



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA

RODRIGO WILMES DOS SANTOS

**TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA A L-GLUTAMINA E ÁCIDO
HIALURÔNICO PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA MUCOSITE ORAL EM
PACIENTES COM CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE SUBMETIDOS A
RADIOTERAPIA E OU QUIMIORADIOTERAPIA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO**

GOIÂNIA
2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

☒ Dissertação ☐ Tese ☐ Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

Rodrigo Wilmes dos Santos

3. Título do trabalho

Terapia de fotobiomodulação associada a L-Glutamina e Ácido Hialurônico para prevenção e controle da mucosite oral em pacientes com câncer de boca e orofaringe submetidos a radioterapia e ou quimioradioterapia: Ensaio Clínico Randomizado Controlado

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);
- b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Wilmes Dos Santos, Discente**, em 05/07/2024, às 17:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Elismauro Francisco De Mendonca, Professor do Magistério Superior**, em 22/07/2024, às 16:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4644906** e o código CRC **0CA077C2**.

Referência: Processo nº 23070.071965/2023-53

SEI nº 4644906

RODRIGO WILMES DOS SANTOS

**TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA A L-GLUTAMINA E ÁCIDO
HIALURÔNICO PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA MUCOSITE ORAL EM
PACIENTES COM CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE SUBMETIDOS A
RADIOTERAPIA E OU QUIMIORADIOTERAPIA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás para exame de Defesa.

Área de concentração: Clínica Odontológica

Linha de Pesquisa: Alterações do Sistema Estomatognático.

Orientador: Prof. Dr. Elismauro Francisco de Mendonça.

GOIÂNIA

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Santos, Rodrigo Wilmes dos
TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA A L
GLUTAMINA E ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREVENÇÃO E
CONTROLE DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER
DE BOCA E OROFARINGE SUBMETIDOS A RADIOTERAPIA E OU
QUIMIORADIOTERAPIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO
CONTROLADO [manuscrito] / Rodrigo Wilmes dos Santos. - 2024.
95 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Elismauro Francisco de Mendonça.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás,
Faculdade de Odontologia (FO), Programa de Pós-Graduação em
Odontologia, Goiânia, 2024.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.

Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de
figuras, lista de tabelas.

1. Câncer de boca. 2. câncer de orofaringe. 3. radioterapia. 4.
Mucosite oral. 5. terapia de fotobiomodulação. I. Mendonça, Elismauro
Francisco de , orient. II. Título.

CDU 616.314



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº 277 da sessão de Defesa de Dissertação de **Rodrigo Wilmes dos Santos**, que confere o título de Mestre em **Odontologia**, na área de concentração em **Clínica Odontológica**.

Aos **nove dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e quatro**, a partir das **catorze horas**, no **miniauditório da Faculdade de Odontologia e por meio de videoconferência**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada "**Terapia de fotobiomodulação associada a L-Glutamina e Ácido Hialurônico para prevenção e controle da mucosite oral em pacientes com câncer de boca e orofaringe submetidos a radioterapia e ou quimioradioterapia: Ensaio Clínico Randomizado Controlado**". Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor **Elismauro Francisco de Mendonça (PPGO/UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor Doutor **José Narciso Rosa Assunção Júnior (CSJT)**, membro titular externo, **cuja participação ocorreu através de videoconferência**; Professora Doutora **Marília Oliveira Moraes (CIRO)**, membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido o candidato **aprovado** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor **Elismauro Francisco de Mendonça**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos **nove dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e quatro**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Elismauro Francisco De Mendonca, Professor do Magistério Superior**, em 13/03/2024, às 15:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **JOSÉ NARCISO ROSA ASSUNÇÃO JUNIOR, Usuário Externo**, em 03/07/2024, às 17:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nadia Do Lago Costa, Coordenadora de Pós-Graduação**, em 16/07/2024, às 17:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4380166** e o código CRC **E011661C**.

RODRIGO WILMES DOS SANTOS

**TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA A L-GLUTAMINA E ÁCIDO
HIALURÔNICO PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA MUCOSITE ORAL EM
PACIENTES COM CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE SUBMETIDOS A
RADIOTERAPIA E OU QUIMIORADIOTERAPIA: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO**

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Presidente: _____

Prof. Dr. Elismauro Francisco de Mendonça

1º Examinador: _____

Prof. Dr. José Narciso Rosa Assunção Junior

2º Examinador: _____

Prof. Dra. Angélica Ferreira Oton-Leite

1º Suplente: _____

Prof. Dra. Marília Oliveira Moraes

2º Suplente: _____

Prof. Dr. Diego Antonio Costa Arantes

Goiânia, 09 de fevereiro de 2024.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência. Obrigado por me permitir errar, aprender e crescer, por Sua eterna compreensão e tolerância, por Seu infinito amor, pela Sua voz “invisível” que não me permitiu desistir e principalmente por ter me dado uma família tão especial, enfim, obrigado por tudo.

Aos meus pais Antônio Carlos, Lúcia (*in memoriam*) e Mara deixo um agradecimento especial, por todas as lições de amor, companheirismo, amizade, caridade, dedicação, compreensão e perdão que vocês me dão a cada novo dia. Sinto-me orgulhoso e privilegiado por ter pais tão especiais. E ao meu querido irmão Marcos, sempre pronto a me apoiar em tudo nesta vida.

À minha esposa Keith, por todo amor, carinho, compreensão e apoio em tantos momentos difíceis desta caminhada. Obrigado por permanecer ao meu lado, mesmo sem os carinhos rotineiros, sem a atenção devida e depois de tantos momentos de lazer perdidos. Obrigado pelo presente de cada dia, pelo seu sorriso e por saber me fazer feliz.

Aos meus filhos Marcus e Raphael, por todo amor incondicional que vocês sempre me deram. Feliz por vocês fazerem parte da minha vida. Nada disso teria sentido se vocês não existissem na minha vida.

Ao Professor Dr. Elismauro Francisco de Mendonça, pela sua disponibilidade e incentivo que foram fundamentais para realizar e prosseguir este estudo. Saliento o apoio incondicional prestado, a forma interessada, extraordinária e pertinente como acompanhou a realização deste trabalho. As suas críticas construtivas, as discussões e reflexões foram fundamentais ao longo de todo o percurso. Eternamente grato por todo o apoio.

Finalmente agradeço às instituições que possibilitaram este estudo, à Faculdade de Odontologia e ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal de Goiás (PPGO – FO/UFG) e ao Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás.

RESUMO

Mucosite oral (MO) é um importante efeito adverso da radioterapia (RT) na região de mucosas da cavidade oral e orofaringe, que pode variar de áreas eritematosas até grandes ulcerações confluentes. A gravidade clínica desta condição inflamatória pode levar à interrupção do tratamento oncológico e impactar no prognóstico do paciente. Neste contexto, a terapia de fotobiomodulação (TFBM) tem se mostrado eficaz em reduzir a gravidade da MO, controlando a dor e promovendo o reparo das mucosas comprometidas. Outras terapias têm sido investigadas para controle da MO, como o uso de compostos a base de L-glutamina (L-G) e de ácido hialurônico (AH) (Tratamento Tópico Medicamentoso - TTM), tanto na forma de gel quanto como colutório. O objetivo, portanto, deste estudo foi investigar se a aplicação do TTM associado à TFBM e Protocolo Preventivo Odontológico (PPO) seria mais eficaz do que o uso exclusivo da TFBM associado ao PPO na prevenção e controle da MO severa. Pacientes com câncer de boca (CB) (cavidade oral) e orofaringe (n=48) submetidos à terapia adjuvante de radioterapia (≥ 60 Gy) e/ou quimioradioterapia (QRT) foram investigados e randomizados em dois grupos: A (TFBM + PPO) (n=24) e B (TFBM + PPO + TTM) (n=24). Para avaliação da efetividade das terapias foram avaliados o grau de gravidade clínica da MO de acordo com as escalas do National Cancer Institute (NCI) e da Organização Mundial de Saúde (OMS); a qualidade de vida dos pacientes pelos questionários OHIP-14 e a percepção dos sintomas pela escala PROMS; número de interrupções da RT e índice de adesão ao tratamento oncológico. A MO foi um evento constante nos grupos avaliados, e todos os participantes apresentam sinais e sintomas a partir da 7ª sessão de RT. Avaliação da 30ª sessão mostrou que tanto no grupo A, quanto no grupo B, ocorreram quadros de MO grave, 83,3% (n=20) e 87,5% (n=21), respectivamente, segundo a NCI. Quando avaliados com base na escala da OMS, 50% (n=12) do grupo A apresentaram MO grave, enquanto no grupo B apenas 8,3 dos participantes apresentaram MO grau 3 e nenhum grau 4. Quanto à adesão ao PPO, nota-se que os integrantes do grupo B tiveram adesão significativamente maior que o grupo A durante todo o tratamento de RT [7ª, 14ª, 21ª e 30ª sessões de RT ($p < 0,05$)]. Nos resultados de qualidade de vida (QV) foi observada que as terapias de QRT impactaram negativamente a QV em relação à saúde oral em ambos os grupos, sendo que o grupo A apresentou maior escore durante todos os momentos do tratamento. Com relação aos escores obtidos no questionário OHIP-14, os resultados demonstraram que os participantes do grupo B tiveram a QV menos impactada ao longo de todo o curso da RT ou QRT, sendo que nas avaliações 14ª, 21ª, e 30ª sessão de RT ($p < 0,001$) alcançaram significância estatística. Em síntese, os resultados indicam que a combinação terapêutica de TTM+TFBM+PPO embora não tenha evitado a manifestação clínica da MO quimioradioinduzida, permitiu maior adesão ao tratamento oncológico e menor impacto na QV.

Palavras-chave: Câncer de boca; câncer da orofaringe; radioterapia; mucosite oral; terapia de fotobiomodulação; L-glutamina; ácido hialurônico.

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is an important adverse effect of radiotherapy (RT) in the mucosal region of the oral cavity and oropharynx, which can range from erythematous areas to large confluent ulcerations. The clinical severity of this inflammatory condition can lead to interruption of oncological treatment and impact the patient's prognosis. In this context, photobiomodulation therapy (TFBM) has been shown to be effective in reducing the severity of OM, controlling pain and promoting the repair of compromised mucous membranes. Other therapies have been investigated to control OM, such as the use of compounds based on L-glutamine (L-G) and hyaluronic acid (HA) (Topical Medication Treatment - TTM), both in the form of a gel and as a mouthwash. The objective, therefore, of this study was to investigate whether the application of TTM associated with TFBM and the Dental Preventive Protocol (PPO) would be more effective than the exclusive use of TFBM associated with PPO in preventing and controlling severe OM. Patients with oral cancer (BC) (lip and oral cavity) and oropharynx (n=48) undergoing adjuvant radiotherapy (≥ 60 Gy) and/or chemoradiotherapy (QRT) were investigated and randomized into two groups: A (TFBM + PPO) (n=24) and B (TFBM + PPO + TTM) (n=24). To evaluate the effectiveness of therapies, the degree of clinical severity of OM was evaluated according to the scales of the National Cancer Institute (NCI) and the World Health Organization (WHO); patients' quality of life using the OHIP-14 questionnaires and symptom perception using the PROMS scale; number of RT interruptions and rate of adherence to cancer treatment. OM was a constant event in the groups evaluated, and all participants showed signs and symptoms from the 7th RT session onwards. Evaluation of the 30th session showed that both in group A and group B, severe OM occurred, 83.3% (n=20) and 87.5% (n=21), respectively. When evaluated based on the WHO scale, 50% (n=12) of group A had severe OM, while in group B only 8.3 of the participants had OM grade 3 and no grade 4. Regarding adherence to the PPO, note- It is clear that the members of group B had significantly greater adherence than group A throughout the entire RT treatment [7th, 14th, 21st and 30th RT sessions ($p < 0.05$)]. In the quality of life (QOL) results, it was observed that QRT therapies had a negative impact on QOL in relation to oral health in both groups, with group A having a higher score during all moments of treatment. Regarding the scores obtained in the OHIP-14 questionnaire, the results demonstrated that participants in group B had less impacted QoL throughout the course of RT or QRT, being that in the 14th, 21st, and 30th RT session assessments ($p < 0.001$) reached statistical significance. In summary, the results indicate that the therapeutic combination of TTM+TFBM+PPO, although it did not prevent the clinical manifestation of chemoradio-induced BM, allowed greater adherence to oncological treatment and less impact on QoL.

Keywords: Mouth cancer; oropharyngeal cancer; radiotherapy; oral mucositis; photobiomodulation therapy; L-glutamine; hyaluronic acid.

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1 - Protocolo de TFBM	26
Figura 1 - Patobiologia da Mucosite Oral	17
Figura 2 - Fluxograma do estudo	30
Figura 3 - Escore de MO de acordo com a OMS e NCI nos tempos avaliados para ambos os grupos.....	38
Figura 4 - Gradação de MO dicotomizada de acordo com a OMS e NCI nos tempos avaliados para ambos os grupos.....	40
Figura 5 - Gráfico ilustrando o grau de adesão ao PPO (Morisky- MMAS 8 itens) por grupos (A e B)	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínico-demográficos e patológicos dos pacientes alocados nos grupos A (n=24) e B (n=24)	33
Tabela 2 - Suporte transdisciplinar de saúde durante o tratamento dos pacientes alocados nos grupos A (n=24) e B (n=24)	35
Tabela 3 - Escores de mucosite oral nos períodos de avaliação durante a RT nos grupos A (n=24) e B (n=24).	36
Tabela 4 - MO de maior gravidade e menor gravidade em ambos os grupos nos diferentes períodos de avaliação.....	41
Tabela 5 - Escores do MORISKY-MMAS8, OHIP-14 e PROMS, nos diferentes períodos avaliados em ambos os grupos	42
Tabela 6 - Categorização do Morisky-MMAS-8 itens nos grupos A e B.....	44
Tabela 7 - Domínios Ohip-14.....	46
Tabela 8 - Domínios Proms.	52
Tabela 9 - Interrupções na RT devido a MO em cada grupo avaliado.....	54
Tabela 10 - Interrupções na RT devido sintomas	55
Tabela 10 - Interrupções na RT devido sintomas.....	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AH	Ácido Hialurônico
CB	Câncer de boca
CCE	Carcinoma de células escamosas
CCP	Câncer de cabeça e pescoço
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
EROS	Espécies reativas de oxigênio
Gy	Gray
HCAJ/ACCG	Hospital de Câncer Araújo Jorge - Associação de Combate ao Câncer de Goiás
LBP	Laser de baixa potência
L-G	L-Glutamina
L-G/AH	L-Glutamina e Ácido Hialurônico (Oralcare®)
MASCC/ISOO	Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology
MO	Mucosite oral
PPO	Protocolo Preventivo Odontológico
PROMS	Patient Reported Oral Symptom / Escala da Mucosite relatada pelo Paciente
QRT	Quimiorradioterapia
QT	Quimioterapia
QV	Qualidade de vida
RT	Radioterapia
SNE	Sonda Nasoenteral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TFBM	Terapia de Fotobiomodulação
TTM	Tratamento Tópico Medicamentoso (compostos à base de L-G + AH)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 Epidemiologia do câncer de boca e orofaringe	14
2.2 Tratamento radioterápico para câncer de boca e orofaringe	14
2.3 Fisiopatologia da mucosite oral radioinduzida.....	15
2.4 Terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência	17
2.5 L-Glutamina.....	18
2.6 Ácido hialurônico	19
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo Geral	20
3.2 Objetivos Específicos	20
4 JUSTIFICATIVA	21
5 HIPÓTESE.....	22
6 MATERIAL E MÉTODOS.....	23
6.1 Delineamento do estudo e seleção da amostra	23
6.2 Randomização	24
6.3 Grupos de estudo.....	25
6.3.1 Grupo A - PPO + TFBM	25
6.3.2 Grupo B – PPO + TFBM + TTM	27
6.4 Desfechos	27
6.5 Avaliação da MO.....	28
6.6 Qualidade de vida	28
6.7 Avaliação de Adesão ao Tratamento/PPO.....	29
6.8 Análise estatística dos dados	31
7 RESULTADOS	32
7.1 Dados clínicos-patológicos	32
7.2 Mucosite Oral.....	35
7.3 Análise à adesão terapêutica MORISKY, OHIP-14 e PROMS	42
8 DISCUSSÃO	56
8.1 Incidência e gravidade da MO	57
8.2 Análise de adesão a medicamentos (MORISKY) e percepção dos	

pacientes quanto aos sintomas (PROMS).....	58
8.3 Qualidade de vida relacionada à saúde bucal	60
9 CONCLUSÃO.....	61
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
REFERÊNCIAS	63
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	74
ANEXO A - QUESTIONÁRIO OHIP-14 APLICADO NO ESTUDO	80
ANEXO B – QUESTIONÁRIO PROMS UTILIZADO NO ESTUDO	83
ANEXO C – QUESTIONÁRIO MORISKY (MMAS-8).....	86
ANEXO D – ESCALA PS-ECOG	88
ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	89

1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é um efeito adverso comum, durante o tratamento do câncer de cabeça e pescoço (CCP), em especial nos casos em que a radioterapia (RT) com ou sem quimioterapia (QT) são indicadas como terapias adjuvantes ou exclusivas (CARVALHO *et al.*, 2011; FEKRAZAD, CHINIFORUSH, 2014). Essa complicação oral compromete a função mastigatória, a qualidade de vida (QV) e a capacidade de tolerar e aderir ao tratamento. Em alguns casos esta condição inflamatória pode levar ao aumento das taxas de mortalidade (ELAD *et al.*, 2022). Do ponto de vista clínico, a MO inicia-se como um eritema, podendo ulcerar ou não, com sintomatologia dolorosa e sendo capaz de comprometer a mastigação, fonação e deglutição (MORAIS *et al.*, 2020). A disfagia decorrente da MO, pode levar a desnutrição, exigindo alteração no protocolo de QT ou mesmo a interrupção da RT, com impacto negativo no prognóstico do paciente (VISSINK *et al.*, 2003; FRANCO *et al.*, 2017; LOPEZ *et al.*, 2021).

