dental com uso de placebo sistêmico. Não houve restrições quanto à idade, sexo, idioma, alfabeto ou ano de publicação.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os artigos que se enquadraram em pelo menos um dos seguintes critérios: (1) revisões de literatura; (2) cartas ao editor; (3) opiniões pessoais dos autores; (4) capítulos de livros; (5) resumos de encontros científicos; (6) estudos transversais; e (7) estudos laboratoriais. Ensaio não clínico foram excluídos devido à menor certeza da evidência e à impossibilidade de realizar uma análise equitativa de risco de viés.

Fontes de informação

Sete bases de dados online foram utilizadas nesta investigação: PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO e Embase. A literatura cinzenta também foi revisada, incluindo o Google Scholar, até março de 2024, sem restrições de tempo.

Seleção dos estudos

Um processo de seleção em duas fases foi realizado com dois revisores (iniciais dos autores: RJ, CF) e um julgador (GJ). Primeiramente, os títulos e resumos dos estudos potenciais foram obtidos das bases eletrônicas. Eles foram importados para o software Rayyan® (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar) para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (Ouzzani *et al.*, 2016). Na segunda fase, os textos completos dos artigos foram avaliados de forma independente com base nos critérios de elegibilidade adotados nesta revisão sistemática. Qualquer discordância em ambas as fases foi resolvida quando os dois autores chegaram a um consenso. Caso isso não ocorresse, um segundo julgador (ELCF) participou da decisão final.

Processo de extração de dados

Dois pesquisadores (RJ e CF) participaram da fase de coleta de dados, e um estatístico (PGBS) conferiu todas as informações extraídas. Da mesma forma, qualquer discordância persistente entre os dois autores foi discutida com um terceiro pesquisador (DSP).

Itens de dados

As seguintes informações foram registradas a partir dos estudos selecionados: (1) ano de publicação; (2) desenho metodológico; (3) participantes (tamanho da amostra, sexo e idade); (4) grupos; (5) protocolo de clareamento dental; (6) tratamento medicamentoso sistêmico; (7) início e duração da intervenção; (8) escala de sensibilidade utilizada; e (9) desfechos de interesse para a revisão sistemática.

Risco de viés (RoB) nos estudos individuais

Três autores (GJ, RJ e CF) avaliaram independentemente o risco de viés, com índice kappa intraexaminador de 0,921. A ferramenta revisada da Cochrane para risco de viés em ensaios randomizados (Rob-2) (Sterne *et al.*, 2019) foi utilizada para avaliar o risco de viés nos ensaios clínicos randomizados (RCT). Além disso, o software RevMan (Review Manager, versão 5.3, Cochrane Collaboration, Copenhagen, Dinamarca) foi utilizado para gerar os gráficos resumo do RoB.

Meta-análise

Os dados quantitativos foram extraídos de cada artigo, mas quando os dados eram apresentados na forma de gráficos, utilizou-se o aplicativo WebPlotDigitizer (<https://apps.automeris.io/wpd/>) para extrair os valores. Quando os dados eram apresentados como média e erro padrão da média (SEM), mediana e intervalo interquartil, média e intervalo ou média e intervalo de confiança de 95%, eles foram convertidos para média e desvio padrão conforme descrito anteriormente (Hozo *et al.*, 2005; Wan *et al.*, 2014).

A meta-análise de diferenças de médias foi realizada para os seguintes desfechos: escores da Escala Visual Analógica (EVA), Escala Numérica de Classificação (ENC), ΔE , escala VITA e ΔSGU (unidades da escala guia de cor). As escalas EVA e ENC são utilizadas para avaliação da dor, variando de 0 a 10 e de 0 a 4, respectivamente, sendo 0 correspondente à ausência de dor em ambas as escalas. Os escores 10 (EVA) e 4 (ENC) representam a maior dor percebida.

O ΔE é um método de avaliação da variação de cor, calculado com um espectrofotômetro que mede três dimensões de cor (L, a, b) antes e depois do clareamento

dental, utilizando a fórmula: $\Delta E = \sqrt{[(L2 - L1)^2 + (a2 - a1)^2 + (b2 - b1)^2]}$. A escala VITA é uma escala subjetiva de avaliação de cor dental, em que o dentista classifica a cor do dente do mais claro ao mais escuro como: B1, A1, B2, A2, C1, C2, D1, A3, D2, A4, D3, B3, A5, B4, C3, A4, C4. ΔSGU é a diferença na pontuação da escala VITA antes e depois do clareamento dental.

A meta-análise de risco relativo combinado foi utilizada para a incidência de sensibilidade pós-clareamento dental. Em ambos os casos, utilizou-se o modelo de efeitos aleatórios com o método da variância inversa. A heterogeneidade foi calculada pelo coeficiente I^2 , e uma análise de sensibilidade foi realizada utilizando o método “um a um” (*one-one-out*), removendo os resultados de cada estudo individualmente para verificar o peso de cada estudo na meta-análise.

A análise de subgrupos foi realizada com base no tempo de avaliação da dor/sensibilidade (baseline o momento imediatamente antes do clareamento during o momento durante o clareamento immediate o momento imediatamente após o clareamento e after 1-48h entre 1 e 48 horas após o clareamento dental). Adicionalmente, o risco de viés de publicação foi analisado utilizando o gráfico de funil (*Funnel Plot*) e os testes de Egger e Begg. Todas as análises foram realizadas utilizando o software RevMan, com intervalo de confiança de 95%.

Certeza da Evidência

A avaliação da qualidade da evidência seguiu a abordagem GRADE (Recomendação, Classificação, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação) (Schünemann *et al.*, 2013). O perfilador GRADE resumiu a qualidade da evidência utilizando o software GRADE pro-GDT (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>). Dependendo da importância do desenho do estudo, risco de viés (RoB), consistência, clareza, heterogeneidade, precisão, viés de publicação e outros aspectos reportados pelos estudos incluídos na revisão sistemática, a qualidade da evidência poderia ser rebaixada em um ou dois níveis para cada aspecto. Da mesma forma, poderia ser elevada em um ou dois níveis conforme a qualidade da evidência.

RESULTADOS

Triagem da literatura

Um total de 3.185 artigos foi revisado, sendo que 3.118 duplicatas foram removidas após a leitura dos títulos e resumos e após exclusões por não adequação à estratégia PICOS. Após a leitura completa dos artigos, 20 permaneceram. Dois foram removidos por não possuírem grupos placebo, e dois artigos foram removidos por serem publicações duplicadas (dissertação/tese vs. artigo). Portanto, 16 artigos foram incluídos na revisão sistemática (Figura 1).

Análise descritiva dos estudos

Os 16 artigos incluídos nesta revisão sistemática envolveram 415 pacientes submetidos à intervenção e 408 pacientes recebendo placebo. Todos os estudos apresentaram boa distribuição dos pacientes entre os grupos teste e controle. Apenas seis estudos não identificaram o sexo dos pacientes (De Araujo *et al.*, 2019 ; De Oliveira, 2018; Pertussatti 2014; Lima *et al.*, 2023; Poubel *et al.*, 2017; Rezende *et al.*, 2016), mas quando essa informação estava disponível, houve boa distribuição entre homens e mulheres ou as mulheres foram a maioria. Em relação à idade, as médias variaram entre 18 e 30 anos.

Dez estudos analisaram grupos independentes (Alpini *et al.*, 2020; Charakorn *et al.*, 2009; Coppla *et al.*, 2018; Da Silva *et al.*, 2021; De Oliveira, 2018; De Paula *et al.*, 2013; De Paula *et al.*, 2013; De Paula *et al.*, 2014; Poubel *et al.*, 2017; Rezende *et al.*, 2016), três estudos foram do tipo crossover (Fernandes *et al.*, 2017; Peixoto *et al.*, 2019; Vaez *et al.*, 2016) e três estudos utilizaram o desenho split-mouth (De Araujo *et al.*, 2019; Pertussatti, 2014; Lima *et al.*, 2023).

O agente analgésico/anti-inflamatório mais utilizado nos estudos foi o ibuprofeno, citado em cinco dos 16 estudos (Charakorn *et al.*, 2009; Da Silva *et al.*, 2021; De Oliveira, 2018; De Paula *et al.*, 2013; e Lima *et al.*, 2023), seguido pela dexametasona, presente em três estudos (Pertussatti, 2014; Poubel *et al.*, 2017; Rezende *et al.*, 2016) e pela combinação de acetaminofeno e codeína, com dois estudos (Coppla *et al.*, 2018; De Araujo *et al.*, 2019). As outras medicações utilizadas foram combinações de acetaminofeno e cetorolaco, trometamina, etoricoxibe, ácido ascórbico, naproxeno, piroxicam e etodolaco. As dosagens utilizadas estão disponíveis na Tabela 1.

Todos os estudos aplicaram a medicação antes do início do clareamento, sendo que 12 dos 16 estudos usaram o agente analgésico/anti-inflamatório uma hora antes do clareamento dental (Alpini *et al.*, 2020; Coppla *et al.*, 2018; Da Silva *et al.*, 2021; De Araujo *et al.*, 2019; De Paula *et al.*, 2013; Paula *et al.*, 2023; Vaez *et al.*, 2016). Charakorn *et al.*,

2009, Pertussatti, 2014 e Peixoto *et al.*, 2019 administraram suas medicações 30 minutos antes do clareamento, e Poubel *et al.*, 2017 usou dexametasona uma vez ao dia começando 48 horas antes do clareamento dental.

Todos os protocolos de clareamento dental foram realizados em consultório. O agente clareador mais comum foi o peróxido de hidrogênio a 35% (em 14 dos 16 estudos). Apenas Poubel *et al.*, 2017 e Charakorn *et al.*, 2009 utilizaram concentrações diferentes, 37,5% e 38% de peróxido de hidrogênio, respectivamente. O tempo de aplicação do agente clareador variou de 40 a 45 minutos, sendo que apenas Poubel *et al.*, 2017 utilizou um tempo de clareamento de 24 minutos (três aplicações de 8 minutos cada). As marcas comerciais dos agentes clareadores estão disponíveis na Tabela 1.

Risco individual de viés

O risco de viés (RoB) foi baixo nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) analisados. No critério de viés devido ao processo de randomização, o RoB foi moderado. Nos demais domínios, o RoB foi muito baixo (Figuras 2 e 3).

Meta-análise: agentes analgésicos/anti-inflamatórios apresentam benefício leve no controle da dor/sensibilidade após clareamento dental

Todos os 16 estudos foram incluídos na meta-análise. Na meta-análise das pontuações de dor pela escala visual analógica (VAS), não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,770$), os subgrupos por período de avaliação não apresentaram diferenças significativas ($p=0,120$), e houve heterogeneidade significativa entre os estudos ($p<0,001$, $I^2 = 81\%$) (Figura 4).

No baseline ($p=0,260$), apenas Lima *et al.* (2024) (ibuprofeno) apresentaram dados para meta-análise demonstrando ausência de benefício para o grupo analgésico ($p=0,260$). Não houve diferença entre os grupos tratados com analgésico ou placebo durante o clareamento ($p=0,440$) e imediatamente após o clareamento ($p=0,440$). No baseline ($p=0,210$) e durante o clareamento ($p=0,050$), não houve heterogeneidade significativa; não foi possível realizar análise one-out no baseline, pois havia apenas dois estudos, e durante o clareamento a remoção individual de cada estudo não alterou o resultado ($p>0,05$). No período imediato pós-clareamento, houve heterogeneidade significativa ($p<0,001$, $I^2 = 95\%$),

e a análise one-out também mostrou que a remoção individual de cada estudo não alterou o resultado ($p>0,05$) (Figura 4).

Após 1 hora do clareamento dental, o grupo intervenção apresentou uma redução de -0,49 [IC95% = -0,83 a -0,16] na escala de dor VAS em comparação ao grupo controle ($p=0,004$). Não houve heterogeneidade significativa ($p=0,540$), e a análise one-out também mostrou que a remoção individual de cada estudo não alterou o resultado ($p<0,05$) (Figura 4).

Após 2 horas do clareamento dental, apenas o estudo de Charakorn *et al.* (2009) apresentou dados para meta-análise, demonstrando ausência de benefício para o grupo analgésico ($p=0,640$). Após 6 horas do clareamento dental, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,640$) e houve heterogeneidade significativa ($p=0,320$). A análise one-out também mostrou que a remoção individual de cada estudo não alterou o resultado ($p>0,05$) (Figura 4).

Após 12 horas do clareamento dental, apenas o estudo de Alpini *et al.* (2020) apresentou dados para meta-análise, demonstrando ausência de benefício para o grupo analgésico ($p=0,170$). Após 24 horas do clareamento, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,530$), heterogeneidade significativa ($p=0,220$), e a análise one-out mostrou que a remoção dos dados de Pertussatti, 2014 favoreceu o grupo analgésico com uma redução de -0,36 [IC95% = -0,68 a -0,04] nas pontuações de VAS em comparação ao controle ($p=0,030$) (Figura 4).

Após 30 horas do clareamento dental, apenas o estudo de Lima *et al.* (2024) apresentou dados para a meta-análise, demonstrando ausência de benefício para o grupo que recebeu analgesia ($p=0,670$). Após 48 horas do clareamento, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=1,000$), houve heterogeneidade significativa ($p=0,340$), e a análise one-of-out mostrou que a remoção individual de cada estudo não alterou esse desfecho ($p>0,05$). Após 54 horas, apenas o estudo de Lima *et al.* (2024) apresentou dados para a meta-análise, demonstrando ausência de benefício para o grupo analgésico ($p=0,630$) (Figura 4). O gráfico de funil demonstrou uma boa distribuição dos pontos ao redor do funil (Material suplementar 3), e o teste de Egger não indicou risco de viés de publicação significativo ($p=0,278$).

As pontuações da escala NRS não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,980$). Os subgrupos por período de avaliação também não diferiram significativamente ($p=0,450$), e houve heterogeneidade moderada significativa entre os estudos ($p<0,001$, $I^2 = 58\%$) (Figura 5).

Durante ($p=0,880$), imediatamente após ($p=0,300$) e uma hora após o clareamento dental ($p=0,300$), não houve diferença significativa entre os grupos. Durante ($p<0,001$, $I^2 = 79\%$) e imediatamente após o clareamento dental ($p<0,001$, $I^2 = 84\%$) houve heterogeneidade significativa, mas não após 1 hora ($p=0,080$). Na análise one-of-out, a remoção individual de cada estudo não alterou esse desfecho ($p>0,05$) durante o clareamento dentário. No entanto, a remoção dos dados de Vaez *et al.* (2018) e Poubel *et al.* (2017) demonstrou uma redução significativa de -0,47 [IC95% = -0,71 a -0,23] e -0,30 [IC95% = -0,56 a -0,03], respectivamente, nas pontuações da escala NRS no grupo analgésico em comparação com o grupo controle ($p=0,001$ e $p=0,030$, respectivamente) (Figura 5).

Após 6 e 12 horas do clareamento dental, apenas Alpini *et al.* (2020) apresentou dados para a meta-análise, demonstrando ausência de benefício para o grupo analgésico ($p=0,060$ e $p=1,000$, respectivamente). Após 24 e 48 horas do clareamento dental, não houve diferença significativa entre os grupos ($p=1,000$ e $p=1,000$, respectivamente), heterogeneidade significativa ($p=0,290$ e $p=0,980$, respectivamente), e a análise one-of-out mostrou que a remoção individual de cada estudo não alterou esse desfecho ($p>0,05$) (Figura 5). O gráfico de funil demonstrou uma boa distribuição dos pontos ao redor do funil (Material suplementar 4), e o teste de Egger não indicou risco de viés de publicação significativo ($p=0,516$).

Em relação à incidência de dor/sensibilidade relacionada ao clareamento dentário, não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,750$), os subgrupos por período de avaliação também não diferiram significativamente ($p=0,400$), e não houve heterogeneidade moderada significativa entre os estudos ($p=0,650$) (Figura 6).

No baseline, apenas Lima *et al.* (2024) apresentou dados para a meta-análise demonstrando ausência de benefício para o grupo analgésico ($p=0,09$). Durante ($p=0,900$), imediatamente após ($p=0,210$) ou uma hora ($p=0,680$), 24h ($p=0,470$) ou 48h ($p=0,880$) após o clareamento dental, não houve diferença significativa entre os grupos nem heterogeneidade significativa ($p>0,05$). Em nenhum desses períodos a análise one-of-out demonstrou que a remoção individual de cada estudo alterou o desfecho ($p>0,05$) (Figura 6). O gráfico de funil demonstrou uma boa distribuição dos pontos ao redor do funil (Material suplementar 5), e o teste de Begg não indicou risco de viés de publicação significativo ($p=0,673$).

Meta-análise: analgésicos/anti-inflamatórios podem prejudicar a efetividade do clareamento dentário

Na meta-análise do ΔE , não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,1400$) e não houve heterogeneidade significativa entre os estudos ($p=0,830$) (material suplementar 6). A análise one-of-out mostrou que a remoção individual de cada estudo não alterou esse desfecho ($p>0,05$) (material suplementar 7). O gráfico de funil demonstrou uma boa distribuição dos pontos ao redor do funil (material suplementar 6), e o teste de Egger não demonstrou risco significativo de viés de publicação ($p=0,285$).

A análise da escala VITA mostrou que o grupo que recebeu analgesia apresentou uma pontuação média mais alta na escala VITA ao final do clareamento dentário, com um aumento de 0,35 [IC95% = 0,04 a 0,66] pontos em comparação ao grupo controle ($p=0,030$). Não houve diferença significativa entre os subgrupos formados ($p=0,060$), mas essa diferença entre intervenção e controle ocorreu na escala de clareamento VITA ($p=0,010$) [+0,53, IC95% = 0,11 a 0,96] ($p=0,010$), mas não na escala clássica VITA ($p=0,930$). Houve heterogeneidade significativa moderada entre os estudos ($p=0,004$, $I^2 = 59\%$); essa heterogeneidade foi significativa no subgrupo da escala de clareamento VITA ($p=0,002$, $I^2 = 72\%$), mas não na escala clássica VITA ($p=0,850$). A análise one-of-out demonstrou que a remoção dos dados de Vaez et al. (2018) [28] diluiu significativamente essa diferença entre os grupos ($p=0,200$) no subgrupo da escala de clareamento VITA. No entanto, no subgrupo da escala clássica VITA, não houve influência significativa de nenhum estudo individual ($p>0,05$) (material suplementar 8). O gráfico de funil demonstrou uma boa distribuição dos pontos ao redor do funil (material suplementar 9), e o teste de Egger não indicou risco de viés de publicação significativo ($p=0,088$).

Por fim, em relação à percepção do paciente quanto à melhora estética dentária, as pontuações de ΔSGU não apresentaram diferença entre os grupos ($p=0,640$). Não houve heterogeneidade significativa entre os grupos ($p=0,600$). A análise one-of-out mostrou que a remoção individual de cada estudo não alterou esse desfecho ($p>0,05$) (material suplementar 10). O gráfico de funil demonstrou uma boa distribuição dos pontos ao redor do funil (material suplementar 11), e o teste de Egger não indicou risco de viés de publicação significativo ($p=0,488$).

Análise adicional e confiabilidade das evidências acumuladas – GRADE

De acordo com a avaliação baseada nos critérios do GRADE, a certeza variou de moderada a alta, conforme o desfecho analisado. A avaliação das escalas VAS, NRS, da incidência de sensibilidade e das escalas VITA foi considerada de **certeza moderada**, e a avaliação do ΔE e da **percepção do paciente quanto à cor** foi considerada de **alta certeza**. A avaliação da qualidade da evidência está descrita em detalhe na Tabela 2.

DISCUSSÃO

O clareamento dentário é um procedimento estético eficaz que pode aumentar a satisfação dos pacientes com seus dentes. Bersezio *et al.* (2018) demonstraram que a percepção de melhora na estética dentária está diretamente associada a uma melhora na qualidade de vida. As dimensões de limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, impacto psicossocial e impacto social melhoram significativamente após o clareamento dental. No entanto, os agentes clareadores causam sensibilidade dentária em 49% a 100% dos pacientes após o clareamento realizado em consultório. Essa sensibilidade começa durante a sessão de clareamento e pode durar até 24 horas após o procedimento (Markowitz *et al.*, 2020). Para minimizar esse efeito colateral, autores têm investigado a administração preventiva de analgésicos orais ou fármacos anti-inflamatórios (Buti *et al.*, 2017), sendo esse o objetivo desta revisão sistemática com meta-análise. Observamos que o benefício clínico do uso de analgesia preventiva foi mínimo e pareceu interferir negativamente na eficácia do clareamento dentário.

Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática realizaram clareamento dentário em consultório, utilizando agentes clareadores com concentrações em torno de 35% de peróxido de hidrogênio durante sessões de 40 a 45 minutos. Todos os estudos utilizaram medicação analgésica ou anti-inflamatória antes do início do clareamento, e alguns desses estudos utilizaram o mesmo fármaco após o clareamento dentário. Apesar da heterogeneidade dos medicamentos e dos protocolos analgésicos utilizados, os delineamentos dos estudos foram fortemente homogêneos, o que resultou em baixa heterogeneidade nos desfechos da meta-análise. Embora se esperasse que, com a administração de medicamentos sistêmicos, a sensibilidade dentária causada pelo clareamento em consultório fosse reduzida, poucos estudos demonstraram benefício clínico.

É importante mencionar que seis estudos não forneceram informações sobre o sexo, e dois estudos não forneceram informações sobre a idade dos participantes. Essa falta de dados pode interferir drasticamente na percepção de dor e na eficácia do clareamento

dentário, uma vez que pacientes mais velhos geralmente possuem maior quantidade de dentina nas coroas dentárias, minimizando o efeito doloroso do clareamento. Além disso, mulheres são mais sensíveis a alterações neurogênicas do que os homens. Dessa forma, essas informações são cruciais em ensaios futuros para minimizar o efeito de variáveis externas.

Dos 16 artigos incluídos, apenas cinco demonstraram benefício clínico no uso de analgésicos/anti-inflamatórios sistêmicos: Charakorn *et al.* (2009) demonstraram uma leve redução nos escores de dor durante, mas não após, o clareamento dentário; De Araujo *et al.* (2019) mostraram redução nos escores de dor imediatamente após a primeira e segunda sessões de clareamento dentário; De Oliveira (2018) demonstrou uma redução nos escores globais de dor no grupo que utilizou codeína, mas não no grupo que utilizou ibuprofeno; De Paula *et al.*, 2013 observaram redução dos escores de dor apenas nos dentes superiores; e Fernandes *et al.*, 2017 identificaram redução dos escores de dor somente imediatamente após a segunda sessão de clareamento dentário. Todos os outros estudos não mostraram diferenças significativas com o uso de medicamentos para controle da dor após o clareamento dentário.

A alta heterogeneidade (>80%) observada no desfecho principal (VAS) se deve principalmente às diferentes classes de fármacos utilizadas e aos protocolos de uso. Essa heterogeneidade dificulta a obtenção de um benefício clínico significativo, sendo o melhor cenário observado após 1 hora do clareamento dentário, quando o grupo que utilizou AINEs demonstrou uma redução significativa de 0,49 pontos nos escores da escala VAS, que possui uma variação de 0 a 10. Assim, essa redução, mesmo sendo estatisticamente significativa, não possui implicações clínicas, já que na escala VAS, que pode ser categorizada como dor leve (0–2), moderada (3–7) e severa (8–10), essa redução não implicaria mudança de categoria para o paciente

A meta-análise da escala VAS mostrou maior sensibilidade na identificação de quaisquer diferenças entre os grupos quando comparada à escala NRS. Foi observada uma redução nos escores da VAS nos grupos de intervenção após 1 hora da intervenção medicamentosa; no entanto, ao se observar a análise de sensibilidade (one-of-out), o estudo de De Paula *et al.* (2013), que utilizou ibuprofeno e dividiu os pacientes em arcos superior e inferior para análise, favoreceu esse resultado. A literatura nos mostra que os dentes superiores (caninos e pré-molares) apresentam uma maior espessura de esmalte na superfície vestibular em comparação aos dentes inferiores (El-Hadary *et al.*, 1975; Kailasam *et al.*, 2021) e também mostra que a espessura do esmalte é mais significativa nos pré-molares do que nos incisivos (Pegoraro *et al.*, 2011). Portanto, essa subdivisão favorece o grupo de intervenção, constituindo um desvio importante do desfecho primário, diluindo

qualitativamente qualquer benefício que o grupo intervenção tenha tido nesse período pós-clareamento dental.

No presente estudo, De Araújo combinou Paracetamol 500 mg com codeína 30 mg 1 hora antes do clareamento dental e por 48 horas após (a cada 6 horas), enquanto De Oliveira (2018) combinou Ibuprofeno 400 mg com codeína 30 mg e paracetamol 500 mg 1 hora antes do clareamento em consultório e por 48 horas após (a cada 6 horas), demonstrando melhora imediata após o clareamento. Além disso, De Paula *et al.* (2013), utilizando Ibuprofeno 400 mg 1 hora antes do clareamento em consultório e por 48 horas após (a cada 8 horas), mostrou melhora após 1 hora. Assim, embora os AINEs não tenham mostrado redução significativa nos escores de dor na meta-análise geral, o uso de paracetamol com codeína ou ibuprofeno parece promissor para o controle da dor dentária pós-clareamento.

Quando o estudo de Pertussati, 2014, que utilizou dexametasona, foi removido, o grupo analgésico foi favorecido na análise de sensibilidade (one-of-out) dos escores VAS. Quando os estudos de Vaez *et al.* (2018) e Poubel *et al.* (2017), que usaram, respectivamente, etodolaco e dexametasona, foram removidos na análise de sensibilidade da escala NRS, houve uma redução significativa da dor no grupo de intervenção. Esses fármacos dificultaram a meta-análise, pois a dexametasona é um analgésico esteroide e o etodolaco é um AINE antigo com seletividade limitada para COX-2. Considerando que a penetração do peróxido de hidrogênio no complexo dentina-polpa pode desencadear uma reação inflamatória com consequente sensibilidade nos pacientes (Markowitz *et al.*, 2010; Lucas *et al.*, 2018), parece que a sensibilidade após o clareamento dentário depende mais do controle da atividade da COX-2 do que de outros componentes do processo inflamatório pulpar (Pinto *et al.*, 2024; Lucas *et al.*, 2018).

No entanto, esses fármacos, quando utilizados clinicamente, podem inibir a COX-2 em diferentes níveis, tornando a análise de outras enzimas importante para entender o controle da sensibilidade dentária após o clareamento dental, como a óxido nítrico sintase induzida (iNOS) e alterações neuroinflamatórias, como a modificação da expressão de proteínas inflamatórias no gânglio trigeminal após o clareamento dentário (Poubel *et al.*, 2019).

Em comparação com a cirurgia de remoção de dentes inclusos, a inflamação causada pelo clareamento dentário é muito menor. Em cirurgias de extração de dentes inclusos, podemos medir um aumento de mediadores inflamatórios ou seus metabólitos, e certamente os AINEs funcionam melhor quando a dor é principalmente impulsionada pela inflamação (da Silva *et al.*, 2020). Com a dor do clareamento, não apenas a dor não é

suficientemente intensa, mas a inflamação também não é profunda o suficiente. Existe um componente neurogênico significativo nessa dor, mediado por óxido nítrico sintase, sendo esse mecanismo mais relevante após exposições repetidas aos agentes clareadores (Poubel *et al.*, 2019).

Além das poucas diferenças entre os grupos de intervenção no controle dos escores da VAS, NRS e incidência de sensibilidade após o clareamento dentário, ao se avaliar a mudança de cor quanto ao ΔE (objetivo) e ΔSGU (subjetivo), quando os dados foram compilados, não houve diferença significativa entre os grupos, mas apenas metade dos estudos avaliou essa medida. No entanto, na análise das escalas VITA, o grupo de intervenção demonstrou um leve prejuízo na eficácia do clareamento dentário em comparação ao grupo placebo. Recentemente, um estudo descreveu que o clareamento dentário em ratos está associado à ativação odontoblástica da óxido nítrico sintase induzida (iNOS) (de Barros Silva *et al.*, 2022), uma enzima relacionada à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que regula o processo nociceptivo nos dentes após o clareamento dentário, e essas ROS desempenham um papel significativo na matriz do esmalte e dentina durante o clareamento (Marto *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática com meta-análise demonstrou que a fotobiomodulação com terapia de luz laser de baixa intensidade atenuou a sensibilidade dentária devido à sua alta capacidade anti-inflamatória. A variação de cor neste estudo favoreceu o grupo placebo, mesmo sem diferenças estatísticas. No entanto, não houve diferença estatística porque os autores reforçaram que uma das limitações da meta-análise foi que apenas dois dos cinco estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram informações sobre cor (Andriani *et al.*, 2012). Outra revisão sistemática demonstrou que agentes não farmacológicos, como pastas dentífricas dessensibilizantes (Carvalho *et al.*, 2015) e enxaguantes bucais dessensibilizantes (Pimentel *et al.*, 2023), são eficazes no controle da dor após o clareamento dental caseiro. Assim, tratamentos que bloqueiam a entrada excessiva dos agentes clareadores na polpa dentária ou que controlam localmente a inflamação parecem ser mais eficazes do que os tratamentos sistêmicos.

Dessa forma, as espécies reativas de oxigênio (ROS) parecem estar fortemente relacionadas à dor e, principalmente, ao processo inflamatório (de Barros Silva *et al.*, 2022), além de contribuírem para os mecanismos do clareamento dental. Em outras palavras, o clareamento não depende apenas da ação direta dos radicais livres originados pelos agentes clareadores sobre a estrutura dentária, mas também de uma ação indireta promovida pela ativação inflamatória dos odontoblastos, uma vez que células expostas aos agentes

clareadores podem participar da produção de ROS e do clareamento (Peixoto *et al.*, 2024; Guedes *et al.*, 2023). Estudos devem ser conduzidos para investigar o papel das ROS endógenas produzidas pelo processo inflamatório no clareamento dentário. Esses achados devem ser interpretados com cautela, pois nem todos os estudos incluídos avaliaram esse desfecho, e a variabilidade das escalas utilizadas, todas subjetivas, exigindo treinamento dos avaliadores, dificulta a obtenção de um resultado comum.

O presente estudo demonstrou baixo risco de viés, ausência de viés de publicação e baixa heterogeneidade, gerando alta certeza das evidências. Todos os artigos incluídos foram ensaios clínicos randomizados, duplo ou triplo-cegos, e utilizaram protocolos convencionais de clareamento em consultório. Todos os participantes estavam cegos quanto ao tratamento analgésico que receberiam; no entanto, o mascaramento dos examinadores e dos analistas de dados não foi evidente em todos os artigos, sendo este o único ponto fraco dos ensaios clínicos randomizados incluídos. O cegamento dos participantes é essencial e reduz a probabilidade de que as expectativas dos investigados influenciem o verdadeiro benefício do tratamento. No entanto, o cegamento dos operadores e analistas é crucial para garantir a validade do efeito analisado, prevenindo a influência de fatores de confusão (Tawfik *et al.*, 2021).

Foi demonstrado que uma limitação essencial desta revisão sistemática foi a ausência de dados relacionados à efetividade do clareamento dentário. Como os tratamentos anti-inflamatórios interferem negativamente no clareamento dentário, o uso de equipamentos ou escalas para avaliar o impacto das intervenções na efetividade do clareamento se tornou uma medida essencial, já que este é um procedimento altamente estético e sujeito a críticas quanto à sua eficácia. A análise da satisfação é tão importante quanto as medidas objetivas em estudos de procedimentos estéticos (Velloso *et al.*, 2019), sendo assim fortemente recomendado que estudos futuros utilizem métodos para avaliar a efetividade e a percepção de efetividade do clareamento dental, pois todas as escalas usadas para avaliar dor e a maioria das escalas que avaliam a variação de cor são subjetivas, reduzindo o poder das associações estatísticas, e nenhum estudo avaliou a satisfação do paciente com o clareamento dental.

Além disso, embora o RoB-2 seja a ferramenta mais importante para analisar o risco de viés, sua análise ainda é bastante subjetiva, o que exige calibração e validação por meio de coeficientes como o alto valor de kappa apresentado neste estudo, e a exclusão de estudos observacionais ou de outros delineamentos pode limitar percepções mais amplas.

CONCLUSÃO

Medicamentos analgésicos ou anti-inflamatórios demonstraram pouco ou nenhum benefício no controle da dor e da sensibilidade dentária após o clareamento dentário, e podem interferir negativamente em sua efetividade, provavelmente devido à participação de eventos inflamatórios na polpa dentária em mecanismos intrínsecos de produção de ROS. Ibuprofeno ou paracetamol associado à codeína foram os únicos que demonstraram algum benefício clínico; portanto, em pesquisas futuras, é necessário otimizar o manejo da dor no clareamento dentário, com foco especialmente em AINEs seletivos para COX-2. Além disso, recomenda-se fortemente que ensaios clínicos futuros utilizem métodos para avaliar a efetividade e a percepção de efetividade do clareamento dental, e que estudos experimentais investiguem o mecanismo da inflamação na produção de ROS e sua interferência no clareamento dentário.

REFERÊNCIAS

- ALPINI, C. B. *et al.* Combination of an analgesic and anti-inflammatory to avoid bleaching-induced tooth sensitivity: a randomized, triple-blind clinical trial. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 6, n. 8, p. 57135–57155, 2020. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/14606/12217>. Acesso em: 18 jan. 2025.
- ANDRIANI, A.; HANDAJANI, J.; HANIASTUTI, T. Pulpal inflammation after vital tooth bleaching with 38% hydrogen peroxide. **Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)**, Surabaya, v. 45, n. 2, p. 89, 2012. Disponível em: <https://e-journal.unair.ac.id/MKG/article/view/2076>. Acesso em: 02 fev. 2025.
- BOOTH, A. *et al.* The nuts and bolts of PROSPERO: an international prospective register of systematic reviews. **Systematic Reviews**, London, v. 1, p. 1–9, 2012. Disponível em: <https://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-1-2>. Acesso em: 02 fev. 2025.
- BUTI, L. *et al.* 3D enamel thickness in Neandertal and modern human permanent canines. **Journal of Human Evolution**, Amsterdam, v. 113, p. 162–172, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047248417301122>. Acesso em: 03 mar. 2025.
- CARVALHO, L. A.; DOS SANTOS, N. C.; OLIVEIRA, E. L. Eficácia do suporte ventilatório não invasivo no incremento da tolerância ao exercício em pacientes com insuficiência cardíaca: uma revisão sistemática. **Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 3–10, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fp/a/XXXXX>. Acesso em: 03 mar. 2025.

CHARAKORN, P. *et al.* The effect of preoperative ibuprofen on tooth sensitivity caused by in-office bleaching. **Operative Dentistry**, Seattle, v. 34, n. 2, p. 131–135, 2009. Disponível em: <https://www.jopdentonline.org/doi/10.2341/08-33>. Acesso em: 10 abr. 2025.

CHEN, C. *et al.* H₂O₂ gel bleaching induces cytotoxicity and pain conduction in dental pulp stem cells via intracellular reactive oxygen species on enamel/dentin disc. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 16, e0257221, 2021. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257221>. Acesso em: 28 abr. 2025.

COPPLA, F. M. *et al.* Combination of acetaminophen/codeine analgesics does not avoid bleaching-induced tooth sensitivity: a randomized, triple-blind two-center clinical trial. **Operative Dentistry**, Seattle, v. 43, n. 2, p. E53–E63, 2018. Disponível em: <https://www.jopdentonline.org/doi/10.2341/17-092-C>. Acesso em: 14 maio 2025.

DE ARAÚJO, I. D. T. *et al.* The combined use of systemic analgesic/anti-inflammatory drugs and a bioactive topical desensitizer for reduced in-office bleaching sensitivity without jeopardizing the hydrogen peroxide efficacy: a randomized, triple blinded, split-mouth clinical trial. **Clinical Oral Investigations**, Berlin, v. 25, p. 6623–6632, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-021-03948-y>. Acesso em: 30 maio 2025.

DE BARROS SILVA, P. G. *et al.* Photobiomodulation reduces pain-related symptoms without interfering in the efficacy of in-office tooth bleaching: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, New Rochelle, v. 40, n. 3, p. 163–177, 2022. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/photob.2021.0105>. Acesso em: 12 jun. 2025.

DE OLIVEIRA, S. N.; BORGES, B. C. D. Efficacy of ibuprofen and codeine + paracetamol to reduce immediate bleaching sensitivity caused by in-office tooth bleaching: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. **American Journal of Dentistry**, San Antonio, v. 31, n. 4, p. 195–198, 2018. Disponível em: https://www.amjdent.com/Archive/2018/April/2018_31_4_195.pdf. Acesso em: 26 jun. 2025.

DE PAULA, E. A. *et al.* Perioperative use of an anti-inflammatory drug on tooth sensitivity caused by in-office bleaching: a randomized, triple-blind clinical trial. **Clinical Oral Investigations**, Berlin, v. 17, p. 2091–2097, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-013-0918-2>. Acesso em: 15 jul. 2025.

DONASSOLLO, S. H. *et al.* Triple-blinded randomized clinical trial comparing efficacy and tooth sensitivity of in-office and at-home bleaching techniques. **Journal of Applied Oral Science**, Bauru, v. 29, e20200794, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jaos/a/XXXXX>. Acesso em: 29 jul. 2025.

FERNANDES, M. T. *et al.* Preemptive use of naproxen on tooth sensitivity caused by in-office bleaching: a triple-blind, crossover, randomized clinical trial. **Operative Dentistry**, Seattle, v. 42, n. 5, p. 486–496, 2017. Disponível em: <https://www.jopdentonline.org/doi/10.2341/16-100-C>. Acesso em: 18 ago. 2025.

GUEDES, R. F. L.; ARAÚJO, E. P. Efficacy of photobiomodulation for pain relief during dental bleaching: a systematic review and meta-analysis. **Operative Dentistry**, Seattle, v. 48,

n. 4, p. 1–12, 2023. Disponível em: <https://www.jopdentonline.org/doi/10.2341/21-172-L>. Acesso em: 02 set. 2025.

HOZO, S. P.; DJULBEGOVIC, B.; HOZO, I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. **BMC Medical Research Methodology**, London, v. 5, p. 1–10, 2005. Disponível em: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-5-13>. Acesso em: 16 set. 2025.

KARAARSLAN, E. S.; YASA, B.; USUMEZ, A. Evaluation of biochemical changes in dental tissues after different office bleaching methods. **Human & Experimental Toxicology**, London, v. 38, p. 389–397, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0960327118817103>. Acesso em: 03 out. 2025.

KOTHARI, S.; TANEJA, S.; NARULA, R. Vital bleaching and oral-health-related quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Dentistry**, Amsterdam, v. 84, p. 22–29, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300571219300792>. Acesso em: 21 out. 2025.

LIMA, N. L. B. *et al.* Preemptive use of ibuprofen and desensitizer decreases immediate tooth sensitivity after in-office bleaching: a triple-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. **Journal of the American Dental Association**, Chicago, 2024. Disponível em: [https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(23\)00654-3/fulltext](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(23)00654-3/fulltext). Acesso em: 04 nov. 2025.

MARKOWITZ, K. Pretty painful: why does tooth bleaching hurt? **Medical Hypotheses**, Edinburgh, v. 74, p. 835–840, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987709005478>. Acesso em: 18 nov. 2025.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 151, n. 4, p. 264–269, 2009. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>. Acesso em: 25 nov. 2025.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, London, v. 5, p. 1–10, 2016. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em: 27 nov. 2025.

PEIXOTO, A. D. C. *et al.* Preemptive use of piroxicam on tooth sensitivity caused by in-office bleaching: a randomized clinical trial. **Brazilian Dental Journal**, Ribeirão Preto, v. 30, p. 498–504, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/XXXXX>. Acesso em: 30 nov. 2025.

REZENDE, M. *et al.* Pre- and postoperative dexamethasone does not reduce bleaching-induced tooth sensitivity: a randomized, triple-masked clinical trial. **Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 147, p. 41–49, 2016. Disponível em: [https://jada.ada.org/article/S0002-8177\(15\)01234-5/fulltext](https://jada.ada.org/article/S0002-8177(15)01234-5/fulltext). Acesso em: 30 nov. 2025.

STERNE, J. A. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, London, v. 366, 2019. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>. Acesso em: 09 nov. 2025.

VAEZ, S. C. *et al.* Preemptive use of etodolac on tooth sensitivity after in-office bleaching: a randomized clinical trial. **Journal of Applied Oral Science**, Bauru, v. 26, e20160473, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jaos/a/XXXXXX>. Acesso em: 09 nov. 2025.

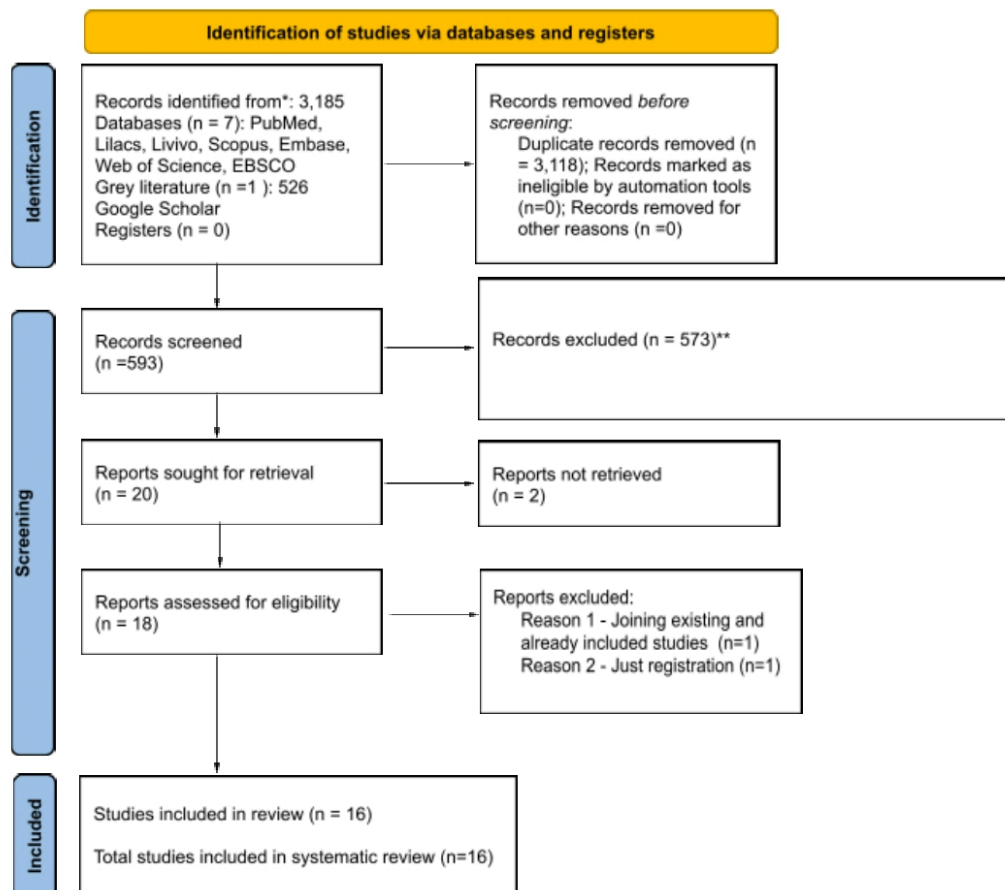
VAZ, M. M. *et al.* Inflammatory response of human dental pulp to at-home and in-office tooth bleaching. **Journal of Applied Oral Science**, Bauru, v. 24, p. 509–517, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jaos/a/XXXXXX>. Acesso em: 22 nov. 2025.

VELLOSO, R. C.; MENDES, F. M.; CARVALHO, F. D. Efficacy of a topical desensitizer on tooth sensitivity during and after in-office dental bleaching: a randomized controlled trial. **Operative Dentistry**, Seattle, v. 44, n. 2, p. E50–E56, 2019. Disponível em: <https://www.jopdentonline.org/doi/10.2341/18-091-C>. Acesso em: 22 nov. 2025.

FIGURAS

Figure 1: PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

Figure 1: PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

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

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

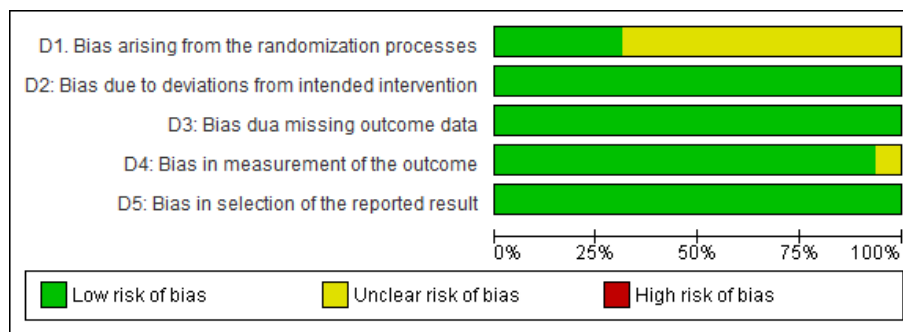
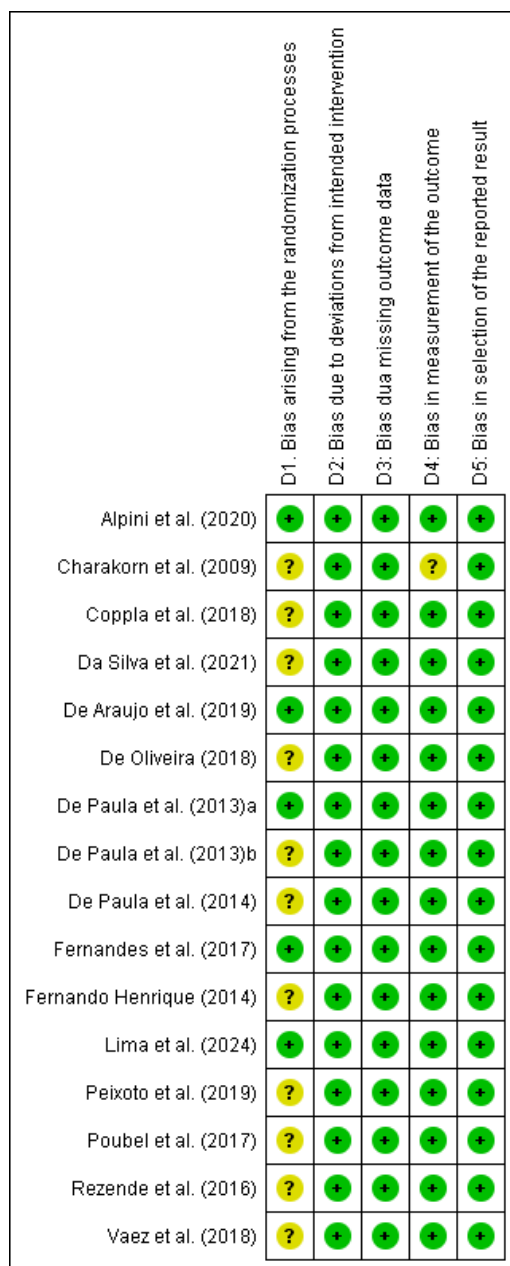
Figure 2: Rob - chart**Figure 3: Risk of Bias – individual chart**

Figure 4 - Forest plot of the VAS

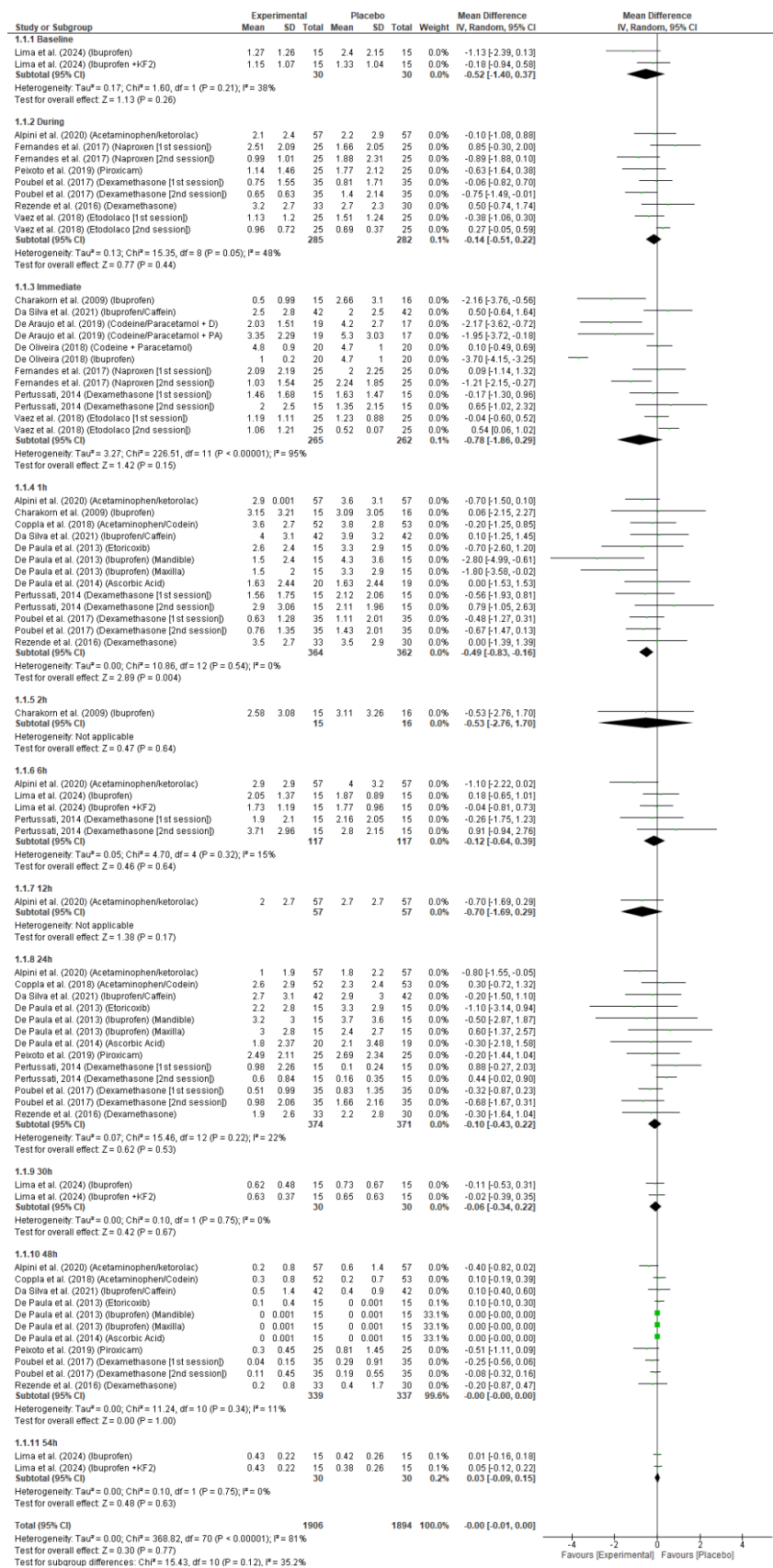


Figure 5 – Forest plot of the NRS

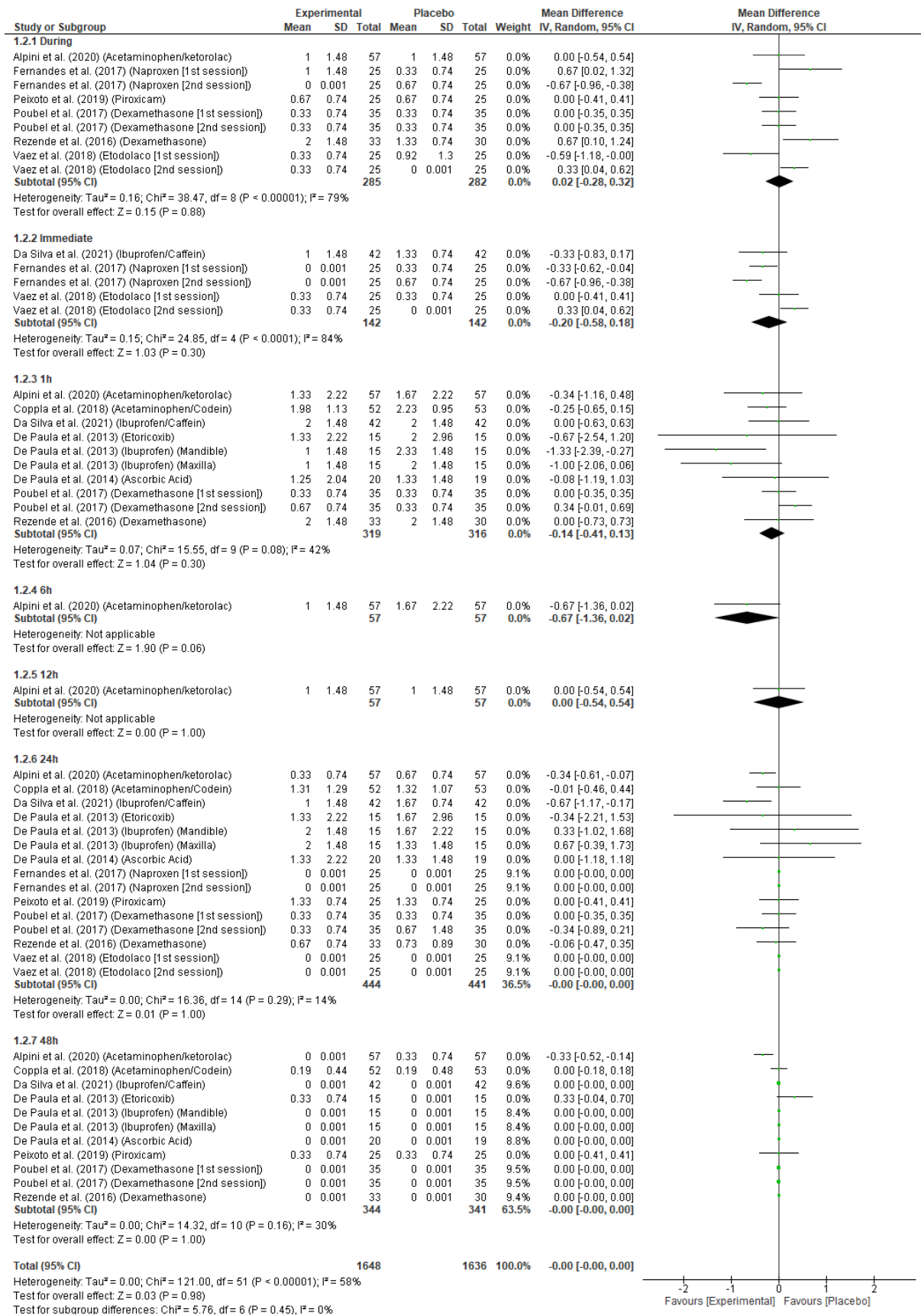


Figure 6 – Forest plot of Incidence of sensitivity

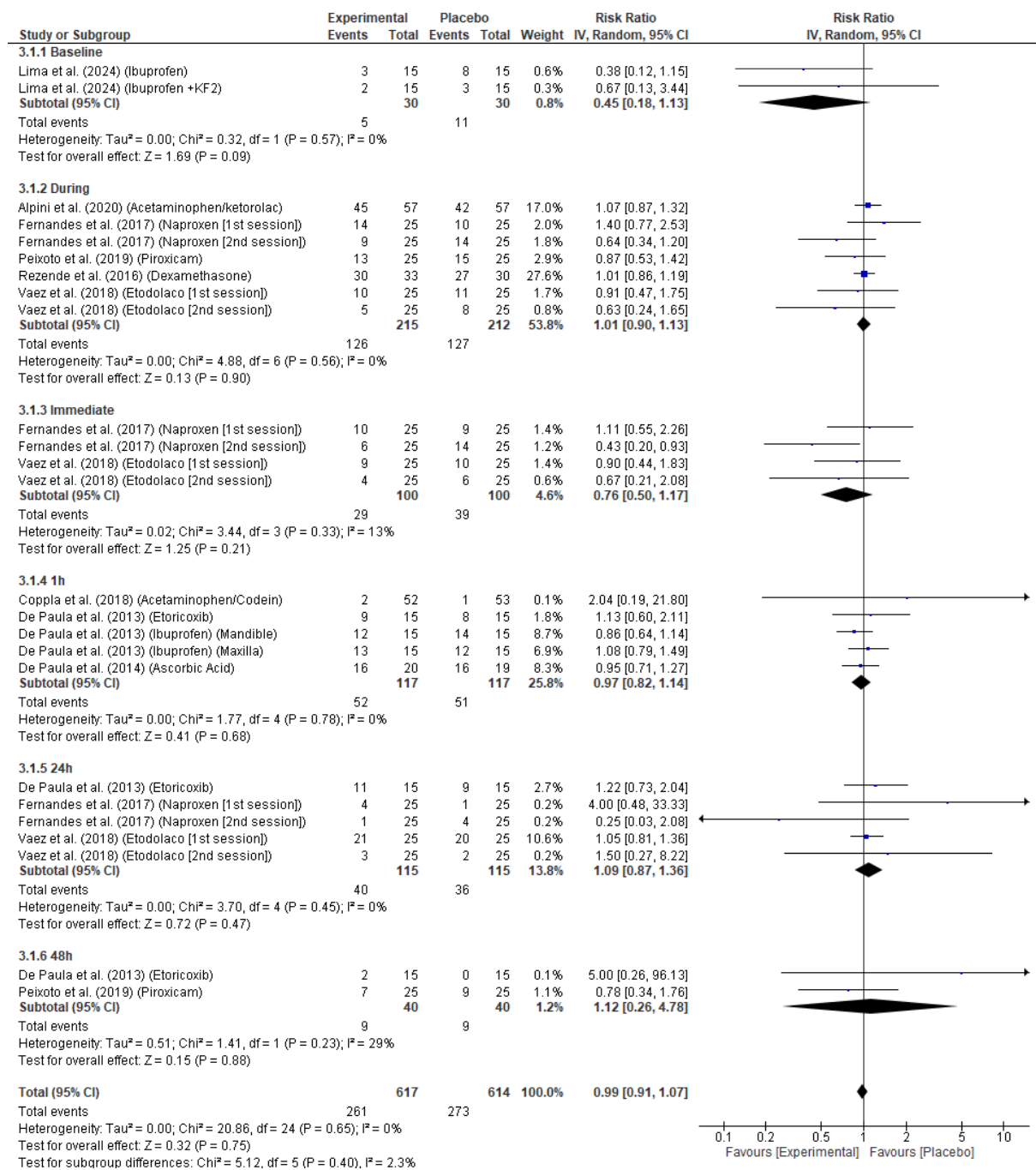


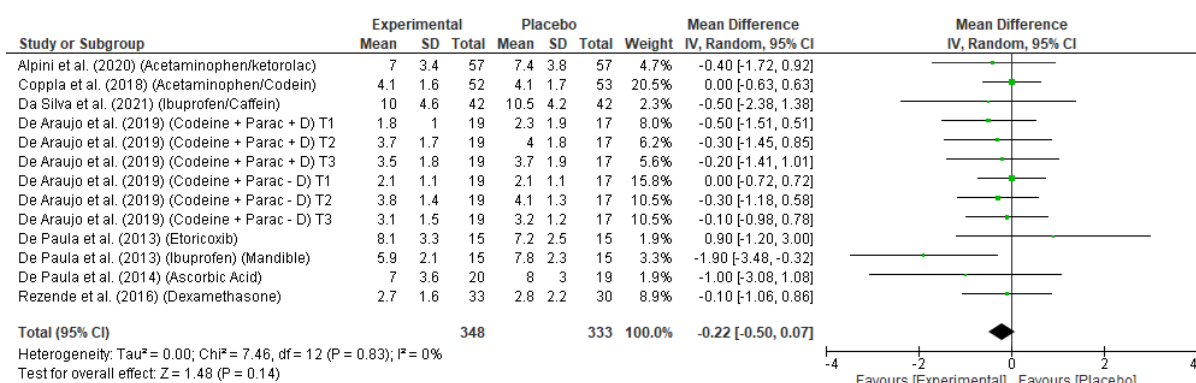
Figure 7 – Forest plot of ΔE 

Figure 8 – Forest plot of VITA scale

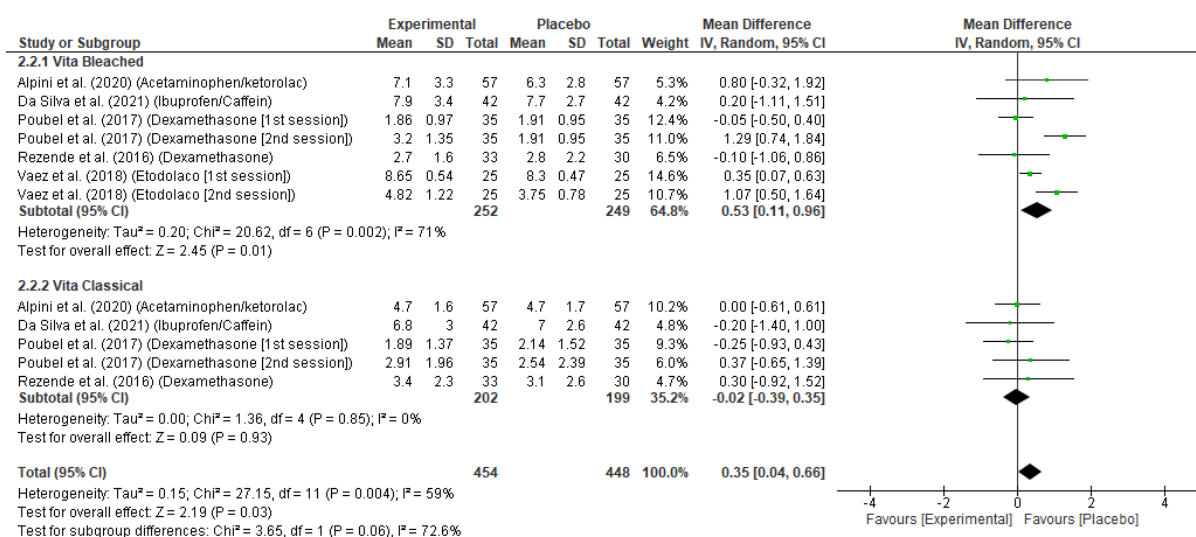
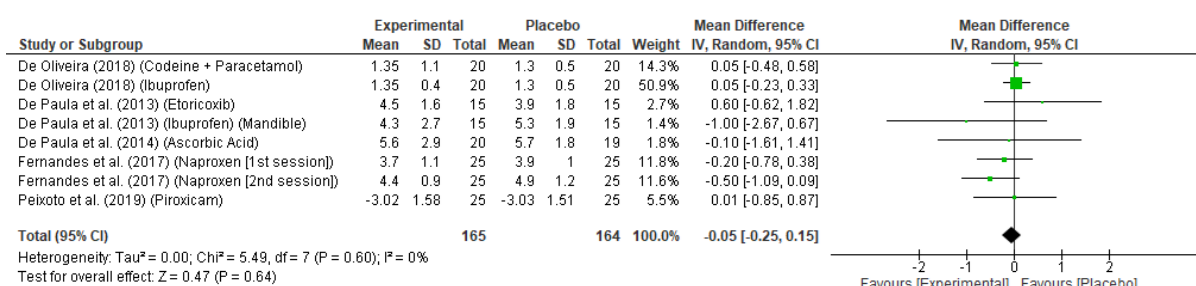


Figure 9 – Forest plot of NSGU



TABELAS

Table 1 Characterization of study design and clinical protocols of randomized placebo-controlled clinical trials evaluating influence of drugs in pain-related dental tooth bleaching.