Atualmente, a terapia de fotobiomodulação (TFBM) tem sido considerada uma modalidade terapêutica importante, considerada até mesmo como terapia padrão, para controle da MO e redução da sintomatologia dolorosa (SONIS *et al.*, 2016; ZECHA *et al.*, 2016; MARTINS *et al.*, 2020; FARIA *et al.*, 2021). No Hospital de Câncer Araújo Jorge (HCAJ), centro de referência para tratamento de câncer no Estado de Goiás, a TFBM vem sendo utilizada, há alguns anos, como um recurso terapêutico para controlar a MO em pacientes com CCP submetidos a terapias adjuvantes RT ou quimioradioterapia (QRT). O protocolo utilizado atualmente tem sido baseado no estudo prévio de Oton-Leite *et al.* (2015), considerado eficaz para redução da gravidade da MO e reportado no *Guideline do The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) de 2019 e por Zadik *et al.*, 2019.

A TFBM atualmente faz parte do Protocolo Preventivo Odontológico (PPO) instituído no HCAJ/ACCG, e tem como finalidade prevenir e controlar os efeitos adversos do tratamento oncológico com RT ou QRT. O PPO visa complementar o controle da MO e consiste na remoção dos focos de infecções orais, uso tópico do flúor, orientações de hidratação e lubrificação constante (água e ou saliva artificial), remoção noturna das próteses, higiene oral e, quando necessário, a utilização de antimicrobianos e de medicações analgésicas ou anti-inflamatórias. Morais *et al.*

(2020) evidenciaram que a utilização de um PPO bem monitorado, com aplicação de TFBM diariamente foi capaz de controlar satisfatoriamente os efeitos adversos orais causados pela RT, e ainda suficiente para reduzir os impactos negativos na QV, bem como a interrupção da RT.

Em 2020 o MASCC/ISOO publicou um conjunto de diretrizes para o manejo da MO, referentes a efetividade de diversas terapias complementares para prevenção e controle de MO quimioradioinduzida, (MASCC/ISOO, 2020). Dentre os agentes naturais, suplementos nutricionais e vitaminas, foi sugerido o uso oral da L-Glutamina (L-G) em pacientes com CCP tratados com QRT (YAROM *et al.*, 2019). Papanikolopoulou *et al.* (2022) relatam que o crescimento do câncer nos tecidos do hospedeiro apresenta depleção de L-G ao longo do tempo, diminuindo o funcionamento ideal das células epiteliais. Além disso, citam que a RT e/ou QT causam danos aos tecidos normais, provavelmente potencializados por essa depleção. Diante disso, foi investigado o uso da L-G oral em pacientes com malignidades torácicas e aerodigestivas superiores, na dose de 15g, duas vezes ao dia, durante todo tratamento oncológico. Os resultados indicaram uma importante redução da toxicidade aguda da radiação, da perda de peso e da necessidade de analgésicos. Já Tsujimoto *et al.* (2015) evidenciaram que a L-G administrada por via oral, na dose de 10g, três vezes ao dia, durante a QRT, reduziu a gravidade da MO em pacientes com CCP tratados com QRT.

Poucos estudos avaliaram a ação do ácido hialurônico (AH) para prevenção e controle da MO (CIRILLO *et al.*, 2015; LOPEZ *et al.*, 2017). Buchsel (2008) sugeriu que gel bioaderente contendo AH atua na cicatrização e analgesia da MO formando uma barreira física sobre a lesão. Posteriormente, Colella *et al.* (2010) utilizaram um gel não mucoadesivo contendo aminoácidos sintéticos (L-prolina, L-leucina, L-lisina e glicina) e hialuronato de sódio (sal de AH) em pacientes com MO, observando aceleração no processo de cicatrização das feridas e redução da dor. Além do mais, Cirillo *et al.* (2015) observaram em um estudo *in vitro* que fibroblastos e queratinócitos cultivados com AH apresentaram menor senescência, provavelmente pelo sequestro de espécies reativas de oxigênio (EROS) pela substância.

No Brasil há um medicamento disponibilizado na forma de gel e colutório, cuja composição associa a L-G e o AH com indicação para controle da MO via tópica (Oralcare® [L-G/AH]; Registro ANVISA: Oralcare® Gel: 25351.078094/2019-91, Oralcare® Enxaguatório: 25351.235165/2019-60). Há registros que a L-G apresenta

efeito cicatrizador e anti-inflamatório (PAPANIKOLOPOULOU *et al.*, 2022), e que o AH é um polímero mucoaderente que lubrifica e forma uma película protetora na mucosa oral (LOPEZ *et al.*, 2017). O enxaguatório e/ou gel (produtos OralCare® [L-G/AH]), de acordo com as recomendações do fabricante, podem ser aplicados em toda mucosa bucal, agindo sobre úlceras que não são alcançadas pela TFBM. O MASCC/ISOO (2019) cita o hialuronato de sódio, dentre os agentes naturais, porém, não o recomenda devido à escassez de evidências científicas (YAROM *et al.*, 2019).

Apesar da curcumina, outro agente natural, não ter sido relatada no guideline da MASCC/ISOO (2019), nosso grupo de pesquisa da Faculdade de Odontologia em conjunto com a Faculdade de Farmácia, ambos da UFG, desenvolveram em 2013 uma formulação mucoadesiva contendo curcuminóides (*Curcuma longa* L. - *Zingiberaceae*) e extrato de *Bidens pilosa* L. (*Asteraceae*), nomeado FITOPROT, com ação tópica quimio-preventiva contra a toxicidade celular induzida por 5-fluorouracil (FILHO *et al.*, 2018) e no controle da gravidade clínica da MO (ARANTES *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2023). O FITOPROT recebeu patente industrial em 2021 e atualmente está em teste em ensaios clínicos randomizados com resultados promissores com uso associado à TFBM para prevenção e controle da MO radioinduzida em pacientes com CCP. Diante disso, neste estudo, o nosso grupo de pesquisa investigou a associação da L-G e AH na forma tópica aqui denominado TTM associada à TFBM.

Fato é que, embora a MO seja um efeito colateral bastante frequente em pacientes em tratamento oncológico, não há ainda um protocolo padronizado recomendado para estes pacientes (AGHA-HOSSEINI *et al.*, 2021). Hoje a TFBM tem sido a terapia indispensável para este controle. Em adição, os trabalhos que utilizaram medicação tópica contendo AH distinta ou associado à TFBM, demonstraram efeitos promissores para prevenção e tratamento de MO (LOPEZ *et al.*, 2017; ARANTES *et al.*, 2021; PAPANIKOLOPOULOU *et al.*, 2022). Contudo, não há na literatura até o presente momento, investigações sobre a associação da L-G e AH (OralCare®) em uma mesma formulação para manejo de MO radioinduzida, tampouco seu efeito em associação a TFBM.

Este estudo, portanto, investigou o efeito do uso tópico de gel e colutório a base de L-G/AH (TTM) em conjunto com a TFBM associado a um PPO no controle da MO e comparado com o uso da TFBM exclusiva associada a um PPO em pacientes com câncer de boca e orofaringe tratados com RT ou QRT.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia do câncer de boca e orofaringe

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) equivale a 5% das neoplasias malignas, sendo responsável por milhares de novos casos e óbitos anuais por câncer no mundo (SUNG *et al.*, 2021; GOPINATH *et al.*, 2021). A obtenção da cura é de apenas 50% dos pacientes tratados, visto que a recidiva do tumor costuma ocorrer em muitos dos casos (KONINGS *et al.*, 2020). Quando considerado o câncer da cavidade oral, o número previsto de novos casos para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 15.100 casos. Este risco estimado é de 6,99 a cada 100 mil habitantes, sendo 10,30 novos casos a cada 100 mil homens e 3,83 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

Neste contexto, o carcinoma de células escamosas (CCE) é o câncer de cavidade oral de maior prevalência e corresponde em torno de 90% a 95% das neoplasias malignas de boca (AGGARWAL *et al.*, 2021). Hábitos como tabagismo, etilismo e infecção por HPV estão entre os fatores de risco para esta doença (HOES *et al.*, 2021). Nos indivíduos com metástases regionais a sobrevida dos pacientes é de aproximadamente 40%, ainda que estratégias terapêuticas como cirurgia, RT e QT sejam realizadas. Desta forma, o câncer bucal e orofaringe são considerados uma das principais causas de morbidade e mortalidade em muitas partes do mundo (LIAO *et al.*, 2018; GOPINATH *et al.*, 2021).

2.2 Tratamento radioterápico para câncer de boca e orofaringe

A radioterapia (RT) é um procedimento terapêutico capaz de ser usado de maneira exclusiva ou em associação (adjuvante) com cirurgia e/ou QT para o tratamento de CCP (ALTERIO *et al.*, 2019; MADERA *et al.*, 2021). Para pacientes considerados inoperáveis, a RT exclusiva pode ser recomendada (GLENNY *et al.*, 2010). Já nos casos em que a cirurgia é indicada, a RT costuma ser utilizada após a intervenção, principalmente nos casos em que as margens cirúrgicas foram exíguas,

ou nos casos de metástase linfonodal detectada, com o intuito de eliminar células cancerosas que possam persistir no local (AHADIAN, *et al.*, 2017).

O tratamento radioterápico de CCP, em geral é realizado com doses diárias de 1,8 a 2,0 Gy / fração, 5 dias por semana, durante aproximadamente 7 semanas, totalizando 54 a 70 Gy (DEMIAN *et al.*, 2014; ALTERIO *et al.*, 2019). Esse protocolo de divisão total, ou fracionamento, foi adaptada durante os anos com base na biologia dos tumores e tecidos normais do hospedeiro (BERNIER, 2005; KESSEL, BLANCO, 2014).

A RT induz a morte de células através da formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e radicais hidroxila, que desempenham ações danosas no DNA das células tumorais. Entretanto, células normais que possuem alta atividade mitótica tornam-se sensíveis a RT (KOWALSKI *et al.*, 2003; GUEDES *et al.*, 2018). Em função disso, o tratamento radioterápico, é capaz de gerar efeitos colaterais significativos como MO, xerostomia, disgeusia, cárie de radiação, trismo e osteorradionecrose (TOLENTINO *et al.*, 2011; ZAPATA *et al.*, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2021).

Atualmente, a modalidade de tratamento radioterápico mais indicada para tumores de CCP é a Radioterapia de Intensidade Modulada – IMRT, devido à sua capacidade de redução de dose nos tecidos adjacentes normais. Diante então da possibilidade de atenuação da dose e do volume irradiado nos tecidos normais, tem sido possível a administração de doses maiores e mais efetivas no leito tumoral propiciando menos efeitos colaterais, quando comparados à radioterapia convencional (NUTTING C. 2012; SAMPATH S. 2016; TAI *et al.*, 2022).

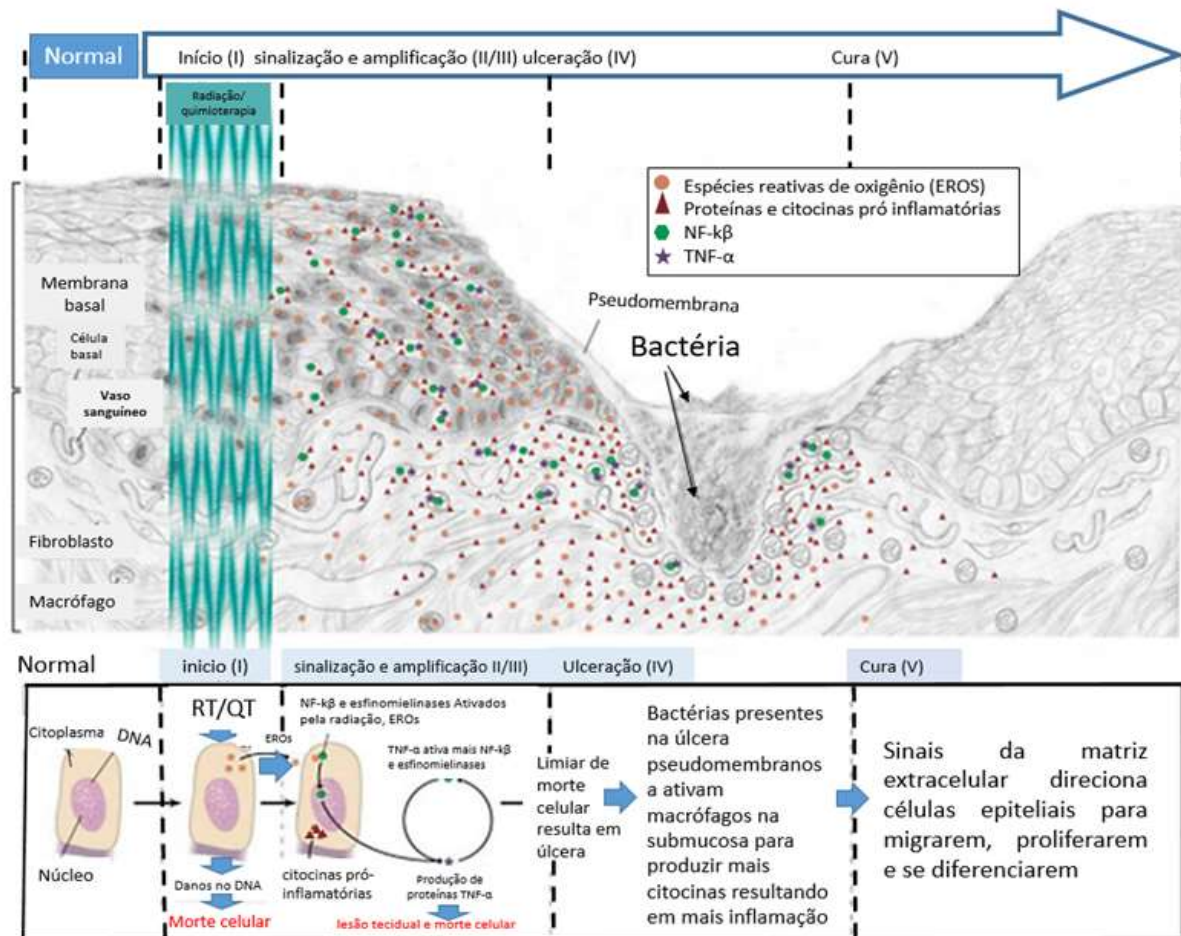
2.3 Fisiopatologia da mucosite oral radioinduzida

Durante o tratamento de RT e/ou QRT na região de CCP, a MO surge como um dos efeitos colaterais mais presentes (SCULLY *et al.*, 2004; CARVALHO *et al.*, 2011; FEKRAZAD; CHINIFORUSH, 2014). A patogênese da MO, induzida por RT e QT, envolve as fases de iniciação, caracterizada pelo dano ao DNA celular; a fase de sinalização, com a ativação de fatores de transcrição como o fator nuclear κB (NF – κB); a amplificação do sinal com a ativação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 β ; culminando na fase de ulceração da mucosa e, posteriormente, cicatrização (SONIS *et al.*, 2004) (Figura 1).

A patogênese da MO indica lesão ao DNA celular que gera incapacidade de reprodução das células basais do epitélio (KUSIAK *et al.*, 2020). Esta condição, costuma surgir no início da terapia da RT e é caracterizada clinicamente como uma área de vermelhidão que pode evoluir para úlceras recobertas por pseudomembranas, generalizadas ou localizadas que podem ser colonizadas por bactérias (GUEDES *et al.*, 2018). Como resultado da MO sintomas de odinofagia e disfagia podem aparecer e comprometer negativamente a QV dos pacientes e levar a interrupção do tratamento por dias ou semanas até a melhora dos sinais e sintomas da MO (MOBADDER *et al.*, 2019; ELAD *et al.*, 2020).

Na dependência da gravidade clínica da MO, pode ser necessária a prescrição de nutrição enteral ou parenteral, medicações analgésicas e anti-inflamatórias, hospitalização e consequente aumento nos custos do tratamento. Além disso a possibilidade de morte para o indivíduo devido à gravidade da MO (ACKERMAN, D. *et al.*, 2018; MARTINS *et al.*, 2020). Kusiak *et al.* (2020) relataram alguns métodos que podem ser empregados no controle da MO, como aplicação tópica de anestésicos, crioterapia, fotobiomodulação, métodos farmacológicos tópicos, suplementação de vitaminas e uma dieta adequada.

Figura 1 - Patobiologia da Mucosite Oral



Fonte: Adaptado de Sonis (2009)

2.4 Terapia de fotobiomodulação com laser de baixa potência

A TFBM com laser de baixa potência é uma terapêutica fotoinduzida que estimula a regeneração tecidual, reduz a inflamação e controla a dor (SONIS *et al.*, 2016; ZECHA *et al.*, 2016; BENSADOUN *et al.*, 2020; CRONSHAW *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2020). A TFBM não gera aquecimento no tecido e não há relatos de efeitos adversos decorrentes da sua aplicabilidade na mucosa oral.

Terapias adjuvantes tradicionais, como RT e QT, que são aplicadas contra a proliferação tumoral, têm a capacidade de causar uma série de efeitos adversos e dentre eles o mais agressivo que é a MO (ZHANG *et al.*, 2020; DEL VECHIO *et al.*, 2021). Neste contexto, durante a aplicação da TFBM ocorre estímulo da atividade celular levando a liberação de fatores de crescimento por macrófagos, proliferação de queratinócitos, degranulação de mastócitos e angiogênese, e assim, há, então, aceleração do processo de cicatrização por meio da redução do período da inflamação

(ZECHA *et al.*, 2016; LUKE *et al.*, 2019; FARIA *et al.*, 2021). Oton-Leite *et al.*, (2015) evidenciaram que pacientes submetidos a TFBM manifestaram um quadro inflamatório menos acentuado da MO devido a uma menor concentração de citocinas inflamatórias detectada em amostras de saliva coletadas durante o tratamento de RT.

Em recente revisão sistemática com metanálise, a TFBM resultou em uma redução de 62% no risco de MO severa a partir da 7ª sessão de RT. Foi demonstrada uma redução de 4,21 dias no tempo da resolução completa da MO em pacientes adultos (ANSCHAU *et al.*, 2019). A ação profilática criada pela TFBM no decorrer da RT, em pacientes com CCP, aponta para desfechos prósperos na atenuação da incidência e duração da MO (OTON-LEITE *et al.*, 2015; ANTUNES *et al.*, 2017; GONZÁLEZ-ARRIAGADA *et al.*, 2017; BENSADOUM *et al.*, 2020; HANNA *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2020).

2.5 L-Glutamina

A L-G é o aminoácido mais abundante no corpo humano e é precursor de nucleotídeos em células de proliferação rápida, como linfócitos, macrófagos e enterócitos (CETINBAS F., *et al.*, 2010), sendo considerada primordial nas reações metabólicas desses tipos celulares (WILMORE, 1990; AVENELL 2006; MIRVEIS *et al.*, 2023). O corpo torna-se incapaz de produzir níveis satisfatórios deste aminoácido em situações de estresse intenso, ocasionando uma redução dos níveis de L-G plasmáticos. Diante disto, a imunidade da mucosa é impactada negativamente e a liberação de L-G dos tecidos musculares é diminuída. Pacientes com câncer avançado que estejam em terapia citotóxica apresentam deficiência de L-G (SAVARESE *et al.*, 2003; GAURAV *et al.*, 2012).

Evidências apontam o benefício da L-glutamina oral (enteral) para reduzir os sintomas e melhorar e/ou manter a QV de pacientes com câncer. Os benefícios incluem não apenas melhor nutrição, mas também diminuição do dano à mucosa, como mucosite, estomatite, faringite e esofagite (ANDERSON *et al.*, 2020). Tsujimoto *et al.* (2015) relataram por meio de um ensaio clínico randomizado duplo-cego que a L-G administrada via oral, na dose de 10mg, 3 vezes por dia, diminuiu significativamente a gravidade da mucosite induzida por QRT em pacientes com CCP.

Estudos relataram que uma dose de L-glutamina de 10 a 30 mg por dia durante QRT pode prevenir a MO (YAROM *et al.*, 2019; ZADIK *et al.*, 2019). Em contrapartida,

foi determinada uma recomendação contra o uso de L-G parenteral em pacientes submetidos ao Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) para prevenção da MO, uma vez que foram verificadas taxas mais altas de mortalidade nestes pacientes (YAROM *et al.*, 2019). Além disso, não foi verificada a relação entre a L-G e a redução na morbidade e das complicações após o TCTH para malignidades infantis (UDERZO *et al.*, 2011).

2.6 Ácido hialurônico

O AH é um polissacarídeo natural sintetizado por glândulas serosas da submucosa sendo uma parte relevante da matriz extracelular de tecido conjuntivo, líquido sinovial, e muitos outros órgãos e tecidos do corpo humano (LOPEZ *et al.*, 2017). Apresenta biocompatibilidade e biodegradabilidade importantes, e assim, tem sido estudado para possíveis aplicações na área de doenças inflamatórias (MARINHO *et al.*, 2021).

O uso de um gel tópico constituído principalmente de polivinilpirrolidona e hialuronato de sódio (sal sódico de AH), mostrou-se eficaz na redução da dor e gravidade de MO radioinduzida. Seu mecanismo de ação é local, formando uma barreira protetora que parece impedir a estimulação das terminações nervosas expostas. Além disso, por não apresentar absorção sistêmica, seus efeitos colaterais são locais e de baixa prevalência. Sua administração foi recomendada nos estágios iniciais da mucosite (OMS graus I-II) três vezes ao dia, uma hora antes das refeições (INNOCENTI *et al.*, 2002). Por outro lado, as diretrizes desenvolvidas pela MASSC/ISSO para o gerenciamento da MO secundária à terapia do câncer, publicadas em 2014, não apontaram o uso tópico do hialuronato de sódio por falta de evidências (SAUNDERS *et al.*, 2013).

Em um outro estudo um composto de vitamina E, triancinolona (corticoide) e AH foi comparado com a triancinolona isolada, em pacientes com MO induzida por RT. O estudo foi randomizado e a gravidade da MO foi avaliada pela escala da OMS e pelo grau de dor reportado pelo paciente. Observou-se uma redução significativa da intensidade da MO nos pacientes tratados com o composto experimental, contendo AH, o que levou os autores a concluírem que esta combinação de produtos pode ser usada como um tratamento eficaz para a MO radioinduzida (AGHA-HOSSEINI *et al.*, 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o uso do TTM associado ao PPO e a TFBM no controle da MO radio ou quimioradioinduzida, comparado ao uso exclusivo do PPO e TFBM em pacientes com câncer de boca e orofaringe.

3.2 Objetivos Específicos

- Classificar a gravidade clínica da MO de acordo com os critérios da NCI e OMS;
- Investigar o nível de adesão ao tratamento (PPO, TFBM e TTM) com base nos protocolos terapêuticos instituídos;
- Avaliar o impacto dos protocolos terapêuticos na QV e na percepção dos sintomas pelos participantes;
- Analisar a ocorrência de interrupção de RT considerando causas, número de vezes e duração de interrupção;
- Verificar a associação entre as variáveis clínicas, demográficas e patológicas com os desfechos clínicos das terapias testadas.

4 JUSTIFICATIVA

Apesar da TFBM ser uma terapia com resultados promissores na prevenção e controle de MO radioinduzida, ainda não existe padronização dos protocolos ou um protocolo considerado terapia padrão para esta doença (GAUTAM *et al.*, 2013; SONIS *et al.*, 2016; ZADIK *et al.*, 2019). Além do que, os protocolos de TFBM sugerem que não seja aplicado próximo ou sobre a região do tumor, pois pode induzir a proliferação de células neoplásicas (ANTUNES *et al.*, 2017; DE PAULI *et al.*, 2019; SILVEIRA *et al.*, 2019). Outro aspecto a ser considerado é que esta terapia não alcança regiões como a laringofaringe por via intraoral (DUNCAN *et al.*, 2017) impossibilitando a redução da disfagia e odinofagia do paciente com CCP em RT, comprometendo a ingestão de alimentos (HANNA *et al.*, 2020).

Existem trabalhos que utilizaram separadamente a L-G e o AH para tratamento de MO radioinduzida, e que apresentaram resultados promissores (TSUJIMOTO *et al.*, 2015; LOPEZ *et al.*, 2017). No entanto, a literatura carece de evidências científicas mais robustas sobre a eficácia destes compostos para manejo de MO em conjunto à TFBM, uma terapia bem sedimentada e eficaz. Logo, justifica-se a avaliação de um produto contendo ambos os compostos. Os produtos deste estudo, à base de L-G e AH, na forma de gel e colutório, podem ser aplicados em toda mucosa bucal e o gel pode ser deglutido, agindo sobre úlceras não irradiadas pela terapia de fotobiomodulação. Este é o primeiro estudo randomizado controlado utilizando esta associação terapêutica da L-G e o AH (reportado neste estudo como TTM) em pacientes com CCP submetidos à RT ou QRT.

5 HIPÓTESE

A hipótese deste estudo é que participantes tratados com medicamento contendo L-G e AH (TTM) em conjunto com o PPO e TFBM, apresentarão redução da gravidade da MO, da interrupção RT e do impacto na QV. Além disso, espera-se que este protocolo terapêutico permita melhor adesão ao tratamento oncológico quando comparado aos participantes que receberam apenas PPO e TFBM.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 Delineamento do estudo e seleção da amostra

Um ensaio clínico randomizado controlado foi delineado com indivíduos diagnosticados e em tratamento com câncer de boca (CB) e orofaringe submetidos a RT, associada ou não à QT, atendidos no Serviço de Odontologia (SOD) do Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (HCAJ-ACCG – Goiânia/GO). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de ética da ACCG sob o número 4.898.517 (CAAE 48320921.6.0000.0031) e registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - REBEC nº. RBR-6bmgcv, UTN: U1111-1273-7837. Para inclusão na pesquisa, os participantes concordaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O período de recrutamento do estudo foi de agosto de 2021 a junho de 2023, quando 147 pacientes foram convidados a participarem do estudo, entretanto, 95 não apresentaram os critérios de inclusão, e do total, 52 participantes foram recrutados. Um participante do grupo B foi excluído por não ter seguido os protocolos estabelecidos e 3 participantes foram excluídos por perda de segmento, 2 do Grupo A e 1 do Grupo B. Ao todo 48 participantes foram analisados e randomizados: Grupo A (n=24) e B (n=24). **Figura 2.**

O total da amostra foi por conveniência e tendo como base trabalhos prévios descritos por Oberoi *et al.*, (2014), Moraes *et al.* (2020), Arantes *et al.*, (2021) e Martins *et al.* (2021), levando em consideração a prevalência de casos de maior gravidade de MO de pacientes submetidos a TFBM. No Grupo A foram alocados 24 participantes (PPO + TFBM) e no Grupo B, 24 participantes [L-G e AH, Oralcare® - WeCare - São Paulo-SP (Tratamento Tópico Medicamentoso – TTM) + PPO + TFBM].

Como critério para inclusão foram convidados participantes maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, de qualquer etnia/cor de pele/raça, edêntulos totais e/ou parciais ou não, com câncer de cavidade oral e orofaringe, submetidos à RT (associada ou não a QT) com uma dose mínima total de 60Gy e mínima diária de 2Gy. Além disso, foi levado em consideração a *performance status* do paciente com base na PS-ECOG (Anexo D), elaborada por Oken *et al.*, 1982, onde apenas pacientes com escore 0, 1 e 2 foram incluídos no estudo.

Pacientes com tumores em glândulas salivares, portadores da síndrome de Sjögren, com doenças infecciosas, ou indivíduos que realizaram RT paliativa ou com histórico de tratamento oncológico anterior na região de CP não foram recrutados. E da mesma maneira, indivíduos diagnosticados com linfoma, melanoma ou câncer de pele. E como critérios para exclusão durante o desenvolvimento do ensaio clínico era informe de óbito, desistência e ou faltas consecutivas em cinco ou mais sessões de TFBM. Os casos de desistência ou falta no ensaio clínico dos participantes não excluía a assistência da equipe de odontologia do HCAJ (Figura 2).

Variáveis sociodemográficas, como sexo, idade, cor de pele, etnia e ocupação, foram coletadas. Além dessas, fatores de risco como exposição ocupacional, hábito de etilismo e tabagismo também foram registrados.

6.2 Randomização

Os participantes foram aleatoriamente alocados em dois grupos: A - PPO + TFBM (5 vezes por semana) e B – TTM (todos os dias da semana, inclusive finais de semana e feriados) na forma de gel (2 vezes ao dia) e colutório (3 vezes ao dia) (concomitantemente) + PPO + TFBM 5 vezes por semana. Um gerador online de números randomizados (www.randomizer.org) foi utilizado para alocar os participantes nos grupos. A randomização em bloco foi realizada com o índice de alocação de 1:1. Foram gerados 13 blocos com 4 letras cada (sendo 2A – PPO + TFBM, e 2B – PPO + TFBM + TTM), totalizando 52 participantes. A sequência foi gerada por um colaborador independente, que não teve acesso as avaliações do estudo.

Para cada grupo, foram confeccionadas 26 letras A e B, correspondentes aos grupos, e foram colocadas em envelopes opacos e numerados em ordem crescente de 1 a 52. O envelope com o grupo correspondente foi aberto somente na primeira sessão de RT. O pesquisador responsável pela avaliação da MO era cego em relação ao grupo de alocação do paciente, e não teve contato com os participantes, pois a avaliação foi realizada por meio de fotografias intraorais dos participantes em momento único ao final do estudo.

6.3 Grupos de estudo

6.3.1 Grupo A - PPO + TFBM

Os participantes desse grupo foram submetidos a TFBM concomitantemente à primeira sessão da RT (baseline), sendo realizada após a sessão de RT, e ocorrendo desta forma até o término do tratamento radioterápico. Pacientes não incluídos na análise estatística por não participação de todas as etapas do estudo (n=2), receberam suporte do serviço de odontologia do HCAJ e da laserterapia durante e após tratamento oncológico. Por razões éticas, os pacientes que participaram de todas as fases da coleta de dados e que apresentaram MO de maior gravidade (graus 3 e 4) ao final do tratamento receberam sessões adicionais de TFBM.

Antes de cada sessão, a ponta do laser era desinfetada com solução de álcool 70% e envolvida com saco plástico. O laser não foi irradiado em uma distância menor do que 1 cm quando lesões malignas estiveram presentes, ou próximos a sítios cirúrgicos ou tumorais.

Os sítios anatômicos utilizados para irradiação com TFBM foram: mucosa jugal direita e esquerda (10 pontos cada), mucosa labial superior e inferior (4 pontos cada), palato duro (3 pontos), palato mole (3 pontos), borda lateral de língua (10 pontos em cada lado), dorso da língua (3 pontos próximos ao ápice), soalho de boca (2 pontos) e comissura labial (1 ponto de cada lado). A distribuição e os locais de aplicação do laser foram baseados nos estudos de Oton-Leite *et al.*, (2013), Morais *et al.*, (2020) Martins *et al.*, (2020, 2023), e as sessões de TFBM foram feitas durante 5 dias por semana consecutivos, desde o primeiro dia de radioterapia até a última sessão de RT (MORAIS *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2020, 2023). Já o protocolo de dose de irradiação foi baseado no trabalho de Oba *et al.*, 2021 com potência de 100 mW, 1 Joule por ponto, densidade de energia de 33,3 J/cm². O laser utilizado foi o Laser Duo (MMOptics, São Paulo, Brasil (Vide quadro 1)). Os participantes deste grupo também foram submetidos ao Protocolo Preventivo Odontológico (PPO) do Hospital de Câncer Araújo Jorge sendo orientados quanto a manutenção de uma boa higiene oral, ingestão de água de no mínimo 1,5 litros ao dia, uso de bochechos de fluoreto de sódio 0,05% (3 vezes ao dia para pacientes dentados) e digluconato de clorexidina 0,12% (2 vezes ao dia), eliminação de focos de infecção e tratamento odontológico

básico restaurador e periodontal quando necessário (OTON-LEITE *et al.*, 2013, MORAIS *et al.*, 2020, MARTINS *et al.*, 2021, 2023).

Quadro 1 - Protocolo de TFBM* utilizado no estudo.

Grandeza	Valores numéricos/unidade de medida*	Definição dos parâmetros
Comprimento de Onda	660nm	Corresponde à distância entre dois máximos e dois mínimos, medida na direção em que a onda está se movimentando.
Potência	0,1 Watts (W)	Representa a taxa de Energia que está sendo depositada.
Densidade de Energia (Fluência)	33,3 J/cm ²	É a energia total transmitida por um feixe laser por unidade de área.
Área de fibra óptica/Spot	0,03cm ²	Tamanho do diâmetro da fibra óptica
Energia por ponto	1 Joule (J)	Unidade de medida
Irradiância	3,33W/cm ²	É definida como a Potência útil do Laser, dividida pela área irradiada.
Tempo	10s	Tempo de aplicação por ponto
Energia de Fótons	1,9eV	É a energia carregada por um único Fóton e está diretamente relacionada à frequência e ao comprimento de onda eletromagnética do fóton.
Fluência de Fótons	63,27p.j/ cm ²	Irradiância (W/cm ²) x Tempo(s) x Energia de Fótons (eV).
Energia Fotônica	14,06E	Einstein é uma unidade de medida em fotoquímica correspondente à energia luminosa absorvida por um mol de reagente. O nome vem do físico Albert Einstein. Como se trata de um número de fótons, não há largura de banda para os comprimentos de onda, depende apenas da energia dos fótons considerados.

Fonte: O autor, 2023.

* laser duo MMoptics.

6.3.2 Grupo B – PPO + TFBM + TTM

Os participantes do grupo B compareceram a todas as sessões de consulta e receberam TFBM e receberam os cuidados do Protocolo Preventivo Odontológico (PPO) e utilizavam o TTM na forma de colutório e gel. O colutório a base de água, continha sorbitol, glicerina, hidroxietilcelulose, glutamina, xilitol, benzoato de sódio, sorbato de potássio, PEG-40 Hydrogenated Castor oil, fluoreto de sódio (concentração de flúor 1356,75 ppm) e aromatizante. Os pacientes foram orientados a utilizarem 10ml (medidos na tampa da embalagem), na forma de bochecho, 3 x ao dia, por 30 segundos, após a higiene oral (escovação dos dentes e língua), durante toda a RT ou QRT, e até a completa cicatrização das úlceras. A composição do gel constituída por água (71,4%), glicerina (15%), hidroxietilcelulose (8,5%), benzoato de sódio (0,5%), sorbato de potássio (0,5%), L-glutamina (2%), ácido hialurônico hidrolizado (0,01%). O gel foi disponibilizado na forma de sachês e aplicado sobre toda a mucosa oral, podendo ser deglutido, 2 vezes ao dia, durante todo o tratamento radioterápico. Por exemplo, paciente que realizou 35 sessões de RT, sendo 5 sessões semanais, levou no mínimo 7 semanas para concluir o tratamento.

Outro aspecto que merece consideração é que os participantes do grupo B, não realizavam o uso do TTM próximo às consultas para a irradiação com o laser, sempre respeitando um período de uma hora no mínimo antes das sessões de fotobiomodulação.

Pacientes não incluídos na análise estatística por desistência (n=1), ou não participação de todas as etapas do estudo (n=1), receberam suporte do serviço de odontologia e da TFBM durante e após tratamento oncológico.

6.4 Desfechos

A efetividade do tratamento foi avaliada pela baixa frequência ou redução de MO de maior gravidade (3 ou 4), com base nos critérios estabelecidos pela OMS e NCI, e pelo impacto na QV e pela percepção dos sintomas pelos participantes. Graus 3 e 4 das escalas da OMS e NCI (versão 5.0) foram consideradas como MO de maior gravidade e graus 1 e 2 de menor gravidade.

6.5 Avaliação da MO

A gravidade da MO foi avaliada por meio de fotografias padronizadas e questionário próprio por um pesquisador treinado previamente e cego quanto aos grupos (Coeficiente Kappa igual a 0,92, $p < 0,01$). As sequencias fotográficas foram obtidas na primeira consulta e nas sessões pós radioterapia (7^a, 14^a, 21^a e 30^a). Os sítios anatômicos fotografados foram mucosa labial superior e inferior, mucosa jugal direita e esquerda, palato duro, palato mole, borda lateral de língua e soalho de boca.

Para a gradação da gravidade da MO foram utilizadas as Classificações da OMS (PARULEKAR *et al.*, 1998) e também do Nacional Cancer Institute (NCI; EUA), por se tratar de duas escalas que permitem esta graduação e se complementam, permitindo analisar do ponto de vista clínico a gravidade da MO.

De acordo com a escala da OMS, a MO é classificada em:

- 0: Sem alterações.
- 1: Ardência e eritema.
- 2: Eritema, úlceras, dieta sólida.
- 3: Confluência de úlceras, dieta líquida.
- 4: Impossibilidade de alimentação via oral.

Segundo o NCI, a MO é classificada em:

- 0: Sem alterações.
- 1: Assintomático ou sintomas leves; intervenção não indicada.
- 2: Dor moderada, mas não interferindo na ingestão oral;
- 3: Dor intensa e interferência na ingestão oral.
- 4: Consequências potencialmente fatais e indicação de intervenção urgente.