Autor	País	Study design	Intervention group	Sample of intervention group	Sample of Control group	Sex of intervention group (M/F)	Sex of control group (M/F)	Age of intervention group	Age of control group	Protocol of tooth bleaching	Agent Manufacturer	Outcome
Alpini et al., 2020	Brazil	Independent groups	Acetaminophen 750 mg / ketorolac tromethamine oral 10 mg - 1 hour before dental bleaching and 48 hours after (8/8h)	58	57	21/37	20/37	At least 18		Two sessions in 1 application of 50 minutes once a week with 1 week interval - 35% H2O2	Whiteness HP AutoMixx (FGM Dental Products)	No differences between groups
Charakorn et al. (2009)	USA	Independent groups	Ibuprofen 600 mg single dose - 30 mi prior to treatment.	15	16	7/8	8/8	20-29 (n=14) / 30-41 (n=1)	20-29 (n=13) / 30-41 (n=3)	2 cycles of 20 minutes - 40 minutes total - 38% H2O2	Opalescence Xtra Boost, Ul-tradent Products	Reduction of pain during but not after dental tooth bleaching
Coppla et al. (2018)	Brazil	Independent groups	Tylenol 30 mg (acetaminophen 500 mg/codeine 30 mg) - 1 hour before in-office bleaching and 48 hours after (6/6 hours)	53	52	9/44	19/33	18-46 years		Two sessions with 1 week interval -Three 15 minute applications during the 45 minute application period 35% H2O2.	Whiteness HP Maxx (FGM Prod.)	No differences between groups
Da Silva et al. (2021)	Brazil	Independent groups	Ibuprofen 400mg/caffeine + 100mg 1hour before dental bleaching and 48 hours after (6/6 hours)	42	42	19/65		24.7±6.3		Two sessions in 1 application of 50 minutes once a week with 1 week interval - 35% H2O2.	Whiteness HP AutoMixx (FGM Dental)	No differences between groups
De Araujo et al. (2019)	Brazil	Split mouth	Paracetamol 500 mg/codeine 30 mg 1 hour before dental bleaching and 48 hours after (6/6 hours)	19	17	NI	NI	18-32 years		Two sessions with 1 week interval - 2 cycles of 20 minutes - 40 minutes total - 35% H2O2.	Hydrogen peroxide 35%, Farmaformula TM	Reduction of pain after dental tooth bleaching

De Oliveira (2018)	Brazil	Independent groups	Ibuprofen 400mg / codein 30mg + paracetamol 500mg 1 hour before in-office bleaching and 48 hours after (6/6 hours).	20	20	NI	NI	At least 18		Two sessions with 1 week interval - 2 cycles of 20 minutes - 40 minutes total - 35% H2O2.	Whiteness HP Maxx (FGM)	Reduction of pain after dental tooth bleaching (codeine)
De Paula et al., 2013	Brazil	Independent groups	Etoricoxib 60 mg 1 hour before in-office bleaching and 1 dose after 24 hours.	15	15	8/7	9/6	26.7±6.1	26.4±6.8	Two sessions with 1 week interval -Three 15 minute applications during the 45 minute application period 35% H2O2.	White-ness HP Maxx (FGM)	No differences between groups
De Paula et al., 2013	Brazil	Independent groups	Ibuprofen 400 mg 1 hour before in-office bleaching and 48 hours after (8/8 hours).	15	15	8/7	5/10	32.9± 9.9	26.4±6.8	Two sessions with 1 week interval -Three 15 minute applications during the 45 minute application period 35% H2O2.	White-ness HP Maxx (FGM)	Reduction of pain after dental tooth bleaching in upper teeth
De Paula et al., 2014	Brazil	Independent groups	Ascorbic Acid 500 mg 1 hour before in-office bleaching and 48 hours after (8/8 hours).	20	19	7/13	10/9	28.3± 9.7	25.3±6.7	Two sessions with 1 week interval -Three 15 minute applications during the 45 min application 35% H2O2.	Whiteness HP Maxx (FGM)	No differences between groups
Fernandes et al., 2017	Brazil	Cross-over	Naproxen 500 mg 1 hour before in-office bleaching	25	25	9/16	9/16	23 (22/26)	23 (21/26)	Two sessions in 1 application of 40 minutes once a week with 1 week interval - 35% H2O2.	Whiteness HP Blue (FGM)	Reduction of pain after 2nd session of dental tooth bleaching
Pertussatti 2014	Brazil	Split-mouth and cross-over	Dexametasona 4mg 30 minutes before in-office bleaching	15	15	NI	NI	18-35 years		Two sessions - Three 15 minute applications during the 45 minute application period 35% H2O2.	Whiteness HP Maxx, (FGM)	No differences between groups

Lima et al., 2023	Brazil	Split-mouth and Cross-over	Ibuprofen 400mg 1 hour before in-office bleaching	NI	NI	NI	NI	18-46 years		Two sessions- Three 15 minute applications during the 45 minute application period- 15 days interval - 35% H2O2	Whiteness HP (FGM Dental Group)	No differences between groups (Fluoride 2% was responsible by pain reduction)
Peixoto et al., 2019	Brazil	Cross-over	Piroxicam 200mg 30 minutes before in-office bleaching	25	25	11/14	6/19	26.2 (23.6 - 28.7)	25.4 (23.6 - 27.2)	Two sessions with 1 week interval -Three 15 minute applications during the 45 minute application period 35% H2O2.	Whiteness HP Maxx (FGM)	No differences between groups
Poubel et al., 2017	Brazil	Independent groups	Dexamethasone 8mg once a day (9 am) 2 days before and on the day of bleaching. (same for the 2nd bleaching).	35	35	NI	NI	22.3 [2.7] (19 -29)	22.5 [2.1] (19 -29)	Two sessions with 1 week interval - Three 8 minutes applications - 37.5 % H2O.	Pola Office, SDI	No differences between groups
Rezende., et al 2016	Brazil	Independent groups	Dexamethasone 8mg 1 hour before dental bleaching, and 4mg 48 hours after (6/6 hours).	33	30	NI	NI	22.7 [4.5] (18-33)	22.4 [3.6] (18-33)	Two sessions - Three 15 minute applications during the 45 minute application period 35% H2O2.	Whiteness HP Maxx (FGM Dental Products)	No differences between groups
Vaez et al., 2016	Brazil	Cross-over	Etodolac 400mg 1h hour before each bleaching session and right after the prophylaxis	25	25	12/13	6/19	25.0 [22.0/28.0] (18-35)	23.8 [21.0/25.5] (18-35)	Two sessions in 1 application of 40 minutes once a week with 1 week interval - 35% H2O2.	Whiteness HP Blue (FGM)	No differences between groups

Tabela 2: Análise GRADE

Effect						Certainty
Nº of studies	Risk of bias	Drugs	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Pain score - VAS scale						
16	Not serious	1906	1894	-	MD 0 (0.01 fewer to 0)	⊕⊕⊕○ Moderate
Pain score - NRS scale						
12	Not serious	1648	1636	-	MD 0 (0 to 0)	⊕⊕⊕⊕ High
Sensibility's incidence						
10	Not serious	617/1231 (50.1%)	614/1231 (49.9%)	Not estimable		⊕⊕⊕○ Moderate
Color difference - Delta E						
8	Not serious	348	333	-	MD 0.22 minor (0.5 fewer to 0.07 more)	⊕⊕⊕⊕ High
Vitta scale						
5	Not serious	454	448	-	MD 0.35 highest (0.04 more to 0.66 more)	⊕⊕⊕○ Moderate
Patient's perception						
6	Not serious	165/329 (50.2%)	164/329 (49.8%)	Not estimable		⊕⊕⊕⊕ High

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Supplementary material 1: PRISMA checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 1,2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 2,3
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 3 “Inclusion and Exclusion Criteria”
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 3 “Information Sources”
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Page 3 “Search Strategy” and Supplementary file 2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 4 “Selection of Studies” and “Data collection process”

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 4,5 “Selection of Studies” and “Data collection process”
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 5 “Variables”
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 5 “Variables”
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 5 “Bias risk assessment and study quality”
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Page 5,6 “Meta – Analysis”
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Page 4,5,6 “Bias risk assessment and study quality and Meta – Analysis”
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Page 5,6 “Meta – Analysis”
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Page 5

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
			"Selection of studies"
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Page 5 "Meta – Analysis"
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 5 "Meta – Analysis"
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Page 5,6 "Quality of scientific evidence"
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Page 5,6 "Quality of scientific evidence"
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Page 5,6 "Quality of scientific evidence"
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 6 and Supplementary file 3
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 6 and Supplementary file 3
Study	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 6,7 and Table

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
characteristics			1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 7 and Figure 2,3
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Page 7 and Figure 2,3
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 7-11
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Page 7-11
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Page 7-11
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Page 7-11
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Page 7-11
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Page 11
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 11-14
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 11-14
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 11-14
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 11-14
OTHER INFORMATION			
Registration and	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not	Page 3

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
protocol		registered.	(CRD42024528788)
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Page 3 (CRD42024528788)
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Page 3 “Materials and Methods”
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 15 “Financial support”
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 14 “Conflict of interests”
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Pages 6-11 “Results section”

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

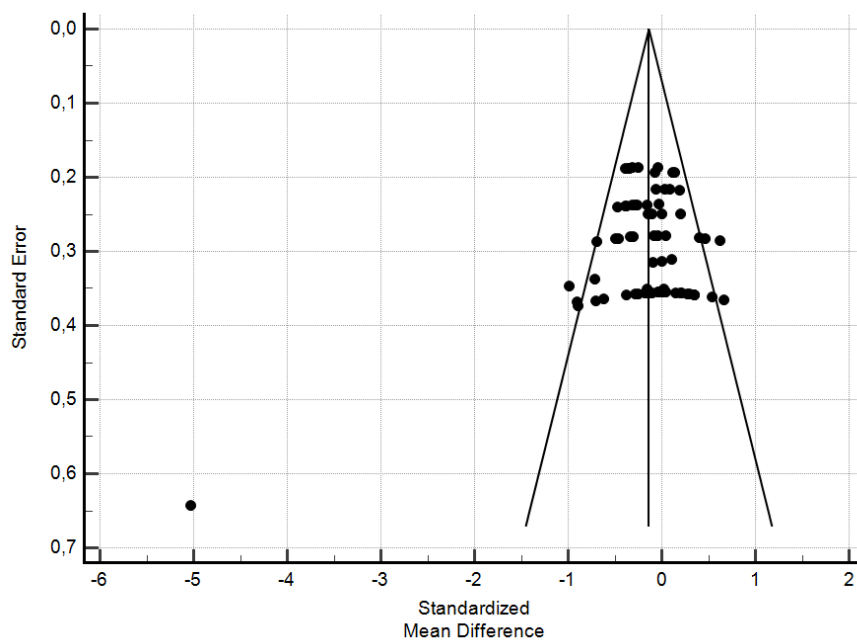
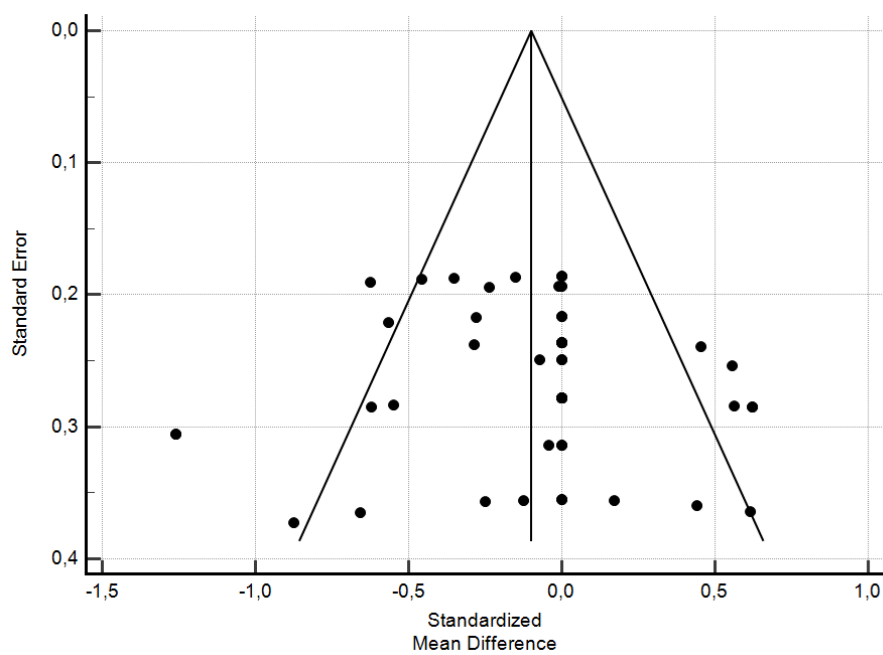
For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

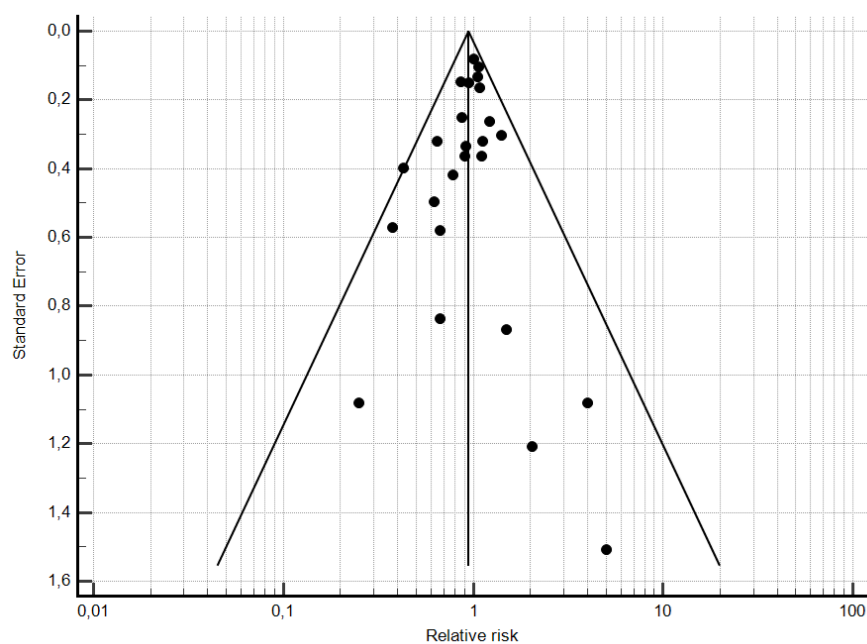
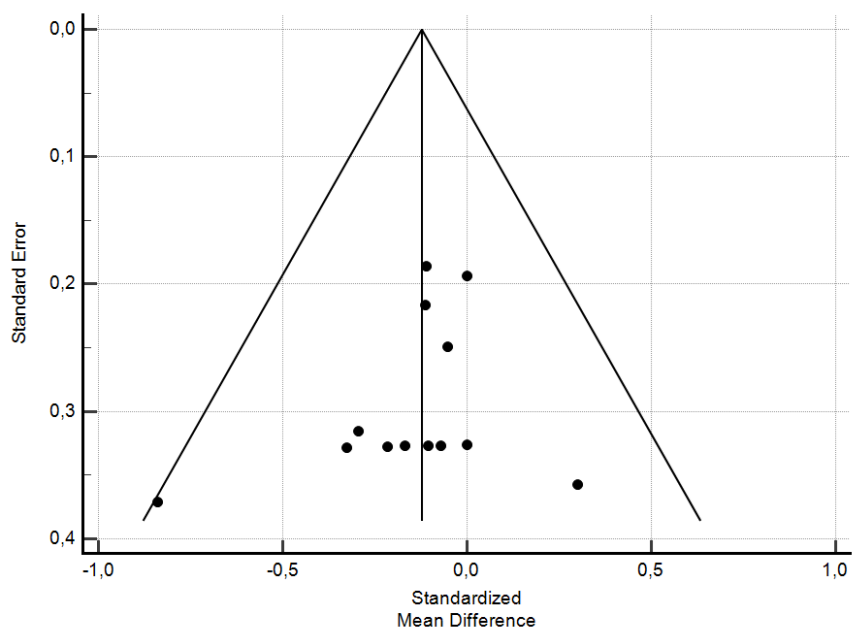
Supplementary file 2. Search Terms Specific for Each Database and Truncations

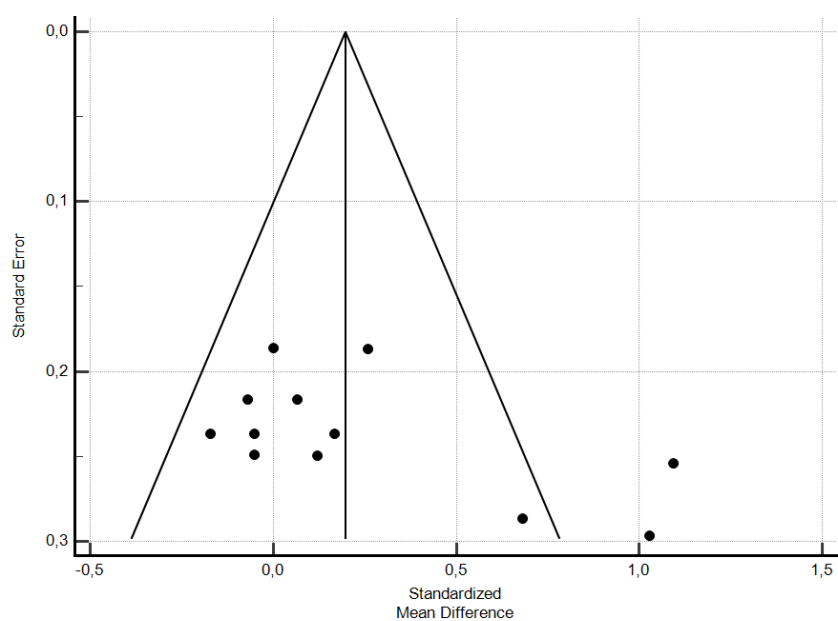
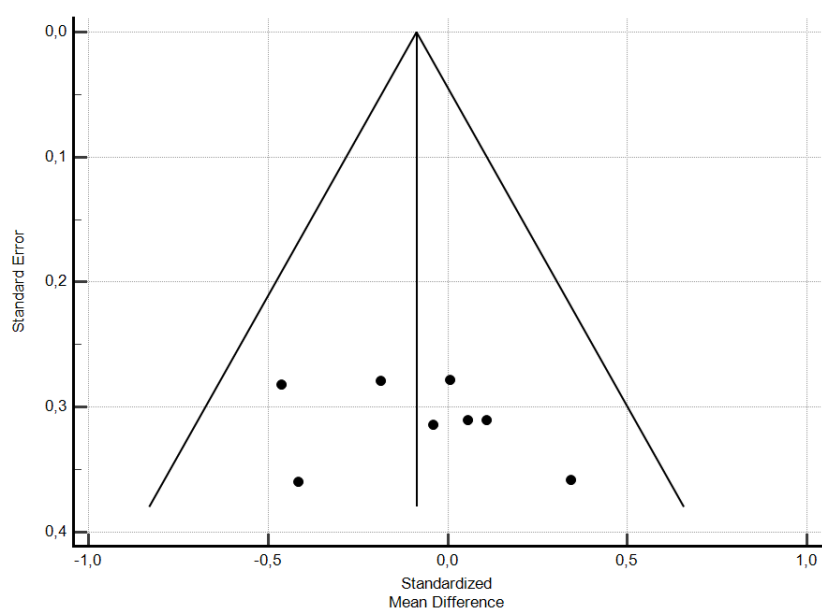
Electronic Database	Search strategy used	Items found
Keywords	Dentin Sensitivity; Tooth Bleaching [Mesh]	
	"Dentin Sensitivity"[Mesh] = "Hygiene, Oral" OR "Dental Hygiene" OR "Hygiene, Dental"	
	"Tooth Bleaching"[Mesh] = Stomatitides OR "Oral Mucositis" OR "Mucositides, Oral" OR "Oral Mucositides" OR Oromucositis OR Oromucositides OR "Mucositis, Oral"	
PubMed	((((((((((((((("Dentin Sensitivity"[Mesh]) OR "Dentin Sensitivities") OR "Sensitivities, Dentin") OR "Sensitivity, Dentin") OR "Dentine Hypersensitivity") OR "Dentine Hypersensitivities") OR "Hypersensitivities, Dentine") OR "Hypersensitivity, Dentine") OR "Dentine Sensitivity") OR "Dentine Sensitivities") OR "Sensitivities, Dentine") OR "Sensitivity, Dentine") OR "Tooth Sensitivity") OR "Sensitivities, Tooth") OR "Sensitivity, Tooth") OR "Tooth Sensitivities") OR "Dentin Hypersensitivity") OR "Dentin Hypersensitivities") OR "Hypersensitivities, Dentin") OR "Hypersensitivity, Dentin") AND (((((((("Tooth Bleaching"[Mesh]) OR "Bleaching, Tooth") OR "Teeth Whitening") OR "Whitening, Teeth") OR "Tooth Whitening") OR "Whitening, Tooth") OR "Teeth Bleaching") OR "Bleaching, Teeth"))	514
Scopus	(TITLE-ABS-KEY ("Dentin Sensitivity" OR "Dentin Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentin" OR "Sensitivity, Dentin" OR "Dentine Hypersensitivity" OR "Dentine Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentine" OR "Hypersensitivity, Dentine" OR "Dentine Sensitivity" OR "Dentine Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentine" OR "Sensitivity, Dentine" OR "Tooth Sensitivity" OR "Sensitivities, Tooth" OR "Sensitivity, Tooth" OR "Tooth Sensitivities" OR "Dentin Hypersensitivity" OR "Dentin Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentin" OR "Hypersensitivity, Dentin") AND TITLE-ABS-KEY ("Tooth Bleaching" OR "Bleaching, Tooth" OR "Teeth Whitening" OR "Whitening, Teeth" OR "Tooth Whitening" OR "Whitening, Tooth" OR "Teeth Bleaching" OR "Bleaching, Teeth"))	551
Web of Science	TOPIC: ("Dentin Sensitivity" OR "Dentin Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentin" OR "Sensitivity, Dentin" OR "Dentine Hypersensitivity" OR "Dentine Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentine" OR "Hypersensitivity, Dentine" OR "Dentine Sensitivity" OR "Dentine Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentine" OR "Sensitivity, Dentine" OR "Tooth Sensitivity" OR "Sensitivities, Tooth" OR "Sensitivity, Tooth" OR "Tooth Sensitivities" OR "Dentin Hypersensitivity" OR "Dentin Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentin" OR "Hypersensitivity, Dentin") AND TOPIC: ("Tooth Bleaching" OR "Bleaching, Tooth" OR "Teeth Whitening" OR "Whitening, Teeth" OR "Tooth Whitening" OR "Whitening, Tooth" OR "Teeth Bleaching" OR "Bleaching, Teeth")	270
LILACS	(tw: ("Dentin Sensitivity" OR "Dentin Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentin" OR "Sensitivity, Dentin" OR "Dentine Hypersensitivity" OR "Dentine Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentine" OR "Hypersensitivity, Dentine" OR "Dentine Sensitivity" OR "Dentine Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentine" OR "Sensitivity, Dentine" OR "Tooth Sensitivity" OR "Sensitivities, Tooth" OR "Sensitivity, Tooth" OR "Tooth Sensitivities" OR "Dentin Hypersensitivity" OR "Dentin Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities,	660

Dentin" OR "Hypersensitivity, Dentin") AND (tw: ("Tooth Bleaching" OR "Bleaching, Tooth" OR "Teeth Whitening" OR "Whitening, Teeth" OR "Tooth Whitening" OR "Whitening, Tooth" OR "Teeth Bleaching" OR "Bleaching, Teeth"))

EBSCOhost DOSS	("Dentin Sensitivity" OR "Dentin Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentin" OR "Sensitivity, Dentin" OR "Dentine Hypersensitivity" OR "Dentine Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentine" OR "Hypersensitivity, Dentine" OR "Dentine Sensitivity" OR "Dentine Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentine" OR "Sensitivity, Dentine" OR "Tooth Sensitivity" OR "Sensitivities, Tooth" OR "Sensitivity, Tooth" OR "Tooth Sensitivities" OR "Dentin Hypersensitivity" OR "Dentin Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentin" OR "Hypersensitivity, Dentin") AND ("Tooth Bleaching" OR "Bleaching, Tooth" OR "Teeth Whitening" OR "Whitening, Teeth" OR "Tooth Whitening" OR "Whitening, Tooth" OR "Teeth Bleaching" OR "Bleaching, Teeth")	400
LIVIVO	("Dentin Sensitivity" OR "Dentin Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentin" OR "Sensitivity, Dentin" OR "Dentine Hypersensitivity" OR "Dentine Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentine" OR "Hypersensitivity, Dentine" OR "Dentine Sensitivity" OR "Dentine Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentine" OR "Sensitivity, Dentine" OR "Tooth Sensitivity" OR "Sensitivities, Tooth" OR "Sensitivity, Tooth" OR "Tooth Sensitivities" OR "Dentin Hypersensitivity" OR "Dentin Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentin" OR "Hypersensitivity, Dentin") AND ("Tooth Bleaching" OR "Bleaching, Tooth" OR "Teeth Whitening" OR "Whitening, Teeth" OR "Tooth Whitening" OR "Whitening, Tooth" OR "Teeth Bleaching" OR "Bleaching, Teeth")	543
Embase	("Dentin Sensitivity" OR "Dentin Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentin" OR "Sensitivity, Dentin" OR "Dentine Hypersensitivity" OR "Dentine Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentine" OR "Hypersensitivity, Dentine" OR "Dentine Sensitivity" OR "Dentine Sensitivities" OR "Sensitivities, Dentine" OR "Sensitivity, Dentine" OR "Tooth Sensitivity" OR "Sensitivities, Tooth" OR "Sensitivity, Tooth" OR "Tooth Sensitivities" OR "Dentin Hypersensitivity" OR "Dentin Hypersensitivities" OR "Hypersensitivities, Dentin" OR "Hypersensitivity, Dentin") AND ("Tooth Bleaching" OR "Bleaching, Tooth" OR "Teeth Whitening" OR "Whitening, Teeth" OR "Tooth Whitening" OR "Whitening, Tooth" OR "Teeth Bleaching" OR "Bleaching, Teeth")	247
<i>Gray literature</i>		
Google Scholar	Search #1. Allintitle: "Dentin Sensitivity" AND "Tooth Bleaching"	526

Supplementary material 3: Funnel plot of VAS**Supplementary material 4: Funnel plot of NRS**

Supplementary material 5: Funnel plot of Incidence of sensitivity**Supplementary material 6: Funnel plot of ΔE** 

Supplementary material 7: Funnel plot of VITA scale**Supplementary material 8: Funnel plot of NSGU**

3.2 Capítulo II: Cetuximabe aumenta o risco de mucosite oral em câncer de cabeça e pescoço tratado com radioterapia em comparação à cisplatina: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados

Pagina de Titulo

Artigo Original

Cetuximabe aumenta o risco de mucosite oral em câncer de cabeça e pescoço tratado com radioterapia em comparação à cisplatina: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados.

Cabeçalho em execução

Cetuximabe versus Cisplatina na mucosite oral

Autores e afiliações de nomes

Gabriella Alves Julião Costa¹, Reverton Soares Ribeiro², Clarice Lioba de Araújo³, André Alves Crispim¹, Cassia Emanuella Nóbrega Malta¹³, Edson Luiz Cetira Filho¹, Flávio da Silveira Bittencourt³, Fabrício Bitu Sousa¹, Paulo Goberlânio de Barros Silva¹³

¹UNICHRISTUS, Postgraduate Program in Dentistry, UNICHRISTUS, Fortaleza, Ceará, Brazil.

²UNICHRISTUS, Graduate in Dentistry, UNICHRISTUS, Fortaleza, Ceará, Brazil.

³Hospital Haroldo Juaçaba, Instituto do Câncer do Ceará, Postgraduate Program in Oncology, Fortaleza, Ceará, Brazil.

Autor Correspondente:

Gabriella Alves Julião Costa, João Adolfo Gurgel Street, 133, Cocó, Fortaleza, Ceará, Brazil, Christus University (Unichristus) - João Adolfo Gurgel Street, 133, Cocó, Fortaleza, Ceará, Brazil. ZC - 60190-180. E-mail: gabriellajuliao18@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar o risco de mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com cetuximabe associado à radioterapia em comparação ao cisplatina associado à radioterapia. **Materiais e Métodos:** Esta revisão sistemática, registrada no PROSPERO, realizou buscas nas bases PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO, Embase e literatura cinzenta (Google Scholar) até março de 2025. Foram incluídos 10 artigos para avaliação nesta revisão sistemática e meta-análise. O risco de viés (RoB) foi avaliado pelo RoB-2 e a meta-análise foi realizada por meio do risco relativo combinado em subgrupos. A certeza da evidência foi analisada pelo GRADE-Pro. **Resultados:** Dos 4.118 artigos avaliados, 10 ensaios clínicos randomizados foram incluídos na revisão sistemática e meta-análise, totalizando 4.329 pacientes. O risco de viés foi predominantemente baixo. O risco relativo de mucosite oral foi 1,15 [IC95% = 1,03–1,29] maior no grupo tratado com cetuximabe associado à radioterapia em comparação ao cisplatina associado à radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço ($p = 0,010$). Não houve heterogeneidade ($p = 0,890$; $I^2 = 0\%$) nem viés de publicação ($p = 0,404$). A análise pelo GRADE-Pro indicou certeza moderada da evidência. **Conclusão:** O uso de cetuximabe associado à radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço aumenta em 1,15 vezes o risco de mucosite oral. São necessários ensaios clínicos que avaliem estratégias preventivas para mucosite oral em pacientes tratados com cetuximabe.

Palavras-chave: Neoplasias de Cabeça e Pescoço; Cetuximabe; Carboplatina; Cisplatina; Mucosite oral.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the risk of oral mucositis in cetuximab-plus-radiotherapy compared to cisplatin-plus-radiotherapy in head and neck cancer patients

Materials and Methods: This PROSPERO-registered systematic review conducted searches through PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO, Embase and Grey literature (Google Scholar) until March 2025. Therefore, 10 articles were included for the evaluation in this systematic review and meta-analysis. Risk of Bias (RoB) was assessed by Rob-2 and meta-analysis was performed (combined relative risk) in subgroups. The assessment of the certainty of evidence was analyzed by GRADE-pro.

Results: From 4,118 reviewed articles 10 RCT were included in the systematic review and meta-analysis and 4,329 patients were evaluated. The Rob was predominantly low. The relative risk of oral mucositis was 1.15 [CI95% = 1.03 to 1.29] higher in cetuximab-plus-radiotherapy compared with cisplatin-plus-radiotherapy in head and neck cancer patients ($p=0.010$). There was no heterogeneity ($p=0.890$, $I^2 = 0\%$) or Rob's publication ($p=0.404$). The GRADE-pro analysis was moderate.

Conclusion: Cetuximab-plus-radiotherapy in head and neck cancer patients increases by 1.15 times the risk of oral mucositis. Clinical trials with preventing strategies for OM in cetuximab treated patients were necessary.

Key Words: Head and Neck Neoplasms, Cetuximab, Carboplatin, Cisplatin, Oral mucositis

INTRODUÇÃO

A combinação do cisplatina com a radioterapia tem se mostrado eficaz no controle locorregional dos carcinomas de cabeça e pescoço, especialmente quando administrada como tratamento adjuvante (Routila *et al.*, 2022; Yu *et al.*, 2024)). Estudos indicam que essa abordagem pode aumentar a taxa de controle da doença e a sobrevida livre de metástases à distância (Tang *et al.*, 2020). No entanto, embora o cisplatina seja amplamente utilizado, é conhecido por sua nefrotoxicidade, o que pode limitar seu uso em pacientes com insuficiência renal (Morales-Barrera *et al.*, 2012).

Pacientes que falham no tratamento com cisplatina ou que não o toleram têm sido tratados com alternativas como a associação da radioterapia ao durvalumabe ou ao cetuximabe (Mell *et al.*, 2024). Embora o cetuximabe represente uma opção viável, estudos indicam que sua associação à radioterapia resulta em menor sobrevida global e controle locorregional quando comparada ao cisplatina (Gebre-Medhin *et al.*, 2020), além de menor sobrevida livre de progressão (Hu *et al.*, 2024), motivo pelo qual tem sido utilizado principalmente como terapia de segunda linha (Taberna *et al.*, 2019).

O cetuximabe está frequentemente associado à toxicidade cutânea, manifestada por erupções cutâneas e dermatites (Swain *et al.*, 2022; Hutchinson *et al.*, 2016), podendo causar interrupções no tratamento devido a toxicidades como fadiga, anorexia, hipocalcemia e reações cutâneas intensas (Ang *et al.*, 2014). Seu uso está associado a alto risco de mucosite oral, especialmente em pacientes submetidos a altas doses ou múltiplos ciclos. Mulheres, pacientes acima de 70 anos e aqueles submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço apresentam maior risco (de Lima *et al.*, 2023). Além disso, a associação do cetuximabe com a radioterapia pode agravar a mucosite oral (Xu *et al.*, 2015; Otsuru *et al.*, 2023).

Por outro lado, a administração do cisplatina está principalmente associada à toxicidade aguda, podendo causar danos renais, xerostomia, neutropenia febril, perda auditiva, náuseas e vômitos (Swain *et al.*, 2022; Hutchinson *et al.*, 2016). No entanto, também está associada a aumento significativo na incidência de mucosite oral grave. Pacientes com baixos níveis de hemoglobina apresentam risco ainda maior (Nishii *et al.*, 2020). Quando combinado à radioterapia, o cisplatina pode levar ao desenvolvimento de mucosite graus 3 e 4 (Hutchinson *et al.*, 2016).

Considerando que tanto o cisplatina quanto o cetuximabe estão associados ao aumento do risco de mucosite oral no tratamento do câncer de cabeça e pescoço,

especialmente quando combinados à radioterapia, e considerando que o cetuximabe apresenta eficácia inferior ao cisplatina, o objetivo deste estudo é conduzir uma revisão sistemática para determinar se, em (P) pacientes com câncer de cabeça e pescoço; (I) tratados com cetuximabe com ou sem radioterapia; (C) comparados ao cisplatina com ou sem radioterapia; (O) ocorre aumento da severidade ou incidência de mucosite oral; (S) em ensaios clínicos randomizados.

METODOLOGIA

Protocolo

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com a lista de verificação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Arquivo Suplementar 1). Este delineamento de estudo não exigiu aprovação por Comitê de Ética ou termo de consentimento assinado pelos pacientes. O protocolo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número de registro CRD420251036411.

Estratégia de busca

O planejamento da busca foi baseado no PICOS, que é um acrônimo para população (P), intervenção (I), grupo comparador (C), desfecho (O) e tipo de estudo (S). Assim, os elementos utilizados para compor a principal questão de pesquisa foram: pacientes com câncer de cabeça e pescoço (P); tratados com cetuximabe com ou sem radioterapia (I); comparados ao cisplatina com ou sem radioterapia (C); severidade ou incidência de mucosite oral (O); ensaios clínicos randomizados (S).

A estratégia de busca em cada base de dados utilizou uma combinação de palavras e truncamentos apropriados, conforme apresentado no Arquivo Suplementar 2.

Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados que avaliaram pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com cetuximabe com ou sem radioterapia em comparação ao cisplatina, também com ou sem radioterapia, quanto à severidade ou incidência de mucosite oral. Não houve restrições quanto à idade, sexo, idioma, alfabeto ou ano de publicação.

Crêterios de exclusão

Os artigos foram excluídos se atendessem a pelo menos um dos seguintes cr terios: (1) revisões de literatura; (2) cartas ao editor; (3) opiniões pessoais dos autores; (4) capítulos de livros; (5) resumos de congressos; (6) estudos transversais; e (7) estudos laboratoriais.

Fontes de informação

Sete bases de dados online foram incluídas nesta investigação: PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, EBSCOhost, LIVIVO e Embase. A literatura cinzenta também foi revisada, incluindo o Google Scholar até outubro de 2024, sem restrições de tempo. As buscas foram atualizadas em março de 2025.

Seleção dos estudos

Foi realizado um processo de seleção em duas fases, com dois revisores (iniciais dos autores RR, CL) e um juiz (GJ). Inicialmente, os títulos e resumos dos estudos potenciais foram obtidos a partir das bases de dados eletrônicas. Estes foram importados para o software Rayyan  (Qatar Computing Research Institute, Doha, Catar) para aplicação dos cr terios de inclusão e exclusão. Na segunda fase, os textos completos dos artigos foram avaliados de forma independente com base nos cr terios de elegibilidade adotados nesta revisão sistemática. Qualquer discordância em ambas as fases foi resolvida por consenso entre os dois autores. Caso não houvesse consenso, um segundo juiz (ELCF) participou da decisão final.

Processo de coleta de dados

Dois pesquisadores (RR e CL) participaram da fase de coleta de dados, e um estatístico (PGBS) conferiu todas as informações extraídas. Da mesma forma, qualquer discordância persistente entre os dois autores foi discutida com um terceiro pesquisador (DSP).

Itens de dados

As seguintes informações foram registradas a partir dos estudos selecionados: (1) ano de publicação; (2) delineamento metodológico; (3) participantes (tamanho da amostra, sexo e idade); (4) grupos; (5) protocolo de cisplatina; (6) fracionamento e doses de

radioterapia; (7) início e duração da intervenção; (8) e desfechos de interesse para a revisão sistemática.

Risco de viés (RoB) nos estudos individuais

Três autores (GJ, RR e CL) avaliaram de forma independente o risco de viés. A ferramenta revisada de risco de viés da Cochrane para ensaios randomizados (RoB-2) foi utilizada para avaliar o RoB nos ensaios clínicos randomizados (ECR). Além disso, o software RevMan (Review Manager, versão 5.3, Cochrane Collaboration, Copenhague, Dinamarca) foi utilizado para gerar as figuras-resumo do risco de viés.