6.6 Qualidade de vida

A versão brasileira, adaptada e validada do questionário OHIP (Oral Health Impact Profile), foi aplicada em seu modelo simplificado (OHIP-14) (OLIVEIRA; NADANOVSKY, 2005), para aferir o impacto na QV pertinente à saúde oral dos participantes (Anexo A). O questionário abrange 14 questões, classificadas em 7 áreas: limitação funcional, dor física, desconforto psicológico, limitação física,

limitação psicológica, limitação social e incapacidade. As questões foram respondidas com base em uma escala com 5 pontos do tipo Likert e para cada resposta um escore específico era anotado, e ao final eram somados os escores e obtidos o escore final.

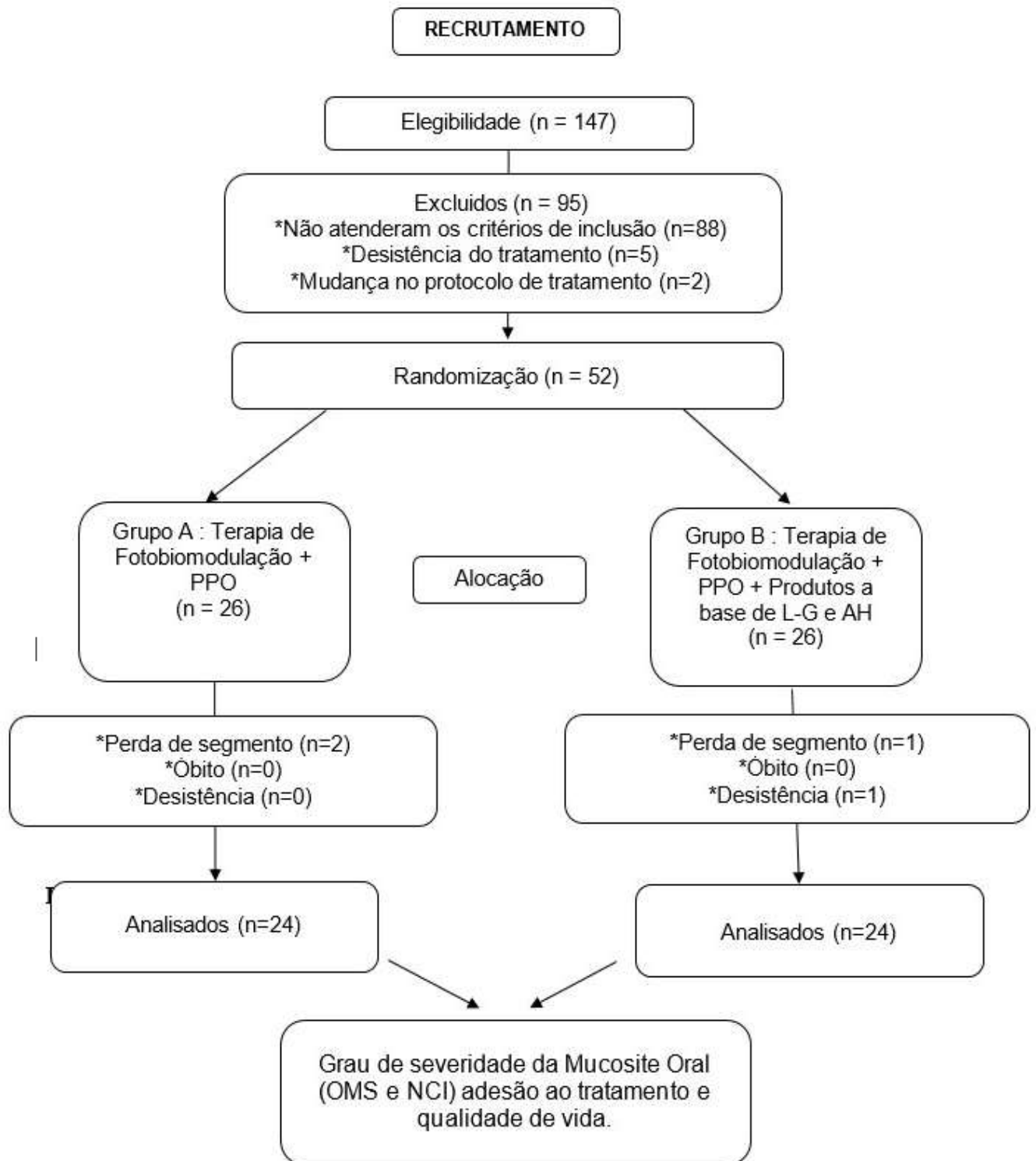
A versão traduzida da escala PROMS também foi utilizada para avaliar a percepção dos sintomas relacionada à saúde oral e aos efeitos da MO reportados pelo paciente (KUSHNER *et al.*, 2008). Essa escala foi originalmente usada para avaliar a MO induzida pela QT, no entanto, seu uso em pacientes submetidos a RT também é possível (GUSSGARD *et al.*, 2014), tendo sido utilizado em trabalhos anteriores deste grupo de pesquisa (MORAIS *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2021). Essa escala contém 10 questões, as quais foram respondidas tendo como referência uma Escala Visual Analógica de 10cm ininterruptos (Anexo B). Ao participante era solicitado para indicar o escore de cada item. A soma dos 10 itens foi utilizada como o escore final da escala PROMS. Os resultados dessa avaliação permitem inferir dados de qualidade de vida, embora não seja o objeto específico dessa avaliação. A inferência na QV foi mensurada após somar os valores de cada escala dos sintomas orais, e quanto maior o valor, pior a qualidade de vida. Isto para ambos os instrumentos de avaliação.

6.7 Avaliação de Adesão ao Tratamento/PPO

Com relação à adesão aos protocolos instituídos, os participantes foram analisados por meio do questionário Morisky – MMAS-8 (Anexo C), versão validada por Morisky *et al.* (2008). MMAS-8 possui uma pontuação que varia de 0 a 8. A pontuação obtida foi classificada em baixa adesão (<6), adesão moderada (6-7) e alta adesão (8).

Os instrumentos foram aplicados, por meio de entrevista, na primeira consulta (baseline) e após as 7^a, 14^a, 21^a e 30^a sessões de RT. Os questionários aplicados antes da sessão de TFBM.

Figura 2 - Fluxograma do estudo



Fonte: o autor, 2023

6.8 Análise estatística dos dados

As características clínicas e demográficas, modalidade de tratamento oncológico, interrupção de radioterapia dos grupos A e B são apresentados por meio de análise descritiva (frequência e percentual de cada grupo). Teste de Kolmogorov-Smirnov foi calculado para estimar a distribuição dos valores de amostragem (Teste de normalidade). Teste de Pearson chi-square foi utilizado para associação das variáveis categóricas, e o teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas. Coeficiente de correlação de Sperman foi utilizado para estimar a correlação entre variáveis relacionadas. Para a avaliação de concordância intra-examinador das classificações da MO foi realizado o teste Kappa. Para a análise estatística dos dados, foi utilizado o programa SPSS versão 21.0. O nível de significância considerado foi de 5%.

7 RESULTADOS

7.1 Dados clínicos-patológicos

Os dados clínico-patológicos estão sumarizados na **Tabela 1**, e a maioria dos participantes eram do sexo masculino (70,8%), com idade média de 57,42 anos, composta por indivíduos tabagistas (n=31, 64,6%) e etilistas (n= 23, 47,9%).

Dentre os CCP investigados a maior ocorrência foi de tumor de palato mole (50,0%), sendo 33,3% de tumores nos estadiamentos T2, T3 e T4, sem comprometimento nodal (metástase loco regional) em 43,8%, e nenhuma metástase à distância foi detectada em 79,2% dos participantes, segundo a classificação TNM (American Joint Committee on Cancer - AJCC).

Chama a atenção que RT associada à QT (QRT) foi prescrita para 64,6% (n=31) dos participantes, e RT associada à QT e cirurgia foi administrada para apenas 15 participantes (31,3%).

Tabela 1 - Dados clínico-demográficos e patológicos dos pacientes alocados nos grupos A (n=24) e B (n=24)

	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Total n (%)
Idade # Média ± d.p.	57,96 ± 10,67	56,87 ± 12,10	57,42 ± 11,30
Sexo			
Feminino	6 (25)	8 (33,3)	14 (29,2)
Masculino	18 (75)	16 (66,7)	34 (70,8)
Tabagismo			
Sim	15 (62,5)	16 (66,7)	31 (64,6)
Não	6 (25)	5 (20,8)	11 (22,9)
Ex-fumante	3 (12,5)	3 (12,5)	6 (12,5)
Etilismo			
Sim	12 (50,0)	11 (45,8)	23 (47,9)
Não	5 (20,8)	3 (12,5)	8 (16,7)
Ex-etilista	7 (29,2)	10 (41,7)	17 (35,4)
Localização			
Mucosa jugal	2 (8,3)	1 (4,2)	3 (6,3)
Língua	9 (37,5)	10 (41,7)	19 (39,6)
Soalho	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,1)
Palato Mole	11 (45,8)	13 (54,2)	24 (50,0)
Rinofaringe	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,1)
Dor local			
Sim	14 (58,3)	14 (58,3)	28 (58,3)
Não	10 (41,7)	10 (41,7)	20 (41,7)
Otalgia			
Sim	8 (33,3)	9 (37,5)	17 (35,4)
Não	16 (66,7)	15 (62,5)	31 (64,6)
Dispneia			
Sim	1 (4,2)	1 (4,2)	3 (4,2)
Não	23 (95,8)	23 (95,8)	46 (95,8)
Disfagia			
Sim	12 (50,0)	21 (87,5)	33 (68,8)
Não	12 (50,0)	3 (12,5)	15 (31,3)
Odinofagia			
Sim	12 (50,0)	15 (62,5)	27 (56,3)
Não	12 (50,0)	9 (37,5)	21 (43,8)
Linfonodomegalia			
Sim	16 (66,7)	12 (50,0)	28 (58,3)
Não	8 (33,3)	12 (50,0)	20 (41,7)
Sangramento			
Sim	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (4,2)
Não	24 (100,0)	22 (91,7)	46 (95,8)

Estadiamento T			
T1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
T2	9 (37,5)	7 (29,2)	16 (33,3)
T3	6 (25)	10 (41,7)	16 (33,3)
T4	9 (37,5)	7 (29,2)	16 (33,3)
Metástase nodal (N)			
N0	7 (29,2)	14 (58,3)	21 (43,8)
N1	9 (37,5)	5 (20,8)	14 (29,2)
N2	7 (29,2)	5 (20,8)	12 (25)
N3	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,1)
Metástase (M)			
M0	19 (79,2)	19 (79,2)	38 (79,2)
M1	2 (8,3)	0 (0,0)	2 (4,2)
MX	3 (12,5)	5 (20,8)	8 (16,7)
Gradação histológica (OMS)			
I	15 (62,5)	10 (41,7)	25 (52,1)
II	8 (33,3)	14 (58,3)	22 (45,8)
III	1 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,1)
Cirurgia			
Sim	8 (33,3)	10 (41,7)	18 (37,5)
Não	16 (66,7)	14 (58,3)	30 (62,5)
Esvaziamento cervical			
Sim	7 (29,2)	7 (29,2)	14 (29,2)
Não	17 (70,8)	17 (70,8)	34 (70,8)
Tratamento oncológico			
QRT	15 (62,5)	16 (66,7)	31 (64,6)
Cirurgia + RT	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (4,2)
Cirurgia + QRT	9 (37,5)	6 (25)	15 (31,3)
Quimioterapia			
Sim	24 (100,0)	21 (87,5)	45 (93,8)
Não	0 (0,0)	2 (12,5)	3 (6,3)
Ciclo QT			
Semanal	15 (62,5)	14 (58,2)	29 (60,4)
21 em 21 dias	9 (37,5)	7 (29,2)	16 (33,3)
Não fez	0 (0,0)	3 (12,5)	3 (6,3)
Tipo de RT			
3D	3 (12,5)	4 (16,7)	7 (14,6)
IMRT	21 (87,5)	20 (83,3)	41 (85,4)

Abreviações: QT – Quimioterapia; RT – radioterapia; TFBM – fotobiomodulação.

Teste de Mann Whitney

Demais variáveis qui quadrado

A **tabela 2** apresenta o percentual de suporte pelas equipes transdisciplinares de saúde para cada grupo de participantes. Ambos os grupos foram contemplados por esta assistência especializada principalmente pela equipe de enfermagem.

Tabela 2 - Suporte transdisciplinar de saúde durante o tratamento dos pacientes alocados nos grupos A (n=24) e B (n=24)

Equipe de Suporte	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Total n (%)
Enfermagem			
Sim	24 (100,0)	22 (91,7)	46 (95,8)
Não	0 (0,0)	2 (8,3)	2 (4,2)
Nutrição			
Sim	17 (70,8)	17 (70,8)	34 (70,8)
Não	7 (29,2)	7 (29,2)	14 (29,2)
Psicologia			
Sim	11 (45,8)	9 (37,5)	20 (41,7)
Não	13 (54,2)	15 (62,5)	28 (58,3)
Fonoaudiologia			
Sim	14 (58,3)	11 (45,8)	25 (52,1)
Não	10 (41,7)	13 (54,2)	23 (47,9)
Fisioterapia			
Sim	12 (50,0)	8 (33,3)	20 (41,7)
Não	12 (50,0)	16 (66,7)	28 (58,3)
Assistência Social			
Sim	12 (50,0)	12 (50,0)	24 (50,0)
Não	12 (50,0)	12 (50,0)	24 (50,0)

7.2 Mucosite Oral

A **Tabela 3** e **Figura 3** sumariza os graus de MO aferido nos períodos baseline, 7^a, 14^a, 21^a e 30^a sessão de RT com base nas escalas da OMS e NCI para ambos os grupos. Independentemente da gravidade e tipo de classificação empregada (OMS e NCI), sinais e sintomas de MO foram observados a partir da sétima sessão de RT em todos os participantes, independente dos grupos.

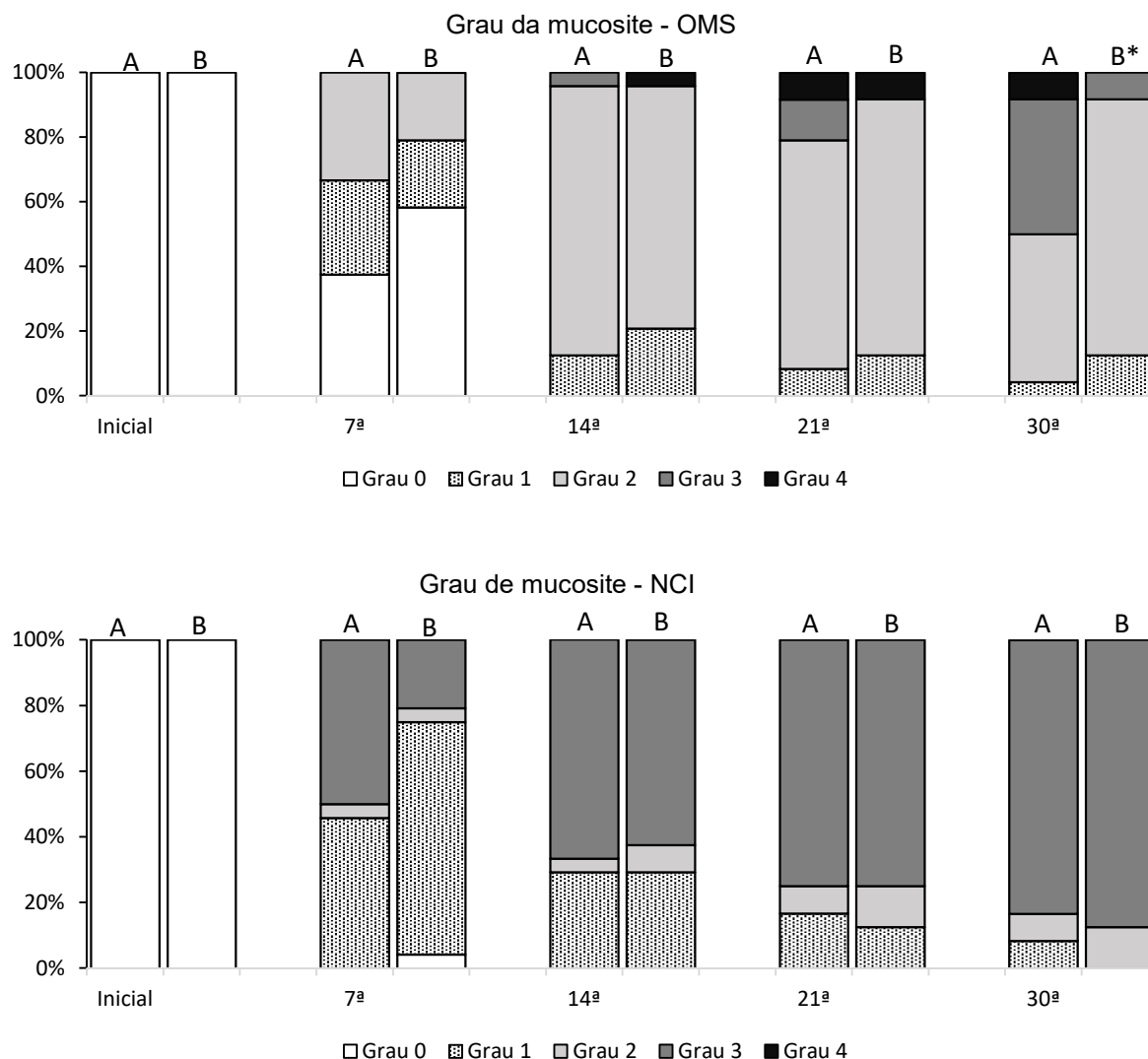
Tabela 3 - Escores de mucosite oral nos períodos de avaliação durante a RT nos grupos A (n=24) e B (n=24).