Meta-análise

Para a meta-análise, as incidências de cada escore de mucosite foram extraídas para o cálculo do risco relativo combinado utilizando o método de variância inversa com efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi calculada por meio do coeficiente I^2 , uma análise de exclusão um-a-um foi realizada removendo cada estudo para verificar seu peso na meta-análise, e o gráfico de funil e o teste de Begg foram utilizados para analisar o risco de viés de publicação.

Certeza da evidência

A avaliação da qualidade da evidência seguiu a abordagem GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation). O perfil GRADE resumiu a qualidade da evidência utilizando o software GRADE pro-GDT (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>). Dependendo da importância do delineamento do estudo, risco de viés, consistência, franqueza, heterogeneidade, precisão, viés de publicação e outros aspectos relatados pelos estudos incluídos na revisão sistemática, a qualidade da evidência poderia ser rebaixada em um ou dois níveis para cada aspecto. Da mesma forma, poderia ser elevada em um ou dois níveis de acordo com a qualidade da evidência apresentada.

RESULTADOS

Rastreamento e fluxo de inclusão dos artigos

Um total de 4.118 artigos foi avaliado e 3.118 duplicatas foram removidas após a leitura de títulos e resumos e após exclusão por inadequação à estratégia PICOS. Após a leitura completa dos artigos, 10 estudos permaneceram na revisão sistemática e meta-análise (Figura 1).

Análise descritiva

Os 10 artigos incluídos nesta revisão sistemática foram todos ensaios clínicos randomizados que investigaram o tratamento do câncer de cabeça e pescoço localmente avançado por meio de diferentes abordagens, incluindo quimiorradioterapia baseada em cisplatina, radioterapia associada ao cetuximabe e regimes de indução seguidos por terapia definitiva. A maioria dos artigos foi conduzida em países desenvolvidos e publicada entre 2015 e 2021.

Os estudos analisaram um total de 4.329 pacientes, distribuídos entre os grupos de intervenção e controle. Todos os estudos demonstraram boa distribuição dos pacientes entre os grupos comparativos. A idade média dos participantes variou entre 50 e 65 anos. Apenas três estudos não especificaram a distribuição por sexo (Al-Saleh *et al.*, 2019; Magrini *et al.*, 2016; Tao *et al.*, 2020). Nos demais estudos, a maioria dos participantes era do sexo masculino.

Cinco estudos avaliaram exclusivamente a quimiorradioterapia com cisplatina versus radioterapia associada ao cetuximabe em pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço localmente avançado (Gebre-Medhin *et al.*, 2021; Maddalo *et al.*, 2020; Magrini *et al.*, 2016; Mehanna *et al.*, 2019; Rischin *et al.*, 2021). Outros três estudos investigaram quimioterapia de indução seguida de radioterapia associada à cisplatina ou ao cetuximabe (Janoray *et al.*, 2020; Lefebvre *et al.*, 2013; Merlano *et al.*, 2020). Todas as informações estão apresentadas na Tabela 1.

Entre os ensaios clínicos, seis utilizaram delineamento de fase III (Al-Saleh *et al.*, 2019; Gebre-Medhin *et al.*, 2021; Mehanna *et al.*, 2019; Merlano *et al.*, 2020; Rischin *et al.*, 2021; Tao *et al.*, 2020), enquanto quatro foram de fase II (Janoray *et al.*, 2020; Lefebvre *et al.*, 2013; Maddalo *et al.*, 2020; Magrini *et al.*, 2016).

A quimioterapia com cisplatina variou desde administrações semanais até esquemas a cada três semanas, enquanto a radioterapia foi realizada com doses fracionadas diárias convencionais ou hiperfracionadas. O tempo total de tratamento variou entre 6 e 8 semanas (Tabela 1). Os estudos relataram diferentes perfis de toxicidade, sendo que os

regimes com cetuximabe apresentaram maior incidência de reações cutâneas, enquanto os esquemas com cisplatina foram associados à nefrotoxicidade e toxicidade hematológica mais pronunciada. O estudo de Tao *et al.* (2020) foi o único a incluir um braço experimental combinando avelumabe, cetuximabe e radioterapia, destacando-se por explorar abordagens imunoterápicas associadas ao tratamento padrão.

A eficácia e os desfechos analisados variaram entre taxa de sobrevida global, taxa de sobrevida livre de progressão e taxa de preservação do órgão primário acometido. De modo geral, a quimiorradioterapia com cisplatina permaneceu como o tratamento padrão na maioria dos estudos, enquanto o cetuximabe foi investigado como uma alternativa potencialmente menos tóxica, porém com resultados controversos quanto à sua eficácia comparativa.

Risco de viés

Os ensaios clínicos randomizados incluídos apresentaram predominantemente baixo risco de viés. Os domínios *Viés decorrente do processo de randomização* e *Viés na mensuração do desfecho* apresentaram risco intermediário em 40% dos artigos (Figura 2). Todos os demais domínios apresentaram mais de 70% dos artigos com baixo risco de viés (Figura 3).

Meta-análise

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os 10 estudos incluídos na revisão sistemática foram incorporados à meta-análise, sendo possível avaliar um desfecho: a incidência de mucosite oral. Um total de 1.481 pacientes foi incluído, dos quais 278 foram tratados com radioterapia (RT) associada ao cetuximabe e 249 com RT associada à cisplatina.

Observou-se um aumento de 1,15 vezes [IC95% = 1,03–1,29] na incidência de mucosite oral em esquemas baseados em RT associada ao cetuximabe quando comparados à RT associada à cisplatina ($p = 0,010$). Não houve heterogeneidade significativa entre os resultados dos estudos ($p = 0,890$; $I^2 = 0\%$). Além disso, na análise de sensibilidade do tipo *leave-one-out*, realizada nos períodos com mais de dois estudos, a exclusão do estudo de Gebre-Medhin *et al.* (2020) atenuou significativamente esse efeito, tornando o resultado não significativo ($p = 0,140$) (Figura 4). A inspeção do gráfico de funil e o teste de Begg ($p = 0,404$) não demonstraram risco significativo de viés de publicação (Figura 5).

Certeza da evidência

De acordo com a avaliação baseada nos critérios GRADE, a certeza da evidência é considerada **moderada** (Tabela 2).

DISCUSSÃO

A cisplatina combinada à radioterapia concomitante é atualmente o tratamento de primeira linha para tumores de câncer de cabeça e pescoço (Anderson *et al.*, 2019). No entanto, um efeito adverso significativo é a mucosite oral, uma condição dolorosa e debilitante. A mucosite oral é um efeito adverso comum e grave desses tratamentos (Anderson *et al.*, 2019; Kadarullah *et al.*, 2023), caracterizada por inflamação e ulceração da mucosa oral. A cisplatina induz a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), que contribuem para neuropatia dolorosa e mucosite na região oral (Kadarullah *et al.*, 2023; Nakatomi *et al.*, 2021).

Por sua vez, o cetuximabe tem se mostrado uma alternativa menos eficaz à cisplatina e pode ser indicado especialmente em pacientes com insuficiência renal grave. Por ser um anticorpo monoclonal direcionado especificamente ao receptor do fator de crescimento epidérmico, acreditava-se que a incidência de efeitos adversos seria baixa, porém ele tem sido fortemente associado ao aumento da incidência de mucosite oral. Embora o cetuximabe seja considerado uma alternativa para reduzir a toxicidade da cisplatina, não demonstrou benefícios significativos quanto à toxicidade aguda ou tardia (Walsh *et al.*, 2011). Em alguns casos, o cetuximabe tem sido associado a maior incidência de toxicidades cutâneas e necessidade de suporte nutricional (Gillison *et al.*, 2019), apesar de apresentar bons resultados de sobrevida em longo prazo (Argiris *et al.*, 2010).

Todos os estudos incluídos na revisão sistemática compararam quimioterapia baseada em cetuximabe com quimioterapia baseada em platina no tratamento de cânceres de cabeça e pescoço. Os estudos incluídos foram ensaios clínicos randomizados conduzidos em diversos países, como Kuwait, Suécia, França, Estados Unidos, Itália, Reino Unido e Austrália. Observa-se também que, em todos os estudos, os pacientes tiveram suas terapias associadas à radioterapia, com doses e fracionamentos semelhantes.

A meta-análise demonstrou um risco relativo (RR) de 1,15 (IC95%: 1,03–1,29), indicando uma taxa de eventos ligeiramente maior no grupo tratado com cetuximabe em

comparação ao grupo tratado com quimioterapia baseada em platina. Apesar das diferenças no delineamento dos estudos e nas populações de pacientes, a heterogeneidade foi baixa ($I^2 = 0\%$), sugerindo consistência dos resultados entre os estudos.

Dos 10 estudos incluídos, a maioria não demonstrou diferença significativa nos desfechos globais entre os dois grupos de tratamento. No entanto, Gebre-Medhin *et al.* (2020) e Mehanna *et al.* (2019) encontraram maior incidência de mucosite oral relacionada ao cetuximabe, enquanto Janoray *et al.* (2020) e Lefebvre *et al.* (2013) observaram favorecimento da quimioterapia baseada em cisplatina. Tao *et al.* (2020) não forneceram resultados estimáveis.

A diferença na incidência e gravidade da mucosite oral entre esses estudos pode ser explicada por diversos fatores, incluindo o regime de tratamento, a localização tumoral, a dose de radioterapia e as características dos pacientes. Os estudos TREMPIN (Janoray *et al.*, 2020; Lefebvre *et al.*, 2013) incluíram quimioterapia de indução antes da quimiorradioterapia. Esse regime pode impactar a recuperação da mucosa oral antes do início da radioterapia, influenciando a incidência de mucosite (Pulito *et al.*, 2020). Além disso, a escolha entre cisplatina e cetuximabe na fase concomitante pode alterar a gravidade da toxicidade.

A dose total e o fracionamento da radioterapia variam entre os estudos, o que influencia o risco de mucosite. Regimes hiperfracionados ou doses mais altas por fração podem aumentar a toxicidade oral (Radzhapova *et al.*, 2021). Além disso, pacientes com tumores em regiões como orofaringe e hipofaringe (Janoray *et al.*, 2020; Lefebvre *et al.*, 2013; Gebre-Medhin *et al.*, 2021) apresentam maior risco de mucosite grave, uma vez que essas áreas recebem doses mais elevadas de radiação.

No estudo De-ESCALaTE HPV (Mehanna *et al.*, 2019), que focou em pacientes HPV-positivos de baixo risco, a toxicidade foi menor devido à menor carga tumoral e melhor resposta ao tratamento. Diferenças nos critérios de inclusão podem impactar os resultados. Pacientes com melhor condição geral, menor carga tumoral ou HPV-positivos tendem a apresentar menor toxicidade (Vatca *et al.*, 2019). Por outro lado, aqueles com comorbidades ou tumores mais avançados podem apresentar maior incidência de mucosite grave (Ferrari *et al.*, 2024).

O risco de viés foi baixo, o risco de viés de publicação foi inexistente e a análise pelo GRADE demonstrou certeza moderada da evidência, sugerindo consistência nos resultados obtidos. Portanto, novos ensaios provavelmente demonstrarão resultados semelhantes. No entanto, a limitação mais significativa deste estudo é o baixo número de

eventos de mucosite oral identificados em cada estudo. Essa observação indica que parte dos dados depende fortemente dos estudos de Gebre-Medhin *et al.* (2020) e Mehanna *et al.* (2019), especialmente daqueles que empregaram o método de meta-análise por risco relativo. Outros métodos de meta-análise, como diferença de incidência, encontraram valores baixos, com apenas 3% de aumento na incidência de mucosite oral no grupo tratado com cetuximabe. Ainda assim, este estudo conseguiu identificar um aumento de 1,15 vezes no risco relativo de mucosite oral em regimes de quimioterapia, associados ou não à radioterapia, em pacientes que receberam cetuximabe em comparação à radioterapia.

Sabe-se que o bloqueio do EGFR promovido por esse fármaco nas mucosas é intenso, sendo um excelente antineoplásico para tumores de origem epitelial, porém inibe fortemente a proliferação dos epitélios de revestimento (London *et al.*, 2020). Além disso, deve-se considerar que os anticorpos monoclonais são metabolizados pelo endotélio vascular, sobrecarregando o sistema reticuloendotelial, o que pode gerar vasculite e agravar ainda mais a vasculatura da região lesionada, dificultando a cicatrização tecidual e aumentando a incidência de mucosite (Roopenian *et al.*, 2007). Isso reforça a necessidade de desenvolver protocolos de prevenção mais intensivos para mucosite oral em pacientes em uso de cetuximabe.

CONCLUSÃO

Embora o cetuximabe seja considerado uma alternativa viável à quimioterapia baseada em platina associada à radioterapia para tumores de cabeça e pescoço submetidos a tratamento, a presente revisão sistemática demonstrou um aumento do risco de mucosite oral que pode inviabilizar sua utilização. Dessa forma, são necessários ensaios que avaliem protocolos preventivos mais intensivos nesses grupos de pacientes.

REFERÊNCIAS

- AL-SALEH, K. *et al.* Phase III randomized controlled trial of concomitant hyperfractionated radiotherapy plus cetuximab (anti-EGFR antibody) or chemotherapy in locally advanced head and neck cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, 2023. Disponível em: <https://ascopubs.org/journal/jco>. Acesso em: 12 fev. 2025.
- ANDERSON, C. *et al.* Phase IIb, randomized, double-blind trial of GC4419 versus placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin for head and neck cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 37, p. 3256-3265, 2019. Disponível em: <https://ascopubs.org/journal/jco>. Acesso em: 04 mar. 2025.

ANG, K. *et al.* Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 32, n. 27, p. 2940-2950, 2014. Disponível em: <https://ascopubs.org/journal/jco>. Acesso em: 18 mar. 2025.

ARGIRIS, A. *et al.* Induction docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 28, n. 36, p. 5294-5300, 2010. Disponível em: <https://ascopubs.org/journal/jco>. Acesso em: 09 abr. 2025.

DE LIMA MARTINS, J. *et al.* Risk factors for oral mucositis in patients with solid tumors under treatment with cetuximab: a retrospective cross-sectional study. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 29, p. e248-e254, 2023. Disponível em: <https://www.medicinaoral.com>. Acesso em: 22 abr. 2025.

FERRARI, R. *et al.* Impact of prophylactic laser therapy on mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy in Brazil. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, 2024. Disponível em: <https://ascopubs.org/journal/jco>. Acesso em: 12 maio 2025.

GEBRE-MEDHIN, M. *et al.* ARTSCAN III: a randomized phase III study comparing chemoradiotherapy with cisplatin versus cetuximab in patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 39, p. 38-47, 2020. Disponível em: <https://ascopubs.org/journal/jco>. Acesso em: 28 maio 2025.

GILLISON, M. *et al.* Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. **The Lancet**, London, v. 393, p. 40-50, 2019. Disponível em: <https://www.thelancet.com>. Acesso em: 10 jun. 2025.

HU, Q. *et al.* Systematic evaluation and meta-analysis of the prognosis of HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma using cetuximab combined with radiotherapy instead of cisplatin combined with radiotherapy. **PeerJ**, Corte Madera, v. 12, 2024. Disponível em: <https://peerj.com>. Acesso em: 26 jun. 2025.

HUTCHINSON, L. Drug therapy: cetuximab or cisplatin in HNSCC? **Nature Reviews Clinical Oncology**, London, v. 13, p. 66, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/nrclinonc>. Acesso em: 14 jul. 2025.

KADARULLAH, O. *et al.* Animal model of cisplatin-induced oral mucositis: dose optimization. **Acta Medica Academica**, Sarajevo, v. 52, p. 188-194, 2023. Disponível em: <https://ama.ba>. Acesso em: 30 jul. 2025.

LONDON, M.; GALLO, E. Epidermal growth factor receptor (EGFR) involvement in epithelial-derived cancers and its current antibody-based immunotherapies. **Cell Biology International**, Hoboken, v. 44, n. 6, p. 1267-1282, 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com>. Acesso em: 16 ago. 2025.

MELL, L. *et al.* Radiotherapy with cetuximab or durvalumab for locoregionally advanced head and neck cancer in patients with a contraindication to cisplatin. **The Lancet Oncology**,

London, v. 25, p. 1576-1588, 2024. Disponível em: <https://www.thelancet.com>. Acesso em: 02 set. 2025.

MORALES-BARRERA, R. *et al.* Cisplatin and gemcitabine administered every two weeks in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 48, n. 12, p. 1816-1821, 2012. Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/european-journal-of-cancer>. Acesso em: 18 set. 2025.

NAKATOMI, C. *et al.* Cisplatin induces TRPA1-mediated mechanical allodynia in the oral mucosa. **Archives of Oral Biology**, Oxford, v. 133, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/archives-of-oral-biology>. Acesso em: 05 out. 2025.

NISHII, M. *et al.* Factors associated with severe oral mucositis and candidiasis in patients undergoing radiotherapy for oral and oropharyngeal carcinomas. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 28, p. 1069-1075, 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/journal/520>. Acesso em: 21 out. 2025.

OTSURU, M. *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the oral cavity. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 20, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/ijerph>. Acesso em: 04 nov. 2025.

PULITO, C. *et al.* Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, London, v. 39, 2020. Disponível em: <https://jeccr.biomedcentral.com>. Acesso em: 12 nov. 2025.

RADZHAPOVA, M. *et al.* Chemoradiotherapy for oral cancer using hyperfractionated radiation schedule. **Siberian Journal of Oncology**, Tomsk, v. 20, p. 29-36, 2021. Disponível em: <https://oncology.tnime.ru>. Acesso em: 20 nov. 2025.

ROOPENIAN, D. C.; AKILESH, S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 7, n. 9, p. 715-725, 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/nri>. Acesso em: 25 nov. 2025.

ROUTILA, J. *et al.* Cisplatin overcomes radiotherapy resistance in OCT4-expressing head and neck squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, Oxford, v. 127, 2022. Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/oral-oncology>. Acesso em: 30 nov. 2025.

SWAIN, M. *et al.* Concurrent cetuximab-based bioradiotherapy versus cisplatin-based chemoradiotherapy in HPV-associated oropharyngeal carcinoma: systematic review and meta-analysis. **Clinical Oncology**, London, 2022. Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/clinical-oncology>. Acesso em: 14 jul. 2025.

TABERNA, M. *et al.* Cetuximab-containing combinations in locally advanced and recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 9, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology>. Acesso em: 02 set. 2025.

TANG, M. *et al.* Evaluation of adding induction chemotherapy to concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis.

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, Berlin, v. 278, p. 1545-1558, 2020.
Disponível em: <https://link.springer.com/journal/405>. Acesso em: 18 set. 2025.

VATCA, M. *et al.* Impact of HPV status and smoking on mucositis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Oral Oncology**, Oxford, v. 50, n. 9, p. 869-876, 2014. Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/oral-oncology>. Acesso em: 05 out. 2025.

WALSH, L. *et al.* Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. **Radiotherapy and Oncology**, Amsterdam, v. 98, n. 1, p. 38-41, 2011. Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/radiotherapy-and-oncology>. Acesso em: 21 out. 2025.