	Escore MO	OMS					NCI				
		n (%)					n (%)				
		0 RT	7ª RT	14ª RT	21ª RT	30ª RT	0 RT	7ª RT	14ª RT	21ª RT	30ª RT
GRUPO A	0	24 (100%)	9 (37,5%)	0	0	0	24 (100%)	0	0	0	0
	1	0	7 (29,2%)	3 (12,5%)	2 (8,3%)	1 (4,2%)	0	11 (45,8%)	7 (29,2%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)
	2	0	8 (33,3%)	20 (83,3%)	17 (70,8%)	11 (45,8%)	0	1 (4,2%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)
	3	0	0	1 (4,2%)	3 (12,5%)	10 (41,7%)	0	12 (50%)	16 (66,7%)	18 (75%)	20 (83,3%)
	4	0	0	0	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0	0	0	0	0
	Média (d.p.)	0	0,96 (±0,85)	1,92 (±0,40)	2,21 (±0,72)	2,54 (±0,72)	0	2,04 (±0,99)	2,37 (±0,92)	2,58 (±0,77)	2,75 (±0,60)
GRUPO B	0	24 (100%)	14 (58,3%)	0	0	0	24 (100%)	1 (4,2%)	0	0	0
	1	0	5 (20,8%)	5 (20,8%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)	0	17 (70,8%)	7 (29,2%)	3 (12,5%)	0
	2	0	5 (20,8%)	18 (75,0%)	19 (79,2%)	19 (79,2%)	0	1 (4,2%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)
	3	0	0	0	0	2 (8,3%)	0	5 (20,7%)	15 (62,5%)	18 (75%)	21 (87,5%)
	4	0	0	1 (4,2%)	2 (8,3%)	0	0	0	0	0	0
	Média (d.p.)	0	0,63 (±0,82)	1,87 (±0,61)	2,04 (±0,69)	1,96 (±0,46)	0	1,42 (±0,88)	2,33 (±0,91)	2,63 (±0,71)	2,88 (±0,33)

Valor p*	. ^a	0,348	0,457	0,346	0,015*	. ^a	0,160	0,833	0,842	0,329
-------------	----------------	-------	-------	-------	---------------	----------------	-------	-------	-------	-------

Teste do Qui-quadrado (Grupo A vs Grupo B). Abreviações: NCI – National Cancer Institute; MO: mucosite oral; RT – radioterapia; OMS – Organização Mundial da Saúde; *p<0,05.

Figura 3 - Escore de MO de acordo com a OMS e NCI nos tempos avaliados para ambos os grupos



Fonte: o autor

As barras correspondem à porcentagem de cada escore obtido nas diferentes sessões avaliadas.

Abreviações: OMS – Organização Mundial da Saúde; NCI – Nacional Cancer Institute.

A escala NCI registrou MO a partir da 7ª sessão de RT para ambos os grupos, sendo que nessa avaliação, 50% (n=12) dos participantes do Grupo A apresentavam MO de menor gravidade e 50% (n=12) apresentavam MO de maior gravidade, enquanto no Grupo B, 79,2% (n=19) apresentavam MO de menor gravidade e apenas 20,8% (n=5) apresentavam MO de maior gravidade ($p=0.03$).

Na 14ª sessão de RT, ainda segundo a NCI, o grupo A apresentou 4,2% dos participantes com grau 2 de MO e 66,7% com grau 3, enquanto no grupo B, 8,3% dos

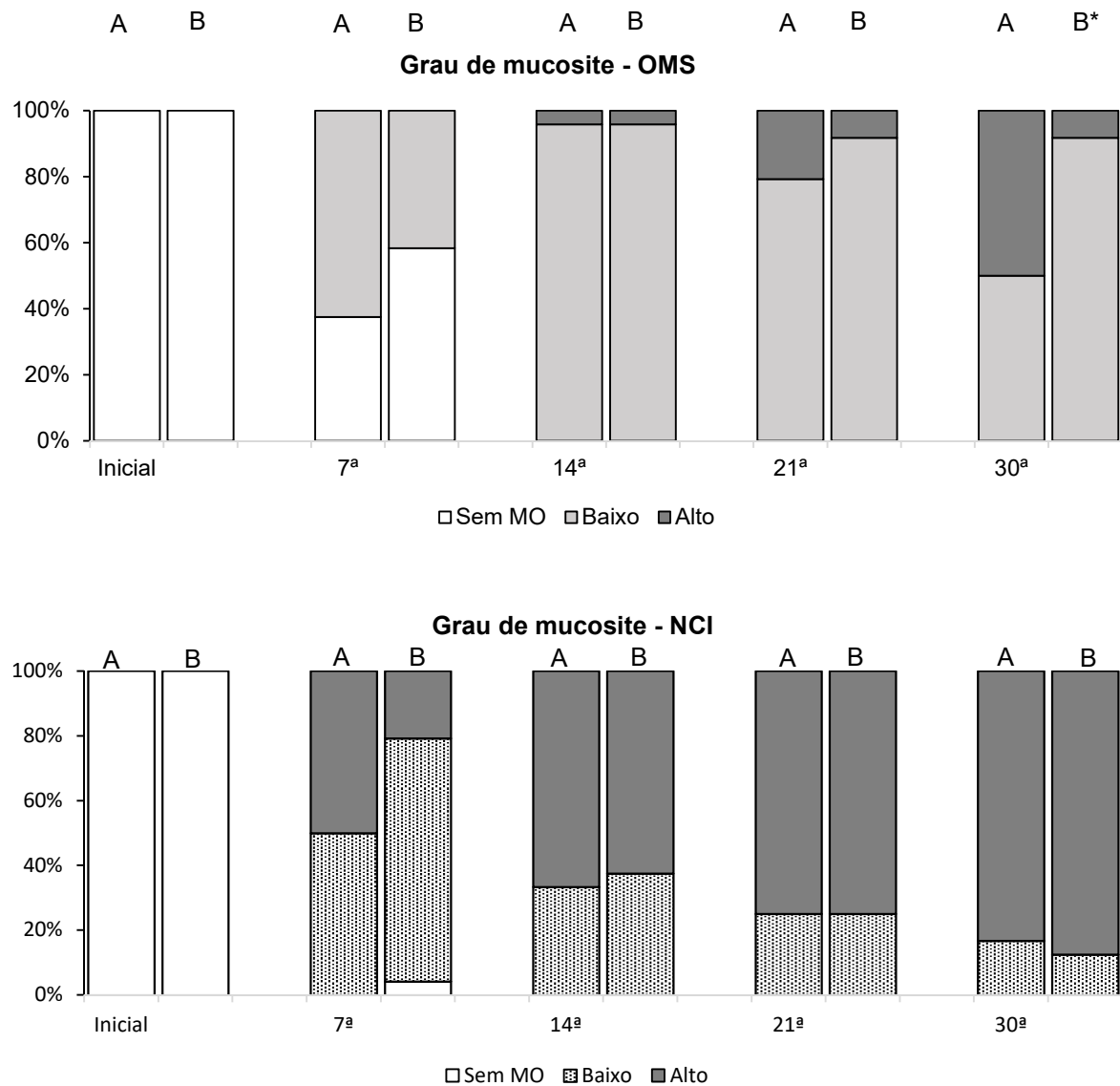
participantes apresentavam grau 2 de MO e 62,5% grau 3, ($p=0,833$). Nesse mesmo período de avaliação, segundo a OMS, o grupo A apresentou 83,3% dos participantes com MO grau 2 enquanto o grupo B registrou 75% dos participantes com MO grau 2.

Ainda segundo a OMS, na 21ª sessão, o grupo B demonstrou MO de grau 4 em dois participantes (8,3%) e nenhum com grau 3, enquanto no grupo A foram registrados três participantes com MO grau 3 (12,5%).

Na 30ª avaliação, segundo o NCI, 83,3% ($n=20$) dos participantes apresentaram MO de maior gravidade (grau 3 e 4), enquanto no grupo B foram 87,5% ($n=21$) ($p=0,32$).

De maneira interessante, destaca-se o fato de que ao final do tratamento radioterápico (30ª avaliação), 50% dos participantes do grupo A apresentavam mucosite de maior gravidade pela escala da OMS, enquanto somente 8,3% do grupo B apresentou essa gradação ($p<0,01$) **Figura 4 e Tabela 4**. Entre os graus da MO de ambas classificações (OMS e NCI) não houve correlação estatisticamente significativa nos momentos de avaliações 7ª($p=0,34$; $p=0,58$), 14ª($p=0,44$; $p=0,80$), 21ª($p=0,19$; $p=0,82$) e 30ª($p=0,78$; $p=0,85$) sessões de RT.

Figura 4 - Gradação de MO dicotomizada de acordo com a OMS e NCI nos tempos avaliados para ambos os grupos



Fonte: o autor

As barras correspondem à porcentagem de cada escore obtido nas diferentes sessões avaliadas.

Abreviações: OMS – Organização Mundial da Saúde; NCI – Nacional Cancer Institute.

Tabela 4 - MO de maior gravidade e menor gravidade em ambos os grupos nos diferentes períodos de avaliação

Gravidade da MO		OMS					NCI				
		Baseline	7ªRT	14ªRT	21ªRT	30ªRT	Baseline	7ªRT	14ªRT	21ªRT	30ªRT
GRUPO A	Sem MO	24 (100%)	9 (37,5%)	0	0	0	24 (100%)	0	0	0	0
	Menor gravidade	0	15 (62,5%)	23 (95,8%)	19 (79,2%)	12 (50%)	0	12 (50%)	8 (33,3%)	6 (25,0%)	4 (16,7%)
	Maior gravidade	0	0	1 (4,2%)	5 (20,8%)	12 (50%)	0	12 (50%)	16 (66,7%)	18 (75%)	20 (83,3%)
GRUPO B	Sem MO	24 (100%)	14 (58,3%)	0	0	0	24 (100%)	1 (4,2%)	0	0	0
	Menor gravidade	0	10 (41,7%)	23 (95,8%)	22 (91,7%)	22 (91,7%)	0	18 (75%)	9 (37,5%)	6 (25,0%)	3 (12,5%)
	Maior gravidade	0	0	1 (4,2%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)	0	5 (20,8%)	15 (62,5%)	18 (75%)	21 (87,5%)
Valor de p		. ^a	0,14	0,75	0,220	0,001*	. ^a	0,079	0,763	0,63	0,683

Teste do Qui-quadrado (Grupo A vs Grupo B). Abreviações: NCI – National Cancer Institute; MO: mucosite oral; RT – radioterapia; OMS – Organização Mundial da Saúde. *p<0,05; a: variável constante, nenhum cálculo estatístico foi realizado.

7.3 Análise à adesão terapêutica MORISKY, OHIP-14 e PROMS

Com referência a adesão terapêutica (MORISKY), nota-se que os pacientes do grupo B tiveram uma adesão significativamente maior durante a 21ª e 30ª sessão de RT [Baseline ($p=0,535$), 7ª ($p=0,065$), 14ª ($p=0,063$), 21ª ($p=0,033$) e 30ª sessão de RT ($p=0,002$)] (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Escores do MORISKY-MMAS8, OHIP-14 e PROMS, nos diferentes períodos avaliados em ambos os grupos

Instrumento	Avaliação	Grupo A (n = 24)	Grupo B (n = 24)	Valor p^*
MORISKY	baseline	6,50 (3,5-8)	6,75 (3-8)	0,530
	7ª RT	6,62 (4,5-8)	7,75 (4,5-8)	0,050
	14ª RT	6,5 (3,5-8)	6,75 (4,5-8)	0,063
	21ª RT	6,62 (5,5-7,75)	7,75 (3,5-8)	0,033*
	30ª RT	6,5 (4,5-8)	7,75 (5,50-8)	0,002*
OHIP-14	baseline	11,69 (1,4-16,03)	8,3 (1,94-17,9)	0,060
	7ª RT	12,32 (2,89-20,49)	8,51 (4-18,20)	0,008*
	14ª RT	15,06 (7,55-20,49)	11,45 (4,45-16,07)	<0,001*
	21ª RT	17,40 (8,78-26,29)	12,85 (8,20-16,43)	<0,001*
	30ª RT	20,30 (8,87-26,70)	13,69 (5,04-20,49)	0,001*
PROMS	baseline	15 (0-38)	10 (0-43)	0,170
	7ª RT	25,50 (7-48)	10 (1-51)	<0,001*
	14ª RT	41,5 (14-71)	25,50 (8-63)	<0,001*
	21ª RT	56,5 (27-85)	33 (12-69)	<0,001*
	30ª RT	65,5 (31-95)	40 (22-68)	<0,001*

*Teste de Mann-Whitney, Abreviações: RT: radioterapia.

Mediana (mínimo e máximo)

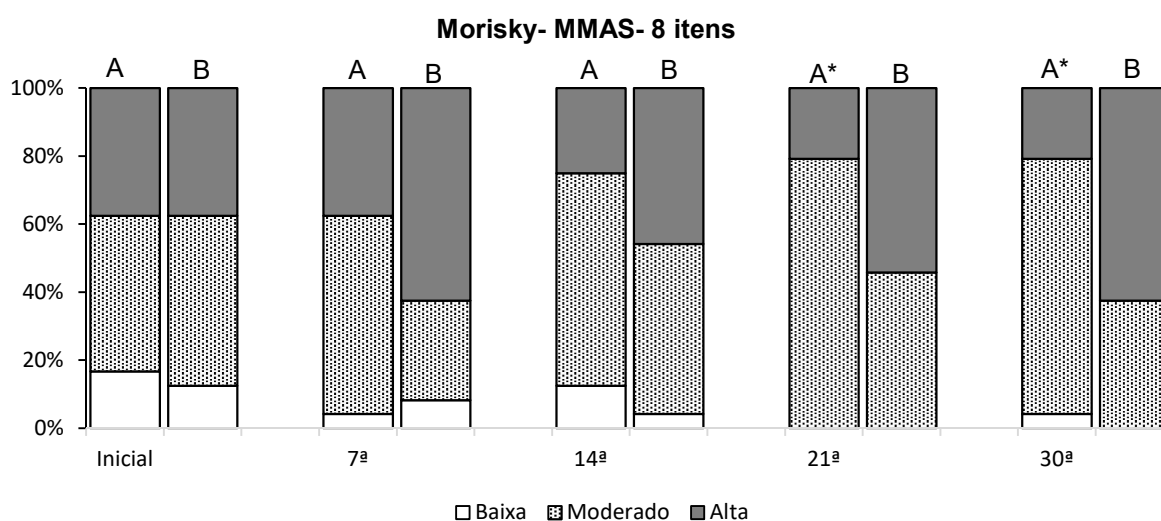
No que se refere ao grau de adesão ao PPO, observa-se que na 21ª avaliação durante a RT, houve adesão moderada em 79,2% dos participantes do Grupo A ($p=0,01$). Enquanto isso, no Grupo B verificou-se que a maioria dos pacientes tiveram alta adesão (54,2%) – ($p=0,01$). Na 30ª avaliação da adesão ao PPO, constatou-se

que o Grupo A permaneceu com a maioria dos participantes com adesão moderada (75%) – ($p=0,01$). De forma semelhante, a maior parte dos pacientes do Grupo B permaneceram com alta adesão ao PPO (62,5%) – ($p=0,01$) – **Figura 5 e Tabela 6**.

Houve fraca correlação entre a adesão moderada no grupo A e alta adesão no grupo B (coeficiente de correlação de Spearman 0,34, $p=0,017$) durante a 21ª sessão de RT. Também houve fraca correlação entre adesão moderada ao PPO no grupo A e alta adesão grupo B (coeficiente de correlação de Spearman=0,43, $p<0,01$) durante a 30ª sessão de RT.

Não houve correlação estatística entre os graus da MO (OMS e NCI) e graus de adesão ao PPO nos momentos de avaliações 7ª, 14ª, 21ª e 30ª sessões de RT nos grupos avaliados ($p>0,05$).

Figura 5 - Gráfico ilustrando o grau de adesão ao PPO (Morisky- MMAS 8 itens) por grupos (A e B)



Fonte: o autor

As barras correspondem à porcentagem de cada escore obtido nas diferentes sessões avaliadas.

Tabela 6 - Categorização do Morisky-MMAS-8 itens nos grupos A e B

Grupos	A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)
Tempos de avaliações / Escore	BASELINE		7RT		14RT		21RT		30RT	
ADESÃO BAIXA	4 (16,7%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	2 (8,3%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,2%)	0 (0,0%)
ADESÃO MODERADA	11 (45,8%)	12 (50%)	14 (58,3%)	7 (29,2%)	15 (62,5%)	12 (50%)	19 (79,2%)	11 (45,8%)	18 (75%)	9 (37,5%)
ADESÃO ALTA	9 (37,5%)	9 (37,5%)	9 (37,5%)	15 (62,5%)	6 (25%)	11 (45,8%)	5 (20,8%)	13 (54,2%)	5 (20,8%)	15 (62,5%)
Valor de p	0,91		0,12		0,24		0,01*		0,01*	

*Significância estatística

Com relação aos escores obtidos no questionário OHIP-14, que afere o impacto na QV de forma sistêmica e abrange domínios de dor física, limitação funcional, desconforto psicológico/social e incapacidade, os resultados demonstraram que os participantes do grupo B tiveram a QV menos impactada ao longo do curso da RT ou QRT, sendo que este achado alcançou significância nas avaliações ocorridas na 7ª ($p=0,008$), 14ª ($p<0,001$), 21ª ($p<0,001$) e 30ª sessão de RT ($p=0,001$) (Tabela 5).

Em relação ao questionário Ohip-14 observou-se significância estatística em todos os seus domínios, exceto em relação à mudança do paladar e a presença de alterações bucais, independente do período de avaliação do estudo. No baseline notou-se que a maioria dos pacientes estavam exercendo suas atividades diárias em ambos os grupos (A e B). Na 7ª avaliação, houve significância estatística, principalmente, aos aspectos relacionados as condições psicológicas (sendo a maioria no Grupo A representados pela opção “as vezes” e no Grupo B representado por “raramente”).

Na 14ª sessão de RT a alimentação ficou prejudicada principalmente no Grupo A, houve alterações psicológicas (sendo a maioria no Grupo A representados pela opção “as vezes” e no Grupo B representado por “raramente”) e prejuízo as suas atividades diárias. Na 21ª avaliação notou-se significâncias estatísticas de todos os domínios entre o Grupo A e o Grupo B, exceto na alteração do paladar (maioria no Grupo A representados pela opção “constantemente” e no Grupo B representado por “as vezes”).

Na 30ª sessão foi observado que a presença dos eventos adversos na boca prejudicou a maioria dos pacientes durante a fala (principalmente no Grupo A), a alimentação (ambos os grupos – “constantemente”), o bem-estar psicológico (Grupo A - “constantemente”, e no Grupo B - “as vezes”) e a realização das atividades diárias (Grupo A - “constantemente”, e no Grupo B - “as vezes”). A tabela 7 sumariza os resultados para cada domínio avaliado.

Tabela 7 - Domínios Ohip-14.

Número da questão	Questão	Escala (likert)	BASELINE		7RT		14RT		21RT		30RT	
			GRUPO		GRUPO		GRUPO		GRUPO		GRUPO	
			A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)	A n (%)	B n (%)
1	Problema para falar por causa de problemas na boca	0	5 (20,8)	7 (29,2)	5 (20,8)	8 (33,3)	1 (4,2)	4 (16,7)	0	3 (12,5)	0	1 (4,2)
		1	11 (45,8)	13 (54,2)	10 (41,7)	13 (54,2)	8 (33,3)	14 (58,3)	3 (12,5)	11 (45,8)	3 (12,5)	10 (41,7)
		2	8 (33,3)	4 (16,7)	9 (37,5)	3 (12,5)	13 (54,2)	5 (20,8)	14 (58,3)	10 (41,7)	8 (33,3)	10 (41,7)
		3	0	0	0	0	2 (8,3)	1 (4,2)	7 (29,2)	0	12 (50,0)	3 (12,5)
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4,2)	0
		Valor de p	0,40		0,13		0,06		<0,01*		0,02*	
2	Sabor dos alimentos	0	8 (33,3)	8 (33,3)	0	3 (12,5)	0	0	1 (4,2)	0	1 (4,2)	1 (4,2)
		1	9 (37,5)	14 (58,3)	6 (25,0)	10 (41,7)	0	4 (16,7)	0	2 (8,3)	0	0
		2	7 (29,2)	1 (4,2)	13 (54,2)	7 (29,2)	6 (25,0)	7 (29,2)	2 (8,3)	3 (12,5)	1 (4,2)	1 (4,2)
		3	0	1 (4,2)	3 (12,5)	4 (16,7)	15 (62,5)	11 (45,8)	11 (45,8)	15 (62,5)	7 (29,2)	16 (66,7)
		4	0	0	2 (8,3)	0	3 (12,5)	2 (8,3)	10 (41,7)	4 (16,7)	15 (62,5)	6 (25,0)
		Valor de p	0,08		0,09		0,18		0,17		0,06	
3	Dor na boca	0	4 (16,7)	4 (16,7)	2 (8,3)	3 (12,5)	1 (4,2)	2 (8,3)	1 (4,2)	0	1 (4,2)	0
		1	11 (45,8)	12 (50,0)	7 (29,2)	15 (62,5)	5 (20,8)	8 (33,3)	4 (16,7)	6 (25,0)	2 (8,3)	5 (20,8)
		2	8 (33,3)	7 (29,2)	12 (50,0)	4 (16,7)	10 (41,7)	12 (50,0)	5 (20,8)	14 (58,3)	6 (25,0)	10 (41,7)
		3	1 (4,2)	1 (4,2)	3 (12,5)	2 (8,3)	8 (33,3)	2 (8,3)	13 (54,2)	4 (16,7)	12 (50,0)	9 (37,5)

4	Sentiu-se incomodado ao comer por causa de problemas na boca	4	0	0	0	0	0	1 (4,2)	0	3 (12,5)	0			
		Valor de <i>p</i>		0,99	0,06		0,18		0,02*		0,15			
		0	2 (8,3)	4 (16,7)	0	4 (16,7)	0	2 (8,3)	1 (4,2)	0	1 (4,2)	1 (4,2)		
		1	11 (45,8)	11 (45,8)	8 (33,3)	9 (37,5)	2 (8,3)	5 (20,8)	0	4 (16,7)	0	1 (4,2)		
		2	10 (41,7)	8 (33,3)	11 (45,8)	8 (33,3)	10 (41,7)	14 (58,3)	6 (25,0)	14 (58,3)	6 (25,0)	11 (45,8)		
		3	1 (4,2)	1 (4,2)	5 (20,8)	3 (12,5)	12 (50,0)	3 (12,5)	16 (66,7)	6 (25,0)	13 (54,2)	11 (45,8)		
		4	0	0	0	0	0	0	1 (4,2)	0	4 (16,7)	0		
		Valor de <i>p</i>		0,82	0,16		0,02*		<0,01*		0,15			
		5	Ficou preocupado por causa dos problemas na boca	0	1 (4,2)	0	1 (4,2)	0	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	0	1 (4,2)	0
				1	3 (12,5)	9 (37,5)	2 (8,3)	10 (41,7)	1 (4,2)	8 (33,3)	1 (4,2)	6 (25,0)	1 (4,2)	4 (16,7)
2	17 (70,8)			12 (50,0)	18 (75,0)	12 (50,0)	16 (66,7)	13 (54,2)	13 (54,2)	16 (66,7)	8 (33,3)	17 (70,8)		
3	3 (12,5)			1 (4,2)	3 (12,5)	1 (4,2)	6 (25,0)	2 (8,3)	8 (33,3)	1 (4,2)	12 (50,0)	3 (12,5)		
4	0			2 (8,3)	0	1 (4,2)	0	0	1 (4,2)	1 (4,2)	2 (8,3)	0		
Valor de <i>p</i>				0,09	0,05		0,05		0,03*		<0,01*			
6	Ficou estressado por causa dos problemas na boca			0	1 (4,2)	2 (8,3)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (4,2)	0	0	0	0
				1	3 (12,5)	7 (29,2)	3 (12,5)	12 (50,0)	0	11 (45,8)	1 (4,2)	8 (33,3)	1 (4,2)	10 (41,7)
				2	17 (70,8)	13 (54,2)	16 (66,7)	10 (41,7)	15 (62,5)	10 (41,7)	12 (50,0)	15 (62,5)	9 (37,5)	11 (45,8)
				3	3 (12,5)	0	4 (16,7)	0	8 (33,3)	2 (8,3)	10 (41,7)	1 (4,2)	13 (54,2)	3 (12,5)
		4	0	2 (8,3)	0	1 (4,2)	0	0	1 (4,2)	0	1 (4,2)	0		
		Valor de <i>p</i>		0,11	0,02*		<0,01*		<0,01*		<0,01*			

10	Sentiu-se envergonha do por causa de problemas na boca	0	2 (8,3)	6 (25,0)	1 (4,2)	7 (29,2)	1 (4,2)	7 (29,2)	1 (4,2)	6 (25,0)	1 (4,2)	4 (16,7)
		1	10 (41,7)	14 (58,3)	9 (37,5)	14 (58,3)	8 (33,3)	14 (58,3)	5 (20,8)	13 (54,2)	5 (20,8)	15 (62,5)
		2	11 (45,8)	3 (12,5)	11 (45,8)	2 (8,3)	12 (50,0)	3 (12,5)	14 (58,3)	5 (20,8)	12 (50,0)	4 (16,7)
		3	1 (4,2)	1 (4,2)	3 (12,5)	1 (4,2)	3 (12,5)	0	4 (16,7)	0	6 (25,0)	1 (4,2)
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Valor de <i>p</i>	0,06		<0,01*		<0,01*		<0,01*		<0,01*	
	11	Ficou irritado por causa de problemas na boca	0	3 (12,5)	2 (8,3)	2 (8,3)	2 (8,3)	1 (4,2)	2 (8,3)	1 (4,2)	0	1 (4,2)
1			3 (12,5)	11 (45,8)	5 (20,8)	13 (54,2)	3 (12,5)	13 (54,2)	1 (4,2)	13 (54,2)	0	11 (45,8)
2			17 (70,8)	11 (45,8)	15 (62,5)	9 (37,5)	14 (58,3)	9 (37,5)	11 (45,8)	11 (45,8)	10 (41,7)	11 (45,8)
3			1 (4,2)	0	2 (8,3)	0	6 (25,0)	0	10 (41,7)	0	12 (50,0)	1 (4,2)
4			0	0	0	0	0	0	1 (4,2)	0	1 (4,2)	0
Valor de <i>p</i>			0,70		0,07		<0,01*		<0,01*		<0,01*	
12		Teve dificuldades nas atividades diárias por causa de problemas na boca	0	4 (16,7)	5 (20,8)	3 (12,5)	4 (16,7)	3 (12,5)	1 (4,2)	2 (8,3)	2 (8,3)	2 (8,3)
	1		6 (25,0)	9 (37,5)	6 (25,0)	12 (50,0)	1 (4,2)	12 (50,0)	1 (4,2)	9 (37,5)	1 (4,2)	5 (20,8)
	2		12 (50,0)	9 (37,5)	9 (37,5)	7 (29,2)	13 (54,2)	11 (45,8)	6 (25,0)	11 (45,8)	6 (25,0)	14 (58,3)
	3		2 (8,3)	1 (4,2)	6 (25,0)	1 (4,2)	7 (29,2)	0	13 (54,2)	2 (8,3)	11 (45,8)	3 (12,5)
	4		0	0	0	0	0	0	2 (8,3)	0	4 (16,7)	0
	Valor de <i>p</i>		0,68		0,11		<0,01*		<0,01*		<0,01*	
	Sentiu que a vida, em	0	1 (4,2)	2 (8,3)	1 (4,2)	1 (4,2)	0	0	0	0	0	0

13	geral, ficou pior devido problemas na boca	1	3 (12,5)	9 (37,5)	2 (8,3)	10 (41,7)	3 (12,5)	9 (37,5)	1 (4,2)	6 (25,0)	2 (8,3)	3 (12,5)
		2	18 (75,0)	13 (54,2)	15 (62,5)	13 (54,2)	11 (45,8)	15 (62,5)	9 (37,5)	17 (70,8)	6 (25,0)	18 (75,0)
		3	2 (8,3)	0	6 (25,0)	0	10 (41,7)	0	11 (45,8)	1 (4,2)	11 (45,8)	3 (12,5)
		4	0	0	0	0	0	0	3 (12,5)	0	5 (20,8)	0
		Valor de p	0,10		<0,01*		<0,01*		<0,01*		<0,01*	
14	Ficou totalmente incapaz de fazer atividades diárias devido problemas na boca	0	3 (12,5)	6 (25,0)	3 (12,5)	5 (20,8)	2 (8,3)	3 (12,5)	2 (8,3)	3 (12,5)	2 (8,3)	3 (12,5)
		1	9 (37,5)	14 (58,3)	9 (37,5)	12 (50,0)	6 (25,0)	10 (41,7)	3 (12,5)	6 (25,0)	2 (8,3)	5 (20,8)
		2	12 (50,0)	4 (16,7)	10 (41,7)	7 (29,2)	12 (50,0)	11 (45,8)	8 (33,3)	15 (62,5)	3 (12,5)	15 (62,5)
		3	0	0	2 (8,3)	0	4 (16,7)	0	9 (37,5)	0	14 (58,3)	1 (4,2)
		4	0	0	0	0	0	0	2 (8,3)	0	3 (12,5)	0
		Valor de p	0,048*		0,32		0,15		<0,01*		<0,01*	

*significância estatística; Escala de Likert: 0 - Nunca, 1 - Raramente, 2 – Às vezes, 3 - Constantemente, 4 - Sempre.

A avaliação realizada pelo instrumento PROMS, que possui uma escala de zero a dez e possibilita o registro da percepção do paciente com relação aos sintomas de MO, demonstrou que as terapias adjuvantes (RT e ou QRT) impactaram a QV em relação à saúde oral em ambos os grupos. Interessantemente, o grupo A apresentou escores significativamente maior durante a 7^a, 14^a, 21^a e 30^a sessão de RT ($p<0,05$) - (Tabela 5).

Todos os domínios do PROMS tiveram significância estatística em pelo menos um dos tempos de avaliação (7^a, 14^a, 21^a e 30^a sessão de RT). Em relação a dor, o Grupo B teve valores significativamente menores que o Grupo A na 7^a e 21^a sessão de RT ($p<0,05$). Em relação a fonação, o Grupo A apresentou valores maiores comparado ao grupo B durante a 7^a, 14^a, 21^a e 30^a sessão de RT ($p<0,05$). A alimentação foi afetada principalmente no Grupo A na 21^a e 30^a sessão de RT, independentemente do tipo do alimento (sólido, líquido ou pastoso) – $p<0,05$. Na 14^a sessão de RT o Grupo A teve maior dificuldade de ingestão de dietas líquidas, pastosas e sólidas, comparado ao Grupo B ($p<0,05$). Na 7^a avaliação, o Grupo A apresentou maiores valores do que o Grupo B no tocante ao consumo de alimentos sólidos ($p<0,05$). Houve maior dificuldade de engolir durante a 14^a, 21^a e 30^a sessão de RT no grupo A em relação ao grupo B ($p<0,05$). A Alteração do paladar foi maior na 7^a, 14^a, 21^a e 30^a sessão de RT no grupo A comparado ao grupo B ($p<0,05$).

Tabela 8 - Domínios Proms.

Escore	BASELINE		7RT		14RT		21RT		30RT	
	GRUPO		GRUPO		GRUPO		GRUPO		GRUPO	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana
	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo	Mínimo
	Máximo	Máximo	Máximo	Máximo	Máximo	Máximo	Máximo	Máximo	Máximo	Máximo
Dor na boca	2 (0-5)	1(0-3)	2 (0-5)	1 (0-6)	3 (0-7)	2 (0-7)	5 (1-8)	3 (0-7)	6 (1-10)	4 (2-9)
Valor de <i>p</i>	0,34		0,01*		0,20		0,02*		0,05	
Dificuldade para falar	1,5 (0-5)	1 (0-3)	2 (0-5)	1 (0-6)	3,5 (0-5)	2 (0-7)	5 (0-7)	2 (0-5)	5 (0-10)	3,5 (2-7)
Valor de <i>p</i>	0,14		0,01*		0,02*		<0,01*		<0,01*	
Restrição para conversar	1,5 (0-5)	1 (0-3)	2 (0-5)	1 (0-6)	3,5 (0-5)	1,5 (0-7)	5 (1-7)	2 (0-5)	5,5 (1-10)	3 (1-7)
Valor de <i>p</i>	0,11		<0,01*		0,02*		<0,01*		<0,01*	
Dificuldade para comer alimentos duros	3 (0-7)	2 (0-9)	5 (1-7)	3 (0-9)	7 (3-10)	4 (0-9)	8 (3-10)	5 (1-10)	9 (4-10)	7,5 (3-10)
Valor de <i>p</i>	0,06		<0,01*		<0,01*		<0,01*		0,01*	
Dificuldade para comer alimentos moles	1 (0-3)	0,5 (0-7)	2 (0-5)	1 (0-6)	3 (0-8)	2 (0-5)	4 (1-8)	2 (0-7)	5 (1-9)	3 (0-8)
Valor de <i>p</i>	0,20		0,12		0,03*		0,02*		<0,01*	

Restrição para comer	1 (0-5)	1 (0-4)	2 (0-6)	1,5 (0-4)	4 (1-8)	2 (0-7)	5 (2-9)	2 (0-7)	6 (2-9)	3 (1-7)
Valor de p	0,93		0,14		0,05		<0,01*		<0,01*	
Dificuldade para beber	0,5 (0-3)	0 (0-4)	2 (0-4)	0 (0-3)	3 (0-7)	1,5 (0-4)	4 (1-8)	1,5 (0-7)	5 (1-9)	2 (0-6)
Valor de p	0,41		0,05		<0,01*		<0,01*		<0,01*	
Restrição para beber	0,5 (0-3)	0 (0-4)	2 (0-4)	0 (0-3)	3 (0-7)	1,5 (0-4)	4 (1-8)	1,5 (0-7)	5 (1-9)	2 (0-6)
Valor de p	0,48		0,06		<0,01*		<0,01*		<0,01*	
Dificuldade para engolir	2 (0-5)	2 (0-7)	3 (0-7)	1 (0-8)	5 (1-9)	4 (0-8)	7 (2-10)	4,5 (0-8)	9 (2-10)	5 (1-9)
Valor de p	0,59		0,07		0,03*		<0,01*		<0,01*	
Alterações no paladar	1 (0-3)	0,5 (0-4)	3,5 (1-8)	2 (0-6)	7 (3-10)	5 (1-9)	9 (3-10)	7,5 (3-10)	10 (8-10)	8,5 (7-10)
Valor de p	0,22		<0,01*		<0,01*		0,01*		<0,01*	

*significância estatística

A **tabela 9** sumariza os dados referente a interrupção do tratamento radioterápico. Nota-se que dos 48 participantes avaliados, 11 participantes (22,9%) interromperam a RT por sintomas da MO, sendo 06 participantes do grupo A e 05 do grupo B ($p=0,730$). Com relação ao número de dias interrompidos devido aos sintomas, as médias para os grupos A e B foram 7,43 e 9 dias, respectivamente ($p=0,390$).

Tabela 9 - Interrupções na RT devido a MO em cada grupo avaliado.

		Grupo A (n=24) n (%)	Grupo B (n = 24) n (%)	Total (N = 48) n (%)	Valor p*
Interrupção da RT devido MO	sim	6 (25%)	5 (20,8%)	11 (22,9%)	0,73 ^a
	não	18 (75%)	19 (79,2%)	37 (77,1%)	
Interrupção em dias Média ± d.p.		7,43 ± 2,37	9 ± 4.06	8,46 ± 6,31	0,43

Fonte: autor, 2023.

^a Teste do Qui-quadrado. Abreviações: RT – radioterapia; MO – mucosite oral.

** Teste de Mann Whitney

O grau de MO na interrupção de RT foi predominantemente grau 2 (80% - OMS) e grau 3 (60% - NCI) no grupo B. No grupo A, o grau de MO da OMS variou desde grau 2 até grau 4. Na classificação da NCI, o grupo A teve em sua maioria pacientes com grau 3 (66,7%). A duração das sessões de TFBM foi de $5,66 \pm 1,21$ e $6,4 \pm 2,40$, respectivamente para o Grupo A e Grupo B. O tempo de interrupção de RT devido a MO teve uma duração 8 ± 2 e $9 \pm 4,06$ dias, respectivamente nos grupos A e B. Todos os pacientes que interromperam a RT continuaram com TFBM no Grupo A e TFBM + TTM no Grupo B. A tabela 10 apresenta os dados sobre a interrupção da RT.