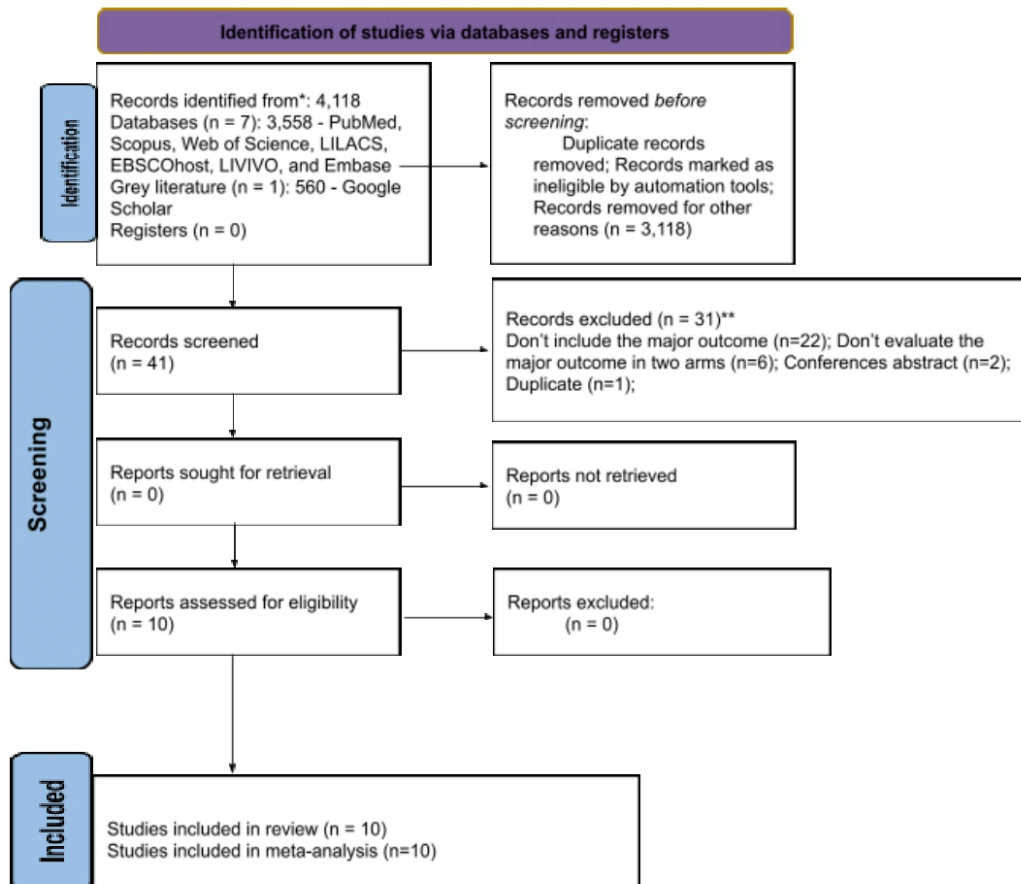
XU, T. *et al.* Weekly cetuximab concurrent with IMRT aggravated radiation-induced oral mucositis in locally advanced nasopharyngeal carcinoma. **Oral Oncology**, Oxford, v. 51, n. 9, p. 875-879, 2015. Disponível em: <https://www.journals.elsevier.com/oral-oncology>. Acesso em: 04 nov. 2025.

YU, Y. *et al.* Phase II trial of Xevinapant in combination with post-operative cisplatin and radiotherapy for high-risk head and neck cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, Philadelphia, 2024. Disponível em: <https://www.redjournal.org>. Acesso em: 12 nov. 2025.

FIGURAS

Figura 1: Flow Chart

Figure 1: PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only

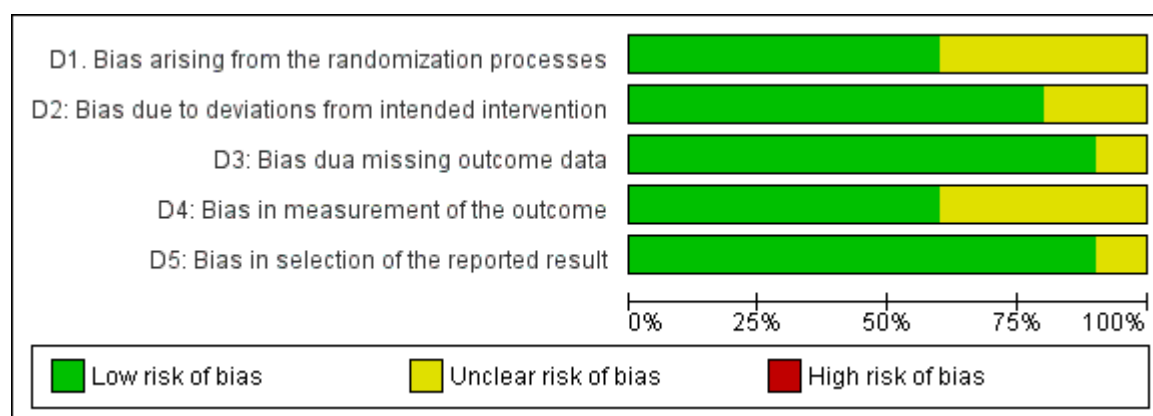


*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/register).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

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

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figura 2: RoB Resume**Figura 3: RoB**

	D1: Bias arising from the randomization processes	D2: Bias due to deviations from intended intervention	D3: Bias due to missing outcome data	D4: Bias in measurement of the outcome	D5: Bias in selection of the reported result
El-Sherify et al.	+	+	+	?	+
Gebre-Medhin et al.	+	+	+	+	+
Janoray et al.	?	+	?	+	+
Lefebvre et al.	?	?	+	?	+
Maddalo et al.	+	+	+	?	+
Magrini et al.	+	+	+	+	+
Mehana et al.	+	?	+	?	?
Merlano et al.	?	+	+	+	+
Rischin et al.	+	+	+	+	+
Tao et al.	?	+	+	+	+

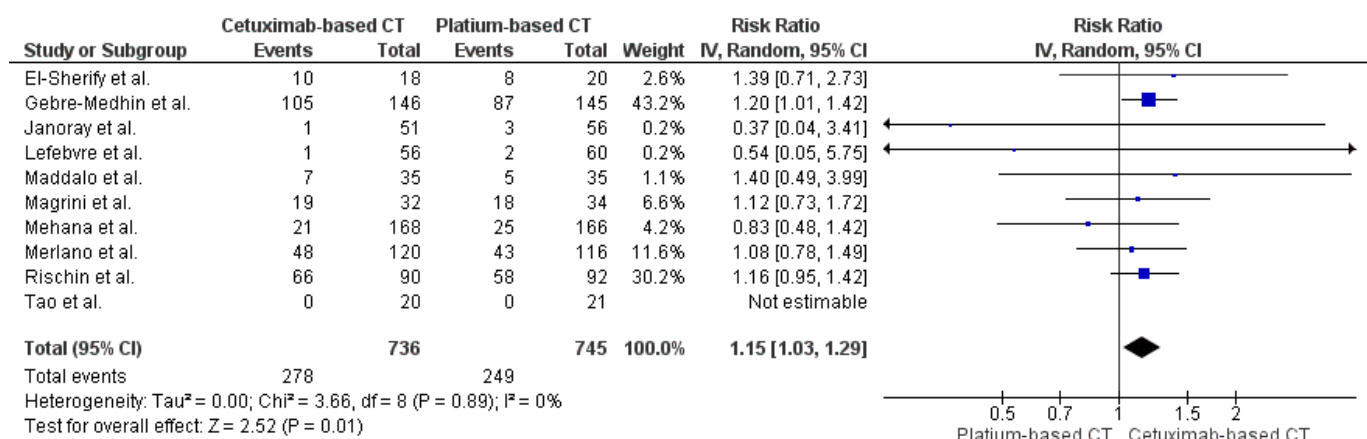
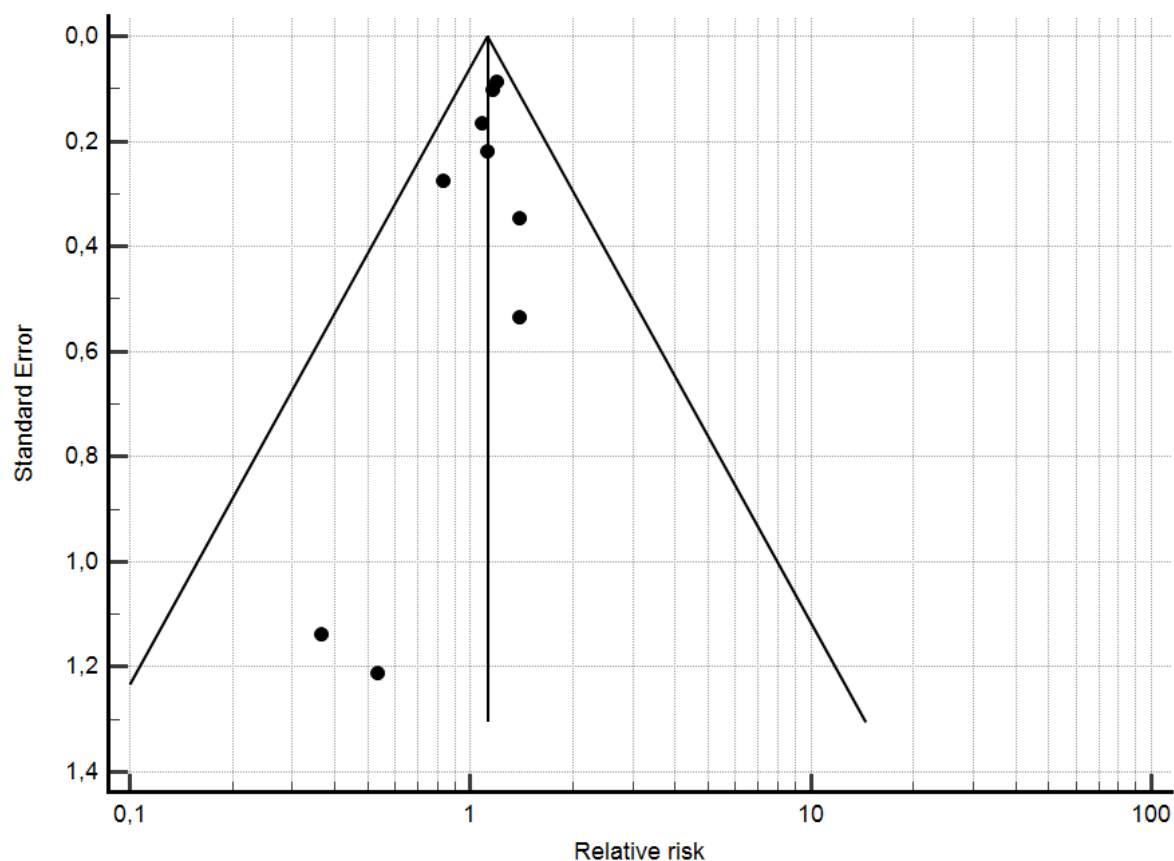
Figura 4: Forest plot OM**Figura 5: Funnel plot OM**

Tabela 1: ECR - caracterização clínica

Author	Country	Blinding	Cetuximab localization	Cisplatin localization	Cetuximab Sex (M/F)	Cisplatin Sex (M/F)	Platinum dose used	RT	Cetuximab Staging	Cisplatin Staging
Al-Sherity et al. 2019	Kuwait	No	5 oropharynx, 2 hypopharynx, 4 oral cavity, 6 larynx, 1 undetermined	6 oropharynx, 3 hypopharynx, 4 oral cavity, 8 larynx, 1 sinus cavity	15 M / 3 F	20 M / 2 F	Cisplatin: 100 mg/m ² 3x/week or 40 mg/m ² weekly during radiation.	Yes, a total dose of 69.6 Gy / 58 fractions / 5.8 weeks was administered to the primary site and high-risk lymphatic drainage using 1.2 Gy fractions twice a day, with a 6-hour interval. An additional boost of 6 Gy / 5 fractions was given for gross residual disease.	II: 1 / III: 5 / IV: 11	II: 0 / III: 8 / IV: 14
Gebre-Medhin et al. 2020	Sweden	No	125 oropharynx, 7 hypopharynx, 8 oral cavity, 6 larynx	123 oropharynx, 9 hypopharynx, 7 oral cavity, 6 larynx	117 M / 29 F	116 M / 29 F	Cisplatin: 40 mg/m ² , max 70 mg.	Yes, the prescribed RT doses were 68.0 Gy for the primary tumor and lymph node metastases and 54.4 Gy for elective neck volumes, administered as daily fractions of 2.0 Gy and 1.6 Gy, respectively, 5 days per week.	T1:22 / T2:55/ T3:31/ T4: 38 N0: 17/N1:10/N2a:7/ N2b: 79/ N2c: 27/ N3: 6	T1:21 / T2:55/ T3:25/ T4: 44 N0: 9/N1:10/N2a:12/ N2b: 81/ N2c: 29/ N3: 4
Janoray et al. 2020	France	No	Larynx and Hypopharynx	Larynx and Hypopharynx	56	60	Cisplatin: 75 mg/m ²	Yes, all patients received radiotherapy (70 Gy in 35 fractions, one fraction/day, 5 days/week).	NI	NI
Lefebvre et al. 2013	USA	No	20 larynx, 36 hypopharynx	27 larynx, 33 hypopharynx	55 M / 1 F	52 M / 8 F	Cisplatin: 75 mg/m ²	Yes, all randomly assigned patients received conventional external beam RT (one fraction of 2 Gy per day, 5 days per week, for a total of 70 Gy).	II: 4 / III: 30 / IV: 22	II: 9 / III: 35/ IV: 16

Author	Country	Blinding	Cetuximab localization	Cisplatin localization	Cetuximab Sex (M/F)	Cisplatin Sex (M/F)	Platinum dose used	RT	Cetuximab Staging	Cisplatin Staging
Maddalo et al. 2020	Italy	No	17 oropharynx, 6 hypopharynx, 5 oral cavity, 7 supraglottis	16 oropharynx, 8 hypopharynx, 5 oral cavity, 6 supraglottis	26 M / 9 F	24 M / 11 F	Cisplatin: 40 mg/m ²	Yes, the prescribed dose was 70 Gy (2 Gy per fraction) to the tumor and involved lymph nodes; a dose of 50 Gy was prescribed for the remaining uninvolved neck levels.	T1-T2: 6 / T3: 14 / T4a-T4b: 9 N0-N1: 15 / N2a-N2b: 12/ N2c-N3 8	T1-T2: 11 / T3: 9/ T4a-T4b: 15 N0-N1: 10 /N2a-N2b: 19/ N2c-N3 6
Magrini et al. 2015	Italy	No	17 oropharynx, 6 hypopharynx, 5 oral cavity, 7 supraglottis	16 oropharynx, 8 hypopharynx, 5 oral cavity, 6 supraglottis	26 M/ 9 F	24 M/ 11 F	Cisplatin: 40 mg/m ²	Yes, total of 70 Gy.	T1-T2: 6 / T3: 14 / T4a-T4b: 15 N0-N1: 15 / N2a-N2b: 12/ N2c-N3 8	T1-T2: 11 / T3: 9/ T4a-T4b: 15 N0-N1: 10 /N2a-N2b: 19/ N2c-N3 6
Mehana et al. 2019	UK	No	Oropharynx	Oropharynx	134 M / 34 F	132 M / 34 F	Cisplatin: 100 mg/m ²	Yes, 70 Gy in 35 fractions.	T1-T2: 107 / T3-T4: 61 / T4: 24 N0-N1: 41 / N2-N3: 127 / N3: 1	T1-T2: 109 / T3-T4: 57 / T4: 32 N0-N1: 40 / N2-N3: 126 / N3: 1
Merlano et al. 2020	Italy	No	64 oropharynx, 35 hypopharynx, 9 oral cavity, 12 larynx	59 oropharynx, 34 hypopharynx, 5 oral cavity, 18 larynx	99 M / 21 F	93 M / 23 F	Cisplatin: 75 mg/m ²	Yes, 70 Gy, 2 Gy per day, 5 days per week.	II: 1 / III: 13 / IV: 106	II: 0 / III: 10 / IV: 106
Rischinet al. 2021	Australia	No	29 Base of tongue, 0 Posterior pharynx, 1 Right tonsil/right lateral	35 Base of tongue, 1 Posterior pharynx, 0 Right	80 M / 10 F	83 M / 9 F	Cisplatin: 40 mg/m ²	Yes, 70 Gy in 35 fractions over 7 weeks.	III: 8 / IV: 82	III: 6 / IV: 86

Author	Country	Blinding	Cetuximab localization	Cisplatin localization	Cetuximab Sex (M/F)	Cisplatin Sex (M/F)	Platinum dose used	RT	Cetuximab Staging	Cisplatin Staging
			pharyngeal wall/right vallecula, 57 Tonsil, 3 Tonsil and Base of tongue	tonsil/right lateral pharyngeal wall/right vallecula, 55 Tonsil, 1 Tonsil and Base of tongue						
Tao et al. 2020	France	No	15 oropharynx, 3 hypopharynx, 1 oral cavity, 1 larynx	16 oropharynx, 3 hypopharynx, 1 oral cavity, 1 larynx	51 M / 10 F	20 M / 1 F	Cisplatin: 100 mg/m ²	Yes, Daily (2.12 Gy/fraction), 5 days/week for 69.96 Gy over 6.5 weeks (33 fractions). The low-risk CTV received 52.8 Gy in 33 fractions.	Arm B/C/D III: 3/2/7 IVa: 13/17/1 IVb: 5/1/5	Arm A III: 2 IVa: 15 IVb: 4

Table 2: Summary of findings (GRADE criteria).**Table 2: Summary of findings (GRADE criteria).**

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirect evidence	Inaccuracy	Other Considerations	Cetuximab	Platium	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Incidence of Oral Mucositis											
10	Randomized clinical trial	Not serious	Not serious	Not serious	Serious	None	736/1481 (49.7%)	745/1481 (50.3%)	Not estimable	–	⊕⊕⊕○ Moderate

CI: Confidence interval

GRADE Working Group grades of evidence: High certainty we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect.

MATERIAL SUPPLEMENTAR

Supplementary material 1: PRISMA checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 1,2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 2,3
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 4 "Inclusion and Exclusion Criteria"
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 4 "Information Sources"
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Page 4 "Search Strategy" and Supplementary file 2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 5 "Selection of Studies" and "Data collection process"
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 5 "Selection of Studies" and "Data collection process"
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 5 "Variables"

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 5 “Variables”
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 5 “Bias risk assessment and study quality”
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Page 5,6 “Meta – Analysis”
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Page 5,6 “Bias risk assessment and study quality and Meta – Analysis”
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Page 5 “Meta – Analysis”
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Page 4 “Selection of studies”
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Page 5 “Meta – Analysis”
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 5 “Meta – Analysis”
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Page 5,6 “Quality of scientific evidence”
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Page 5,6 “Quality of scientific evidence”
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Page 5,6 “Quality of scientific evidence”
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 6 and Figure 1

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 6 and Figure 1
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 6,7 and Table 1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 7 and Figure 2,3
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Page 7 and Figure 2,3
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 7-8
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Page 7-11
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Page 7-8
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Page 7-8
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Page 7-8
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Page 8 and Table 2
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 8-10
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 8-10
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 8-10
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 8-10
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Page 3 (CRD420251036411)
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Page 3 (CRD420251036411)
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Page 3

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
			"Materials and Methods"
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 10 "Financial support"
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 11 "Conflict of interests"
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Pages 6-8 "Results section"

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

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Supplementary material 2: Search strategies used for each database

Electronic Database	Search strategy used	Items found
Keyword	Head and Neck Neoplasms; Cetuximab; Carboplatin; Cisplatin [Mesh]	
s	"Head and Neck Neoplasms"[Mesh] = "Neoplasms, Head and Neck" OR "Head, Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Neoplasm" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR "UADT Neoplasm" OR "Neoplasm, UADT" OR "Neoplasms, UADT" OR "UADT Neoplasms" OR "Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasm" OR "Head Neoplasms" OR "Neoplasms, Head" OR "Head Neoplasm" OR "Neoplasm, Head" OR "Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Neck" OR "Neck Neoplasm" OR "Neoplasm, Neck" OR "Cancer of Head" OR "Head Cancers" OR "Head Cancer" OR "Cancer, Head" OR "Cancers, Head" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of Neck" OR "Neck Cancers" OR "Neck Cancer" OR "Cancer, Neck" OR "Cancers, Neck" OR "Cancer of the Neck" "Cetuximab"[Mesh] = Erbitux OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR C225 "Carboplatin"[Mesh] = carboplatin OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II" OR cbdca OR paraplating OR paraplating OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR ercar OR jm-8 OR "JM 8" OR jm8 OR nealorin OR nsc-241240 OR nsc 241240 OR nsc241240 OR blastocarb OR	

"Cisplatin" [Mesh] = cisplatin OR "cis-diamminedichloroplatinum (ii)" OR "Platinum Diamminodichloride" OR "Diamminodichloride, Platinum" OR cis-platinum OR "cis Platinum" OR dichlorodiammineplatinum OR cis-diamminedichloroplatinum OR "cis Diamminedichloroplatinum" OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)" OR nsc-119875 OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam

PubMed (((((((((((((((((((((((((((((((("Head and Neck Neoplasms"[Mesh]) OR "Neoplasms, Head and Neck") OR "Head, Neck Neoplasms") OR "Head and Neck Neoplasm") OR "Cancer of Head and Neck") OR "Head and Neck Cancer") OR "Cancer of the Head and Neck") OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms") OR "UADT Neoplasm") OR "Neoplasm, UADT") OR "Neoplasms, UADT") OR "UADT Neoplasms") OR "Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract") OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasm") OR "Head Neoplasms") OR "Neoplasms, Head") OR "Head Neoplasm") OR "Neoplasm, Head") OR "Neck Neoplasms") OR "Neoplasms, Neck") OR "Neck Neoplasm") OR "Neoplasm, Neck") OR "Cancer of Head") OR "Head Cancers") OR "Head Cancer") OR "Cancer, Head") OR "Cancers, Head") OR "Cancer of the Head") OR "Cancer of Neck") OR "Neck Cancers") OR "Neck Cancer") OR "Cancer, Neck") OR "Cancers, Neck") OR "Cancer of the Neck") AND (((("Cetuximab"[Mesh]) OR Erbitux) OR "IMC C225") OR "IMC-C225") OR "MAb C225") OR C225) AND (((((((((((((((((((((((("Carboplatin"[Mesh]) OR cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II") OR CBDCA) OR Paraplatin) OR Paraplatine) OR Platinwas) OR Ribocarbo) OR Carboplat) OR Neocarbo) OR Carbosin) OR Carbotec) OR Ercar) OR JM-8) OR "JM 8") OR JM8) OR Nealorin) OR NSC-241240) OR NSC 241240) OR NSC241240) OR Blastocarb) OR (((((((((((((((((((("Cisplatin"[Mesh]) OR cis-Diamminedichloroplatinum(II) ") OR "Platinum Diamminodichloride") OR "Diamminodichloride, Platinum") OR cis-Platinum) OR "cis Platinum") OR Dichlorodiammineplatinum) OR "cis-Diamminedichloroplatinum") OR "cis Diamminedichloroplatinum")

OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II) ") OR NSC-119875) OR Platino) OR Platinol) OR Biocisplatinum) OR Platidiam)

Scopus (TITLE-ABS-KEY ("Head and Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Head and Neck" OR "Head, Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Neoplasm" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR "UADT Neoplasm" OR "Neoplasm, UADT" OR "Neoplasms, UADT" OR "UADT Neoplasms" OR "Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasm" OR "Head Neoplasms" OR "Neoplasms, Head" OR "Head Neoplasm" OR "Neoplasm, Head" OR "Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Neck" OR "Neck Neoplasm" OR "Neoplasm, Neck" OR "Cancer of Head" OR "Head Cancers" OR "Head Cancer" OR "Cancer, Head" OR "Cancers, Head" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of Neck" OR "Neck Cancers" OR "Neck Cancer" OR "Cancer, Neck" OR "Cancers, Neck" OR "Cancer of the Neck") AND TITLE-ABS-KEY (Cetuximab OR Erbitux OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR C225) AND TITLE-ABS-KEY (carboplatin OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II" OR cbdca OR paraplatin OR paraplaine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR ercar OR jm-8 OR "JM 8" OR jm8 OR nealorin OR nsc-241240 OR nsc 241240 OR nsc241240 OR blastocarb OR cisplatin OR "cis-diamminedichloroplatinum (ii)" OR "Platinum Diamminodichloride" OR "Diamminodichloride, Platinum" OR cis-platinum OR "cis Platinum" OR dichlorodiammineplatinum OR cis-diamminedichloroplatinum OR "cis Diamminedichloroplatinum" OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)" OR nsc-119875 OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam)

1,256

Web of Science TOPIC: ("Head and Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Head and Neck" OR "Head, Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Neoplasm" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR "UADT Neoplasm" OR "Neoplasm, UADT" OR "Neoplasms, UADT" OR "UADT Neoplasms" OR "Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasm" OR "Head Neoplasms" OR "Neoplasms, Head" OR "Head Neoplasm" OR "Neoplasm, Head" OR "Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Neck" OR "Neck Neoplasm" OR "Neoplasm, Neck" OR "Cancer of Head" OR "Head Cancers" OR "Head Cancer" OR "Cancer, Head" OR "Cancers, Head" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of Neck" OR "Neck Cancers" OR "Neck Cancer" OR "Cancer, Neck" OR "Cancers, Neck" OR "Cancer of the Neck") AND TOPIC: (Cetuximab OR Erbitux OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR C225) AND TOPIC: (carboplatin OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II" OR cbdca OR paraplatin OR paraplattine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR ercar OR jm-8 OR "JM 8" OR jm8 OR nealorin OR nsc-241240 OR nsc 241240 OR nsc241240 OR blastocarb OR cisplatin OR "cis-diamminedichloroplatinum (ii)" OR "Platinum Diamminodichloride" OR "Diamminodichloride, Platinum" OR cis-platinum OR "cis Platinum" OR dichlorodiammineplatinum OR cis-diamminedichloroplatinum OR "cis Diamminedichloroplatinum" OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)" OR nsc-119875 OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam)

LILACS (tw: ("Head and Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Head and Neck" OR "Head, Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Neoplasm" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR "UADT Neoplasm" OR "Neoplasm, UADT" OR "Neoplasms, UADT" OR "UADT Neoplasms" OR "Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasm" OR "Head Neoplasms" OR "Neoplasms, Head" OR "Head Neoplasm" OR "Neoplasm, Head" OR "Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Neck" OR "Neck Neoplasm" OR "Neoplasm, Neck" OR "Cancer of Head" OR "Head Cancers" OR "Head Cancer" OR "Cancer, Head" OR "Cancers, Head" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of Neck" OR "Neck Cancers" OR "Neck Cancer" OR "Cancer, Neck" OR "Cancers, Neck" OR "Cancer of the Neck") AND (tw:(Cetuximab OR Erbitux OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "Mab C225" OR C225) AND (tw:(carboplatin OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II" OR cbdca OR paraplatin OR paraplattine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR ercar OR jm-8 OR "JM 8" OR jm8 OR nealorin OR nsc-241240 OR nsc 241240 OR nsc241240 OR blastocarb OR cisplatin OR "cis-diamminedichloroplatinum (ii)" OR "Platinum Diamminodichloride" OR "Diamminodichloride, Platinum" OR cis-platinum OR "cis Platinum" OR dichlorodiammineplatinum OR cis-diamminedichloroplatinum OR "cis Diamminedichloroplatinum" OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)" OR nsc-119875 OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam))

636

EBSCOhost DOSS ("Head and Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Head and Neck" OR "Head, Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Neoplasm" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR "UADT Neoplasm" OR "Neoplasm, UADT" OR "Neoplasms, UADT" OR "UADT Neoplasms" OR "Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasm" OR "Head Neoplasms" OR "Neoplasms, Head" OR "Head Neoplasm" OR "Neoplasm, Head" OR "Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Neck" OR "Neck Neoplasm" OR "Neoplasm, Neck" OR "Cancer of Head" OR "Head Cancers" OR "Head Cancer" OR "Cancer, Head" OR "Cancers, Head" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of Neck" OR "Neck Cancers" OR "Neck Cancer" OR "Cancer, Neck" OR "Cancers, Neck" OR "Cancer of the Neck") AND (Cetuximab OR Erbitux OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR C225) AND (carboplatin OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II" OR cbdca OR paraplatin OR paraplatine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR ercar OR jm-8 OR "JM 8" OR jm8 OR nealorin OR nsc-241240 OR nsc 241240 OR nsc241240 OR blastocarb OR cisplatin OR "cis-diamminedichloroplatinum (ii)" OR "Platinum Diamminodichloride" OR "Diamminodichloride, Platinum" OR cis-platinum OR "cis Platinum" OR dichlorodiammineplatinum OR cis-diamminedichloroplatinum OR "cis Diamminedichloroplatinum" OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)" OR nsc-119875 OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam)

LIVIVO	("Head and Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Head and Neck" OR "Head, Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Neoplasm" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR "UADT Neoplasm" OR "Neoplasm, UADT" OR "Neoplasms, UADT" OR "UADT Neoplasms" OR "Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasm" OR "Head Neoplasms" OR "Neoplasms, Head" OR "Head Neoplasm" OR "Neoplasm, Head" OR "Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Neck" OR "Neck Neoplasm" OR "Neoplasm, Neck" OR "Cancer of Head" OR "Head Cancers" OR "Head Cancer" OR "Cancer, Head" OR "Cancers, Head" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of Neck" OR "Neck Cancers" OR "Neck Cancer" OR "Cancer, Neck" OR "Cancers, Neck" OR "Cancer of the Neck") AND (Cetuximab OR Erbitux OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR C225) AND (carboplatin OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II" OR cbdca OR paraplalin OR paraplaline OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR ercar OR jm-8 OR "JM 8" OR jm8 OR nealorin OR nsc-241240 OR nsc 241240 OR nsc241240 OR blastocarb OR cisplatin OR "cis-diamminedichloroplatinum (ii)" OR "Platinum Diamminodichloride" OR "Diamminodichloride, Platinum" OR cis-platinum OR "cis Platinum" OR dichlorodiammineplatinum OR cis-diamminedichloroplatinum OR "cis Diamminedichloroplatinum" OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)" OR nsc-119875 OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam	77
Embase	("Head and Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Head and Neck" OR "Head, Neck Neoplasms" OR "Head and Neck Neoplasm" OR "Cancer of Head and Neck" OR "Head and Neck Cancer" OR "Cancer of the Head and Neck" OR "Upper Aerodigestive Tract Neoplasms" OR "UADT Neoplasm" OR "Neoplasm, UADT" OR "Neoplasms, UADT" OR "UADT Neoplasms" OR "Neoplasms, Upper Aerodigestive Tract" OR "Upper	133

Aerodigestive Tract Neoplasm" OR "Head Neoplasms" OR "Neoplasms, Head" OR "Head Neoplasm" OR "Neoplasm, Head" OR "Neck Neoplasms" OR "Neoplasms, Neck" OR "Neck Neoplasm" OR "Neoplasm, Neck" OR "Cancer of Head" OR "Head Cancers" OR "Head Cancer" OR "Cancer, Head" OR "Cancers, Head" OR "Cancer of the Head" OR "Cancer of Neck" OR "Neck Cancers" OR "Neck Cancer" OR "Cancer, Neck" OR "Cancers, Neck" OR "Cancer of the Neck") AND (Cetuximab OR Erbitux OR "IMC C225" OR "IMC-C225" OR "MAb C225" OR C225) AND (carboplatin OR "cis-Diammine(cyclobutanedicarboxylato)platinum II" OR cbdca OR paraplatin OR paraplatine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR ercar OR jm-8 OR "JM 8" OR jm8 OR nealorin OR nsc-241240 OR nsc 241240 OR nsc241240 OR blastocarb OR cisplatin OR "cis-diamminedichloroplatinum (ii)" OR "Platinum Diamminodichloride" OR "Diamminodichloride, Platinum" OR cis-platinum OR "cis Platinum" OR dichlorodiammineplatinum OR cis-diamminedichloroplatinum OR "cis Diamminedichloroplatinum" OR "cis-Dichlorodiammineplatinum(II)" OR nsc-119875 OR platino OR platinol OR biocisplatinum OR platidiam

*Grey
literature*

Google ("Head and Neck Neoplasms") AND (Cetuximab) AND (Carboplatin OR Cisplatin)
Scholar

560

4 DISCUSSÃO GERAL

A presente dissertação abordou dois contextos clínicos distintos, porém interligados por mecanismos fisiopatológicos comuns: a inflamação associada ao clareamento dental e a mucosite oral induzida por terapias oncológicas em câncer de cabeça e pescoço. Embora inseridas em cenários terapêuticos diferentes, ambas as condições compartilham uma base inflamatória, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e potencial influência na adesão e continuidade dos tratamentos.

No clareamento dental, a dor está associada à difusão de agentes oxidantes até o complexo dentino-pulpar, com estresse oxidativo e ativação de mediadores inflamatórios, como citocinas e COX-2. Contudo, a revisão sistemática indica que analgésicos e anti-inflamatórios apresentam benefício limitado ou inexistente no controle da dor pós-clareamento, podendo inclusive comprometer sua efetividade, possivelmente devido à participação da inflamação pulpar nos mecanismos de produção de espécies reativas de oxigênio. Apenas ibuprofeno e paracetamol associado à codeína mostraram algum benefício clínico, destacando a necessidade de novos estudos e estratégias terapêuticas mais específicas.

No contexto do tratamento do câncer de cabeça e pescoço, a mucosite oral destaca-se como uma das toxicidades mais dolorosas e limitantes da radioterapia e da quimioterapia, caracterizada por inflamação sustentada, ulceração da mucosa e dor intensa (Paijas et al., 2025; Iovoli et al., 2023). A revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados evidenciou que o uso de cetuximabe está associado a maior risco de mucosite oral quando comparado à cisplatina, destacando diferenças relevantes no perfil de toxicidade dos esquemas terapêuticos. A fisiopatologia da mucosite envolve ativação de vias inflamatórias mediadas por NF- κ B, aumento da expressão de TNF- α , IL-1 β , IL-6, COX-2 e iNOS, além de amplificação do dano tecidual por ciclos de retroalimentação inflamatória, o que explica a intensidade da dor e o impacto clínico observado (Paijas et al., 2025; Liu et al., 2021; Picciolo et al., 2021).

Apesar das diferenças na intensidade e na extensão do dano tecidual entre os dois cenários, observa-se uma convergência nos mecanismos inflamatórios subjacentes, especialmente no papel das citocinas pró-inflamatórias, das prostaglandinas e do óxido nítrico na sensibilização nociceptiva. Essa similaridade reforça a relevância de abordagens terapêuticas direcionadas à modulação da inflamação como estratégia central para o manejo

da dor, tanto em procedimentos odontológicos eletivos quanto em terapias oncológicas complexas.

5 CONCLUSÃO GERAL

Apesar de ocorrerem em contextos distintos, o clareamento dental e a mucosite oral compartilham mecanismos inflamatórios associados à dor e a efeitos adversos orais, com impacto na qualidade de vida. No clareamento dental, os analgésicos não demonstraram eficácia no controle da sensibilidade, enquanto, no contexto oncológico, o cetuximabe esteve associado a maior risco de mucosite oral em comparação à cisplatina. Esses achados reforçam a importância da prática clínica baseada em evidências para orientar decisões terapêuticas e reduzir complicações.

REFERÊNCIAS

- AL-QADAMI, G. *et al.* Oral-gut microbiome axis in the pathogenesis of cancer treatment-induced oral mucositis. **Frontiers in Oral Health**, Lausanne, v. 3, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/froh.2022.881949>. Acesso em: 15 jan. 2025.
- ANDERSON, C.; SAUNDERS, D. Oral mucositis in head and neck cancer patients. **Seminars in Radiation Oncology**, Philadelphia, v. 35, n. 2, p. 271–277, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053429625000117>. Acesso em: 02 fev. 2025.
- BATISTA, L. *et al.* Can different agents reduce the damage caused by bleaching gel to pulp tissue? A systematic review of basic research. **Restorative Dentistry & Endodontics**, Seoul, v. 48, 2023. Disponível em: <https://rde.ac/journal/view.php?doi=10.5395/rde.2023.48.e39>. Acesso em: 18 fev. 2025.
- BOWEN, J.; CROSS, C. The role of the innate immune response in oral mucositis pathogenesis. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/22/16314>. Acesso em: 07 mar. 2025.
- CHANTADUL, V. *et al.* Transient receptor potential channels in dental inflammation and pain perception: a comprehensive review. **Heliyon**, Amsterdam, v. 11, 2025. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844025001234>. Acesso em: 21 mar. 2025.
- CHEN, C. *et al.* H₂O₂ gel bleaching induces cytotoxicity and pain conduction in dental pulp stem cells via intracellular reactive oxygen species on enamel/dentin disc. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 16, 2021. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0257221>. Acesso em: 09 abr. 2025.
- CYR, A. *et al.* Nitric oxide and endothelial dysfunction. **Critical Care Clinics**, Philadelphia, v. 36, n. 2, p. 307–321, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749070420300123>. Acesso em: 25 abr. 2025.
- DA SILVA, L. *et al.* Influence of pain-relieving therapies on inflammation and the expression of proinflammatory neuropeptides after dental bleaching treatment. **Restorative Dentistry & Endodontics**, Seoul, v. 45, 2020. Disponível em: <https://rde.ac/journal/view.php?doi=10.5395/rde.2020.45.e20>. Acesso em: 12 maio 2025.
- DE ARAÚJO, I. *et al.* The combined use of systemic analgesic/anti-inflammatory drugs and a bioactive topical desensitizer for reduced in-office bleaching sensitivity without jeopardizing hydrogen peroxide efficacy: a randomized, triple-blinded, split-mouth clinical trial. **Clinical Oral Investigations**, Berlin, v. 25, p. 6623–6632, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-021-03948-y>. Acesso em: 28 maio 2025.

DE BARROS SILVA, P. G. *et al.* Photobiomodulation reduces pain-related symptoms without interfering in the efficacy of in-office tooth bleaching: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. **Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery**, New Rochelle, v. 40, n. 3, p. 163–177, 2022. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/photob.2021.0105>. Acesso em: 10 jun. 2025.

DONATO, M. *et al.* Influence of dental bleaching on the pulp tissue: a systematic review of in vivo studies. **International Endodontic Journal**, Oxford, 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iej.14061>. Acesso em: 26 jun. 2025.

IOVOLI, A. J. *et al.* Severe oral mucositis after intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. **JAMA Network Open**, Chicago, v. 6, n. 10, e2337265, 2023. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2809455>. Acesso em: 14 jul. 2025.

JIANG, W. *et al.* PGE₂ activates EP4 in subchondral bone osteoclasts to regulate osteoarthritis. **Bone Research**, Beijing, v. 10, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41413-022-00201-4>. Acesso em: 30 jul. 2025.

KAYE, A. *et al.* Tumor necrosis factor and interleukin modulators for pathologic pain states: a narrative review. **Pain and Therapy**, Cham, v. 13, p. 481–493, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40122-024-00603-8>. Acesso em: 16 ago. 2025.

LEMBACHER, S.; HOFER, V.; BEKES, K. The impact of dental pain on the oral health-related quality of life (OHRQoL) of preschool children in Austria. **Journal of Clinical Medicine**, Basel, v. 12, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/18/5906>. Acesso em: 02 set. 2025.

LIU, S. *et al.* Status of treatment and prophylaxis for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 11, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.642575>. Acesso em: 18 set. 2025.

MICHALAK, K.; MICHALAK, A. Understanding chronic inflammation: couplings between cytokines, ROS, NO, Ca²⁺, HIF-1 α , Nrf2 and autophagy. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 16, 2025. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2025.1558263>. Acesso em: 05 out. 2025.

MOAYEDI, Y. *et al.* Localization of TRP channels in healthy oral mucosa from human donors. **eNeuro**, Washington, v. 9, 2021. Disponível em: <https://www.eneuro.org/content/9/1/ENEURO.0328-21.2022>. Acesso em: 21 out. 2025.

PAIJAS, K. M. *et al.* Evaluation of oral mucositis severity and management in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a prospective study. **Bioinformation**, Chennai, v. 21, n. 7, p. 2104, 2025. Disponível em: <https://www.bioinformation.net/article.php?artid=12021>. Acesso em: 04 nov. 2025.

PICCIOLO, G. *et al.* Reduction of oxidative stress blunts the NLRP3 inflammatory cascade in LPS-stimulated human gingival fibroblasts and oral mucosal epithelial cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Paris, v. 146, 2021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221012525>. Acesso em: 12 nov. 2025.

PULITO, C. *et al.* Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, London, v. 39, 2020. Disponível em: <https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-020-01715-7>. Acesso em: 25 nov. 2025.

SOARES, D. *et al.* Pro-inflammatory mediators expression by pulp cells following tooth whitening on restored enamel surface. **Brazilian Dental Journal**, Ribeirão Preto, v. 33, p. 83–90, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bdj/a/XXXXX>. Acesso em: 25 nov. 2025.

VANDERWALL, A.; MILLIGAN, E. Cytokines in pain: harnessing endogenous anti-inflammatory signaling for improved pain management. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 10, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.03009>. Acesso em: 29 nov. 2025.

VILLA, J. *et al.* Addressing pain in oral mucositis: narrative review of current practices and emerging treatments. **Journal of Pain Research**, Auckland, v. 18, p. 3723–3741, 2025. Disponível em: <https://www.dovepress.com/addressing-pain-in-oral-mucositis-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>. Acesso em: 29 nov. 2025.

ZHAO, Y. *et al.* COX-2 is required to mediate crosstalk of ROS-dependent activation of MAPK/NF- κ B signaling with pro-inflammatory response and defense-related NO enhancement. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, San Francisco, v. 16, 2022. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0010402>. Acesso em: 29 nov. 2025.