Tabela 10 - Interrupções na RT devido sintomas

Paciente	Grupo	Dose diária – RT	Tipo de RT	Grau MO OMS (quando interrompeu RT)	Grau MO NCI (quando interrompeu RT)	Dia que interrompeu o tratamento RT	Adesão ao tratamento	Tempo de interrupção devido aos sintomas (dias)	Nº de sessões de TFBM durante a interrupção
1	A	2	IMRT	2	1	19 ^a	Baixa	8	6
2	A	2,18	IMRT	3	3	22 ^a	Baixa	7	5
3	A	2,18	IMRT	2	3	20 ^a	Baixa	7	5
4	A	2,18	IMRT	3	2	18 ^a	Moderada	7	5
5	A	2,08	IMRT	4	3	23 ^a	Alta	7	5
6	A	2,085	IMRT	4	3	23 ^a	Alta	12	8
7	B	2,18	IMRT	4	3	21 ^a	Baixa	10	7
8	B	2	IMRT	2	3	18 ^a	Baixa	12	8
9	B	2	IMRT	2	2	21 ^a	Moderada	7	5
10	B	2,18	IMRT	2	3	19 ^a	Moderada	3	3
11	B	2	3D	2	3	18 ^a	Alta	13	9

8 DISCUSSÃO

De acordo com os resultados é possível afirmar que os protocolos avaliados para a prevenção e controle da MO exerceram suas finalidades terapêuticas de forma apropriada, pois ambos foram capazes de controlar a MO, com redução de quadros graves e minimizando a interrupção do tratamento oncológico. É importante ressaltar que a análise do impacto na qualidade de vida de uma maneira conjunta considerando a gravidade da MO e seus efeitos, e os sintomas pode ser inferido que os efeitos adversos foram controlados a partir da 7ª até 30ª sessão da RT, com redução da sintomatologia e mesmo da gravidade da MO. A qualidade de vida não deixa de ser impactada, mesmo com a utilização dos dois protocolos terapêuticos, entretanto, foi observado que este impacto foi menor no grupo B, que receberam a combinação PPO associado a TFBM e TTM.

Ensaio clínico randomizado realizado anteriormente que aplicaram somente a TFBM associada ao PPO obtiveram resultados promissores e satisfatórios, o que valida a efetividade desta terapia no tratamento da MO em pacientes com CCP que receberam RT como terapia adjuvante (MARTINS *et al.*, 2020; MORAIS *et al.*, 2020; FARIA *et al.*, 2021; GAVISH *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2021). Diante disto, foi hipotetizado que pacientes que recebessem o TTM (L-G + AH) associado a TFBM mais o PPO poderia reduzir ainda mais quadros graves de MO, tendo em vista o potencial da L-G (AKBAS *et al.*, 2019) e do AH (AGHA-HOSSEINI *et al.*, 2021; MARINHO *et al.*, 2021) na cicatrização das úlceras, uma vez que a L-G é precursora de aminoácidos primários livres para a síntese de proteínas, estando envolvida na replicação celular, principalmente na mucosa gastrointestinal (VAQUERO *et al.*, 2017), e o AH poder prevenir lesões na mucosa iniciadas por EROs, inativando os radicais livres produzidos pela quimiorradiação (CIRILLO *et al.*, 2015). Além da capacidade do o AH apresentar ação física de proteção e hidratação das superfícies ulceradas (LOPEZ *et al.*, 2017). E como já salientado acima, ambos os protocolos desempenharam esta função e não sobrepuseram um em relação ao outro e isto provavelmente pode estar associado a fatores inerentes do próprio indivíduo como a performance status e às comorbidades sistêmicas que não foram consideradas neste estudo.

Para melhor compreensão dos resultados a discussão será apresentada na forma de tópicos de acordo com o desenvolvimento da pesquisa.

8.1 Incidência e gravidade da MO

A presença de MO foi evidenciada em todos os grupos a partir da 7ª sessão de RT e ambos os protocolos terapêuticos foram eficazes para controlar o desenvolvimento de MO grave, entretanto, os participantes do grupo B apresentaram um melhor controle, provavelmente decorrente das propriedades anti-inflamatórias que fazem parte do TTM a base de L-G e AH. Há poucos ensaios clínicos sobre a prescrição de L-G por via oral para prevenção de MO (VAQUERO et al., 2017). Daí a necessidade que mais estudos sejam realizados e com uma amostra maior de participantes e que fatores relacionados às comorbidades fossem também investigados.

De acordo com Soutome et al., 2021 a MO não tem como ser evitada, principalmente quando os regimes terapêuticos de RT são acima ou igual a 60Gy. Protocolos que amenizem os sinais e sintomas da MO são muito importantes e necessitam de parâmetros para que os profissionais da saúde reconheçam e classifiquem a sua gravidade. Há diversas escalas que aferem o grau da gravidade, e neste ensaio foram utilizadas duas escalas que permitem esta gradação, a da OMS e a do NCI (Estados Unidos da América), escalas que se complementam e permitem avaliar do ponto de vista clínico a gravidade da MO. Com base nesta avaliação clínica foi observado que na 30ª sessão de RT 50% dos participantes do grupo A apresentaram MO grave (graus 3 e 4) e no Grupo B a maioria dos participantes apresentavam MO de menor gravidade (graus 1 e 2)(segundo a OMS). Esta menor gradação no Grupo B pode ter sido decorrente da ação da L-G com suas propriedades anti-inflamatórias. Em um estudo de Vaquero et al., (2017), que administrou L-G por via oral a ocorrência de MO ficou em torno de 76% dos participantes contra 87,5% dos participantes que não receberam este medicamento. Há evidências que L-G atua no processo de cicatrização de feridas com um importante papel no fortalecimento do sistema imunológico (AKBAS et al., 2019). A sua utilização por via enteral também propiciou a redução da gravidade da mucosite em pacientes com CCP localmente avançado em tratamento com QRT (Tsujimoto et al., 2015).

Em um estudo conduzido por Huang et al., (2019), foi proposto a utilização da L-G durante o protocolo de RT na região de CP, por via oral, diluída em água trinta minutos antes das refeições, 3 vezes ao dia, com melhora significativa dos quadros de MO quando comparado ao grupo controle. Portanto há evidências que fortalecem a sua ação tópica na mucosa oral, modulando a resposta inflamatória. Outro aspecto que pode ter influenciado na redução da gravidade da MO neste estudo é a ação do AH que atuou como um protetor da mucosa oral. Vokurka et al., 2011 constataram que o AH tópico forma uma barreira aderente a mucosa e forma uma camada que recobre as lesões da MO, protegendo assim as terminações nervosas. Na cavidade oral, o AH endógeno sustenta a integridade estrutural e a homeostase dos tecidos que regulam a pressão osmótica e a lubrificação dos tecidos (MARINHO et al., 2021) atuando como uma barreira protetora sobre a mucosa oral ulcerada.

A MO por sua gravidade pode ser um fator que leva a interrupção da RT com significativo prejuízo para a efetividade da terapia, portanto, protocolos terapêuticos que impeçam MO grave são fundamentais e neste estudo as interrupções causadas pelos sintomas ocorreram em ambos os grupos, sendo 25% dos participantes do grupo A e 20,8% dos participantes do grupo B.

8.2 Análise de adesão a medicamentos (MORISKY) e percepção dos pacientes quanto aos sintomas (PROMS)

Interessantemente, quando analisado a adesão ao uso de medicamentos pelos participantes foi possível observar que a média do escore foi estável entre os dois grupos investigados (6-7). Além disso, foi possível observar que a partir da segunda semana (7^a – 14^a sessão de RT) de tratamento os participantes do grupo B aderiram de maneira mais adequada ao uso dos medicamentos do que aqueles do grupo A.

É importante salientar que a adesão foi avaliada seguindo os mesmos critérios, tanto no grupo A quanto no grupo B. Não há dúvidas da importância da adesão ao uso dos medicamentos prescritos, principalmente daqueles que fazem parte do PPO institucional que são fundamentais para minimizar os efeitos adversos causados pelas terapias adjuvantes, independentemente de ser RT exclusiva ou associada a QT. *Morais et al.*, 2016, investigaram a importância da adesão ao PPO pelos participantes e concluíram que a adesão a um PPO e ao tratamento proposto realmente favorece a

redução de complicações causadas pela RT, bem como reduz o número de interrupções e com reflexo na qualidade de vida.

Com referência a percepção dos sintomas pelos pacientes foi observado que a partir da 7ª sessão de RT já havia sintomas que influenciavam indiretamente e negativamente no impacto QV dos participantes. As queixas relacionadas aos sintomas causados pela MO foram mais evidentes no grupo A, que não possuíam o acesso ao TTM, nos três últimos períodos avaliados, ou seja, 14ª, 21ª e 30ª sessões de RT. Fica evidente, portanto, que o tratamento oncológico com terapias adjuvantes está associado à perda de QV independente do grupo avaliado, corroborando que a MO é o principal efeito adverso que impacta na qualidade de vida. Nossos resultados indicam que TFBM + PPO + TTM foi mais efetiva na redução da piora da QV quando comparado ao Grupo A na percepção dos sintomas. Este achado vai de encontro com estudos anteriores que verificaram que o uso de TFBM + PPO resultaram também em melhoria na QV de pacientes em tratamento do CCP e na redução da gravidade e controle da MO (OTON-LEITE *et al.*, 2015; ZADIK *et al.*, 2019; MORAIS *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2021).

Os dados obtidos pelo questionário PROMS referente à alteração do paladar demonstraram que os participantes do Grupo B apresentaram menor perda da gustação. Isso pode estar relacionado ao AH presente no TTM, uma vez que, este polímero apresenta afinidade com a mucina presente na cavidade oral e que desempenha um papel essencial na modulação da sensibilidade e percepção do paladar através da interação com os receptores gustativos (HUANG X, *et al.*, 2023).

Uma consideração aqui tem que ser feita, pois quando analisado os escores da escala PROMS, para ambos os grupos foi possível observar que os sintomas aumentavam na medida que progrediam as sessões de RT, todavia estes escores embora crescentes foram menores no grupo B, o que faz pensar na contribuição do TTM disponível para este grupo de participantes, provavelmente decorrente do seu potencial anti-inflamatório (AKBAS *et al.*, 2019; YAROM *et al.*, 2019; MARINHO *et al.*, 2021).

Outro aspecto que precisa ser apontado é uma limitação da escala PROMS, principalmente nos participantes que apresentavam dificuldade para falar em decorrência de tumores na língua, pois os sintomas poderiam estar sobrepostos pela própria doença e também pelos efeitos adversos das terapias adjuvantes, RT ou QRT.

8.3 Qualidade de vida relacionada à saúde bucal

Com respeito a qualidade de vida relacionado a saúde bucal, em ambos os grupos houve o impacto negativo para os pacientes. Analisando os escores obtidos pelo questionário OHIP-14, os scores foram significativamente maiores a partir da 14ª sessão de RT no grupo A. Entretanto, em ambos os grupos, esta perda de qualidade de vida se estendeu até a 30ª sessão. Nossos achados também vão de encontro com outros estudos que avaliaram a qualidade de vida (SONIS, 2011; SANTOS *et al.*, 2011; MORAIS *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2021; HAFNER *et al.*, 2023).

Ao analisar o sintoma dor e, consequentemente, dificuldade de engolir, pôde-se observar que o Grupo B apresentou escores menos impactantes do que o Grupo A, uma vez que a L-G tópica pode estar relacionada com a regressão e melhora das lesões de MO (HERCULANO *et al.*, 2018). Corroborando com tais achados, HUANG *et al.*, 2022. propuseram o uso de L-G, por via oral, dissolvido em água fria antes das refeições, três vezes ao dia para pacientes com CCP. Além disso, o AH, ao mesmo tempo que cria uma barreira física protetora (revestimento), repara os tecidos e promove a proliferação celular, regulando as respostas inflamatórias, provocando a reepitelização, melhorando o processo de cicatrização e reduzindo o tamanho das áreas lesadas da mucosa oral (AGHA-HOSSEINI *et al.*, 2021).

A utilização do questionário OHIP-14 demonstrou ser uma boa opção para avaliar o impacto na qualidade de vida relacionado à saúde oral e foi possível obter este dado, entretanto, é importante salientar que alguns participantes apresentaram dificuldades em responder algumas questões e este aspecto pode estar relacionado ao grau de escolaridade que era heterogêneo entre os participantes, porém sem qualquer prejuízo para a finalidade de obter os dados referentes a qualidade de vida.

9 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados revelam que o protocolo que associou a TFBM, TTM e PPO reduziu a gravidade da MO e o impacto na qualidade de vida dos participantes se comparado àqueles que receberam apenas a TFBM e PPO. Por outro lado, os pacientes de ambos os grupos desenvolveram MO durante o tratamento oncológico, sendo que os protocolos aplicados permitiram um controle importante do número de casos graves e de interrupções do tratamento.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Realizar um estudo clínico com pacientes oncológicos é um desafio, principalmente quando são dependentes do sistema de saúde público, que tem uma série de entraves que dificultam o processo de regulação para a assistência em um centro de alta complexidade para tratamento oncológico. Pode ser pensado que os cuidados aqui realizados neste estudo poderiam ser diferentes com participantes que tem melhores condições, do ponto de vista socioeconômico, embora seja importante salientar que os participantes do nosso estudo receberam assistência das equipes transdisciplinares de saúde. Portanto, novos estudos com caráter multicêntrico são importantes, para aumentar o número de indivíduos e que fatores como comorbidades possam ser também analisados e verificado o impacto das mesmas nos resultados dos efeitos adversos. Outro aspecto que precisa ser vislumbrado e é um dos nossos objetivos a ser buscado é com referência a resposta inflamatória tendo como base as citocinas pró e anti-inflamatórias avaliadas por meio da análise da saliva. Acreditamos que muitos estudos ainda virão e realmente serão importantes para controlar os efeitos adversos da RT e QT e não só da MO como também dos outros efeitos adversos como a xerostomia, carie por radiação, disfagia e dor.

REFERÊNCIAS

- ACKERMAN, D.; LASZLO, M.; PROVISO, A. et al. Nutrition Management for the Head and Neck Cancer Patient. **Multidisciplinary Care of the Head and Neck Cancer Patient**. p.187-208, 2018.
- AGGARWAL et al. Phytochemicals as Potential Chemopreventive and Chemotherapeutic Agents for Emerging Human Papillomavirus–Driven Head and Neck Cancer: Current Evidence and Future Prospects. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.699044>.
- AGHA-HOSSEINI, F.; POURPASHA, M.; AMANLOU, M. et al. Mouthwash Containing Vitamin E, Triamcinolon, and Hyaluronic Acid Compared to Triamcinolone Mouthwash Alone in Patients with Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: Randomized Clinical Trial. **Front Oncol**. v.11:614877, 2021.
- AHADIAN, H et al. Oral Complications of the Oromaxillofacial Area Radiotherapy. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 18, n.3, p. 721-725, 2017.
- AKBAS, S. et al. Efeitos da glutamina na cicatrização de lesões traumáticas da mucosa oral: um estudo experimental. **JAREM** 2019; 9(1): 6-13.
- ALTERIO, D. et al. Modern radiotherapy for head and neck cancer. **Seminars in Oncology**, v. 46, n. 3, p. 233–245, 2019.
- ANDERSON, P.M.; LALLA, R.V. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. **Nutrients**. 2020 Jun 4; 12(6):1675. doi: 10.3390/nu12061675. PMID: 32512833; PMCID: PMC7352314.
- ANSCHAU, F.; WEBSTER, J.; CAPRA, M.E.Z. et al. Efficacy of lowlevel laser for treatmentof cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. **Lasers Med Sci**. v.34, n.6, p.1053-62, 2019.
- ANTUNES, H.S.; HERCHENHORN, D.; SMALL, I.A. et al. Sobrevida a longo prazo de um estudo randomizado de fase III de pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebendo terapia de quimiorradiação concomitante com ou sem terapia a laser de baixa intensidade (LLLT) para prevenir a mucosite oral. **Oral Oncol** 2017; 71:11–5.
- ANTUNES, H.S.; HERCHENHORN, D.; SMALL, I.A. et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. **Radiother Oncol**. 2013 Nov;109(2):297-302. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.010. Epub 2013 Sep 14. PMID: 24044799.
- ARANTES, D. A. C. et al. Safety and efficacy of a mucoadhesive phytomedication containing curcuminoids and *Bidens pilosa* L. extract in the prevention and treatment of radiochemotherapy-induced oral mucositis: Triple-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial. **Head & Neck**, v. 43, n. 12, p.3922–3934, 2021.

AVENELL, A. Glutamine in critical care: current evidence from systematic reviews. **Proc Nutr Soc.** 2006 Aug;65(3):236-41. doi: 10.1079/pns2006498. PMID: 16923308.

BENSADOUN, R. J et al. Safety and efficacy of photobiomodulation therapy in oncology: A systematic review. **Cancer Medicine**, v. 9, p. 8279–8300, 2020.

BEZINELLI, L.M.; EDUARDO, F.P.; et al. Quality of life related to oral mucositis of patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and receiving specialised oral care with low-level laser therapy: a prospective observational study. **Eur J Cancer Care (Engl)**. Jul, v.25, n.4, p.668-7, 2016.

BRANDÃO, T.B.; MORAIS-FARIA, K.; RIBEIRO, A.C.P. et al. Pacientes com carcinoma epidermóide oral localmente avançado tratados com fotobiomodulação para prevenção de mucosite oral: resultados retrospectivos e análises de segurança. *Cuidados de Apoio ao Câncer* 2018;26(7):2417–23.

CABALLERO, R., LAGARES, T., GARCIA, R. et al. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* v.41; p. 225-38; 2012.

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

CETINBAS F.; YELKEN B.; GULBAS Z. Role of glutamine administration on cellular immunity after total parenteral nutrition enriched with glutamine in patients with systemic inflammatory response syndrome. **J Crit Care** v.25, n.4, p.661.e1-6, 2010.

CIRILLO, N.; VICIDOMINI, A.; MCCULLOUGH, M.; GAMBARDELLA, A.; HASSONA, Y.; PRIME, S.S.; COLELLA, G. A hyaluronic acid-based compound inhibits fibroblast senescence induced by oxidative stress in vitro and prevents oral mucositis in vivo. **J Cell Physiol.** 2015 Jul; 230(7):1421-9. doi: 10.1002/jcp.24908. PMID: 25536474.

COOPER, J. S. et al. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 31, n. 5, p. 1141–1164, 1995.

CHATTOPADHYAY, S.; SAHA, A.; AZAM, M. et al. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. **South Asian J Cancer**. Jan, v.3, n.1, p.8-12, 2014.

CRONSHAW, M. et al. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. **Dent. J.**, v. 8, p. 87, 2020. DOI: 10.3390/dj8030087.

COLELLA, G.; CANNAVALE, R.; VICIDOMINI, A. et al. Efficacy of a spray compound containing a pool of collagen precursor synthetic aminoacids (l-proline, l-leucine, l-lysine and glycine) combined with sodium hyaluronate to manage chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: preliminary data of an open trial. **Int J Immunopathol Pharmacol**. Jan-Mar, v. 23, p. 1, p. 143-51, 2010.

CURADO, M. P. et al. Oral and oropharynx cancer in South America: Incidence, mortality trends and gaps in public databases as presented to the Global Oral Cancer Forum. **Translational Research in Oral Oncology**, v.1, p.1–7, 2016.

DE PAULI PAGLIONI, M.; ARAÚJO, A.L.D.; ARBOLEDA, L.P.A. et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. **A systematic review. Oral Oncol.** Jun, v.93, p.21-28, 2019.

DEL VECHIO, A. et al. Laser Photobiomodulation (PBM) — A Possible New Frontier for the Treatment of Oral Cancer: A Review of In Vitro and In Vivo Studies. **Healthcare (Basel)**, v. 9, n. 2, p. 134, 2021.

DEMIAN, N. M. et al. Oral surgery in patients undergoing chemoradiation therapy. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 193–207, 2014.

DUNCAN C. N.; YAROSLAVSKY A. N.; LONDON.; et al. Extraorally delivered photobiomodulation therapy for prevention of oropharyngeal mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Mechanisms of Photobiomodulation Therapy XII**, 2017.

ELAD, S. et al. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. **Cancer**, v. 126, n. 19, p. 4423-4431, 2020.

ELAD S, YAROM N, ZADIK Y, KUTEN-SHORRER M, SONIS ST. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. **CA Cancer J Clin.** 2022 Jan; 72(1):57-77. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34714553.

EPSTEIN, J. B.; SCHUBERT, M. M. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology**, v. 88, n. 3, p. 273-276, 1999.

FARIA, S. O. et al. Identifying Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) for Routine Surveillance of Physical and Emotional Symptoms in Head and Neck Cancer Populations: A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 18, p. 4162, 2021.

FEKRAZAD, R.; CHINIFORUSH, N. Oral Mucositis Prevention and Management by Therapeutic Laser in Head and Neck Cancers. **Journal of Lasers in Medical Sciences**, v. 5, n. 1, 2014.

FERLAY J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int. J. Cancer**, v.136, p.E359–E386, 2015.

FILHO, E.X.S, et al. Randomized clinical trial of a mucoadhesive formulation containing curcuminoids (Zingiberaceae) and *Bidens pilosa* Linn (Asteraceae) extract (FITOPROT) for prevention and treatment of oral mucositis - phase I study. **Chemico-Biological Interactions**. v. 291; p. 228-236; August 2018.

FRANCO, P. et al. Prospective assessment of oral mucositis and its impact on quality of life and patient-reported outcomes during radiotherapy for head and neck cancer. **Medical Oncology**, v. 34, n.5, p. 81, 2017.

GARG M.; BEITLER JJ. Controversies in management of the neck in head and neck ~~cancer~~ **Current Treatment Options in Oncology**. v.5, n 1, p.35–40, 2004.

GAURAV K, GOEL RK, SHUKLA M, et al. Glutamine: A novel approach to chemotherapy-induced toxicity. **Indian J Med Paediatr Oncol**. 2012 Jan;33(1):13-20. doi: 10.4103/0971-5851.96962. PMID: 22754203; PMCID: PMC3385273.

GAUTAM AP, FERNANDES DJ, VIDYASAGAR MS, et al. Efeito da terapia a laser de baixa intensidade nas medidas relatadas pelo paciente de mucosite oral e qualidade de vida em pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebendo quimiorradioterapia - um estudo controlado randomizado. **Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer**. 2013;21(5):1421–8.

GAVISH, L.; ZADIK, Y.; RAIZMAN, R. Supportive care of cancer patients with a self-applied photobiomodulation device: a case series. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 8, p. 4743-4749, 2021.

GIACOMELLI I, SCARTONI D, FIAMMETTA M. et al. Oral Lapacho-Based Medication: An Easy, Safe, and Feasible Support to Prevent and/or Reduce Oral Mucositis During Radiotherapy for Head and Neck Cancer. **Nutr Cancer**. v.67, n.8, p.1247-53, 2015.

GLENNY, A.M.; FURNESS, S.; WORTHINGTON, HV.; et al. The CSROC Expert Panel. Intervenções para o tratamento do câncer de cavidade oral e orofaringe: radioterapia. **Cochrane Data base of Systematic Reviews**, 2010.

GOMES HAC.; GINANI F.; OLIVEIRA RM. et al. Low-level laser therapy promotes proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma cells. **Lasers Med Sci**. v.29, n.4, p.1385– 1395, 2014.

GONZÁLEZ-ARRIAGADA, W. A. et al. Efficacy of low-level laser therapy as an auxiliary tool for management of acute side effects of head and neck radiotherapy. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 20, n. 2, p. 117-122, 2017.

GOPINATH, D. et al. Differences in the bacteriome of swab, saliva, and tissue biopsies in oral cancer. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1181, 2021.

GU F, FARRUGIA MK, DUNCAN WD et al. Daily Time of Radiation Treatment Is Associated with Subsequent Oral Mucositis Severity during Radiotherapy in Head and Neck Cancer Patients. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**. 2020 May;29(5):949-955. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0961. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32098893; PMCID: PMC7898770.

GUEDES, C. C. F. V. et al. Variation of Energy in Photobiomodulation for the Control of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Clinical Study in Head and Neck Cancer Patients. **International Journal of Dentistry**, 2018. DOI: doi.org/10.1155/2018/4579279.

GUSSGARD A.M.; HOPE A.J. et al. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire. **PLoS One**. Mar v.9, n.3, e91733, 2014.

HAFNER D, HRAST P, TOMAZEVIC T et al. Photobiomodulation for Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Pediatric Patients. **Biomolecules**. 2023 Feb 23;13(3):418. doi: 10.3390/biom13030418. PMID: 36979353; PMCID: PMC10046229.

HANNA R.; DALVI S.; BENEDICENTI S.; et al. Photobiomodulation Therapy in Oral Mucositis and Potentially Malignant Oral Lesions: **A Therapy towards the Future. Cancers (Basel)**. v. 12, n. 7, p. 1949, 2020.

HOES, L. et al. Ethanol-Induced Cell Damage Can Result in the Development of Oral Tumors. **Cancers**, v. 13, p. 3846, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13153846>.

INNOCENTI M, MOSCATELLI G, LOPEZ S. Efficacy of gelclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. **Journal of pain and symptom management**. v.24, n.5, p.456-7, 2002.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa. Rio de Janeiro: **INCA, 2022**. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 13 dez. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Tipos de câncer. Rio de Janeiro: **INCA, 2019**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>. Acesso em: 5 abr. 2020.

JUNG, Y. S.; PARK, E. Y.; SOH, H. O. Oral Health Status and Oral Health-related Quality of Life According to Presence or Absence of Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. **Journal of Cancer Prevention**, v. 24, n. 1, p. 43-47, 2019.

KESSEL, I. L.; BLANCO, A. Update in radiation therapy for oral and maxillofacial tumors and dose mapping. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 223–229, 2014.

KONING et al. Literature Review of the Potential Diagnostic Biomarkers of Head and Neck Neoplasms. **Frontiers in Oncology**, jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01020>.

KOWALSKI, L. P.; BRETANI, M. M.; COELHO, F. R. G. **Bases da Oncologia**. Sao Paulo: Tecmed, 2003.

KUSHNER JA, LAWRENCE HP, SHOVAL I, *et al.* (2008) Development and validation of a Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) scale. **J Can Dent Assoc** 74:59.

KUSIAK, A. et al. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem—Literature Review. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 17, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17072464

LACEY JM & WILMORE DW. Is glutamine a conditionally essential amino acid? **Nutr Ver.** v.8, p.297-309, 1990.

LEITAO RF, RIBEIRO RA, LIRA AM, et al. Glutamine and alanyl-glutamine accelerate the recovery from 5-fluorouracil-induced experimental oral mucositis in hamster. **Cancer Chemother Pharmacol.** v.61, p.215-222, 2008.

LIAO, F. et al. Curcumin enhances anti-tumor immune response in tongue squamous cell carcinoma. **Archives of Oral Biology**, v. 92, p. 32–37, 2018.

LIU, S. et al. Status of Treatment and Prophylaxis for Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 11, p. 642575, 2021.

LOPEZ, M.A.; MANZULLI, N.; D'ANGELO, A.; et al. The use of Hyaluronic Acid as an Adjuvant in the Management of Mucositis. **Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents.** v. 31, n.4, p.0-0, 2017.

LÓPEZ, F. et al. Qualitative and Quantitative Diagnosis in Head and Neck Cancer. **Diagnostics**, v. 11, p.1526, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091526>.

LOPEZ-VAQUERO D, GUTIERREZ-BAYARD L, RODRIGUEZ-RUIZ JA, et al. Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer. **Mol Clin Oncol.** 2017 Jun;6(6):931-936. doi: 10.3892/mco.2017.1238. Epub 2017 May 5.

LUKE, A. M. et al. Lasers: A review with their applications in oral medicine. **J Lasers Med Sic.**, v. 10, n. 4, 2019.

MADERA, M. et al. Therapeutic Options in Unresectable Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. **Cancer Management and Research**, v.13, p. 6705–6719, 2021.

MARINHO, A.; NUNES, C.; REIS, S. Ácido Hialurônico: Um Ingrediente Chave na Terapia da Inflamação. **Biomoléculas.** 2021,11, 1518. <https://doi.org/10.3390/biom11101518>.

MARTINEZ, A. C. et al. Late Oral Complications Caused by Head and Neck Radiotherapy: Clinical and Laboratory Study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 11, n. 3, p. e3, 2020.

MARTINS AFL, MORAIS MO, de SOUSA-NETO SS., et al. Photobiomodulation reduces the impact of radiotherapy on oral health-related quality of life due to mucositis-related symptoms in head and neck cancer patients. **Lasers Med Sci.** Oct 28, 2020.

MARTINS M.D.; SILVEIRA F.M.; WEBBER AL.P. et al. The impact of photobiomodulation therapy on the biology and behavior of head and neck squamous cellcarcinomas cell lines. **Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology** v.209, 2020.

MARTINS AFL, PEREIRA CH, MORAIS MO et al.Effects of a mucoadhesive phytomedicine (Curcuma longa L. and Bidens pilosa L.) on radiotherapy-induced oral mucositis and quality of life of patients undergoing head and neck cancer treatment: randomized clinical trial. **Support Care Cancer**. 2023 Aug 11;31(9):517. doi: 10.1007/s00520-023-07971-5. PMID: 37566179.

MILLER, K. D. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. **CA cancer J Clin**, v.66, n.4, p.271–289, 2016.

MILLER, E. H., QUINN, A. I. Dental Considerations in the Management of Head and Neck Cancer Patients. **Otolaryngol. Clin. N. Am.** v. 39, p. 319-29, 2006.

MIRANDA MP, SOUZA DS. Glutamina na prevenção e tratamento da mucosite em pacientes adultos oncológicos: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Brasileirade Cancerologia**. v. 61, n. 3, p. 277-85, 2015.

MIRVEIS Z, HOWE O, CAHILL P, et al. Monitoring and modelling the glutamine metabolic pathway: a review and future perspectives. **Metabolomics**. 2023 Jul 23;19(8):67. doi: 10.1007/s11306-023-02031-9. PMID: 37482587; PMCID: PMC10363518.

MOBADDER, M. E. et al. Photobiomodulation Therapy in the Treatment of Oral Mucositis, Dysphagia, Oral Dryness, Taste Alteration, and Burning Mouth Sensation Due to Cancer Therapy: A Case Series. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 16, DOI: 10.3390/ijerph16224505, 2019.

MORAIS, M. O. et al. The effect of preventive oral care on treatment outcomes of a cohort of oral cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 24, n. 4, p. 1663–1670, 2016.

MORAIS MO, MARTINS AFL, DE JESUS APG, et al. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. **Support Care Cancer**. Sep, v. 28, n. 9, p. 4263-4273, 2020.

MORISKY, D. E. et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an 13 outpatient setting. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 10, n. 5, p. 348–354, 2008.

MOSLEMI D; NOKHANDANI A.M.; OTAGHSARAEI M.T.; et al. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A reviewof the current literature. **Radiother Oncol**. v.120, p.13-20, 2016.

NUTTING CM. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in head and neck cancers - an overview. **Gulf J Oncolog**. 2012 Jul;(12):17-26. PMID: 22773212.

OBA MK, INNOCENTINI LMAR, VIANI G, et al. Evaluation of the correlation between side effects to oral mucosa, salivary glands, and general health status with quality of life during intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2021 Jan;29(1):127-134. doi: 10.1007/s00520-020-05454-5. Epub 2020 Apr 21. Erratum in: **Support Care Cancer**. 2020 Jul 2: PMID: 32318870

OBEROI, S. et al. Effect of prophylactic low-level laser therapy on oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 9, n. 9, p. e107418, 2014.

OKEN MM, CREECH RH, TORMEY DC, HORTON J, DAVIS TE, McFADDEN ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern cooperative oncology group. **Am J Clin Oncol**. 1982 Dec; 5(6):649-55.

OLIVEIRA B.H.; NADANOVSKY P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. **Community Dent Oral Epidemiol**. Aug v.33, n.4, p.307-14, 2005.

OTON-LEITE, A.F. et al. Effect of intraoral low-level laser therapy on quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. **Head Neck**, v. 34, n. 3, p. 398-404, 2012.

OTON-LEITE AF, ELIAS LS, MORAIS MO, et al. Effect of low-level laser therapy in the reduction of oral complications in patients with cancer of the head and neck submitted to radiotherapy. **Spec Care Dentist**. Nov-Dec.v.33, n.6, p.294-300, 2013.

OTON-LEITE AF, SILVA GB, MORAIS MO, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in headand neck cancer patients. **Lasers Surg Med**. Apr. v. 47, n. 4, p. 296-305. 2015.

PAPANIKOLOPOULOU, A.; SYRIGOS, N.; VINI L.; PAPASAVVA, M.; LAZOPOULOS, G.; KteniADAKIS, S.; SPANDIDOS, D.A.; CHARPIDOU, A.; DRAKOULIS, N. Use of oral glutamine in radiation-induced adverse effects in patients with thoracic and upper aerodigestive malignancies: Results of a prospective observational study. **Oncol Lett**. 2022 Jan; 23(1):19.

PYTLIK R, BENES P, PATORKOVA M, et al. A suplementação parenteral padronizada de dipeptídeo de alanil-glutamina não é benéfica em pacientes com transplante autólogo: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. **Transplante de medula óssea**. 2002; 30:953-961.

RIBEIRO, L. N. et al. of the salivary function of patients in treatment with radiotherapy for head and neck cancer submitted to photobiomodulation. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**., v. 1, n. 26, p. 14-20, 2021. DOI: 10.4317/medoral.23912.

SAIGAL K.; SANTOS, E. S.; TOLBA K. et al. Concurrent radiotherapy with Carboplatin and cetuximab for the treatment of medically compromised patients with locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. **Front Oncol** v.30, p.165, 2014.

SAMPATH, S. Treatment: Radiation Therapy. **Cancer Treat Res**. 2016; 170:105-18. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2_5. PMID: 27535391.

SANTOS, RC, DIAS RS, GIORDANI AJ et al. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia [Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy]. **Rev Esc Enferm USP**. 2011 Dec;45(6):1338-44. Portuguese. doi: 10.1590/s0080-62342011000600009. PMID: 22241190.

SANTOS, P.S.; CREMONESI, A.L.; QUISPE, R.A. et al. The impact of oral health on quality of life in individuals with head and neck cancer after radiotherapy: the importance of dentistry in psychosocial issues. **Acta Odontol Latinoam**. 2017 Aug; 30(2):62-67. English. PMID: 29248940.

SAVARESE, D.M.; SAVY, G.; VAHDAT, L.; et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. **Cancer Treat Ver**. v.29, p. 501-513, 2003.

SCULLY, C.; EPSTEIN, J.; SONIS, S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radio chemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. **Head & Neck**, v. 25, n. 12, p. 1057-1070, 2003.

SILVEIRA F.M.; PAGLIONI M.P.; MARQUESM.M.et al. Examining tumor-modulating effects of photobiomodulation therapy on head and neck squamous cellcarcinomas. **Photochem. Photobiol. Sci.**, v. 18, p. 1621–1637, 2019.

SONIS, S.T. The pathobiology of mucositis. **Nat RevCancer**. v. 4, p. 277–284, 2004.

SONIS, S.T.; ELTINGI, L.S.; KEEFE, D., et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**. v.100, (Supl9), p.1995-2025, 2004.

SONIS, T. S. Oral mucositis. **Anti-Cancer Drugs**, v. 22, p. 607–612, maio 2011.

SONIS S, ELTING L, KEEFE D, et al. Unanticipated frequency and consequences of regimen-related diarrhea in patients being treated with radiation or chemoradiation regimens for cancers of the head and neck or lung. **Support Care Cancer**. Feb, v.23, n.2,p.433-9, 2015.

SONIS, S. T. et al. Could the biological robustness of low-level laser therapy Photobiomodulation impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients. **Oral Oncology**, v. 54; p. 7–14, 2016.

SONIS, S. T. A hypothesis for the pathogenesis of radiation-induced oral mucositis: when biological challenges exceed physiologic protective mechanisms. Implications for pharmacological prevention and treatment. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, p. 4939– 4947, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06108-w>.

SOUTOME, S.; YANAMOTO, S.; NISHII, M., et al. Risk factors for severe radiation-induced oral mucositis in patients with oral cancer. **J Dent Sci**. 2021 Oct; 16(4):1241-1246. doi: 10.1016/j.jds.2021.01.009. Epub 2021 Feb 9. PMID: 34484592; PMCID: PMC8403800.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185. **Ca Cancer J Clin.**, v. 71, p. 209–249, 2021. DOI: 10.3322/caac.21660.

TAI, D.T.; OANH, L.T.; PHUONG, P.H. et al. Dosimetric and radiobiological comparison in head-and-neck radiotherapy using JO-IMRT and 3D-CRT. **Saudi J Biol Sci.** 2022 Aug;29(8):103336. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103336. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35754762; PMCID: PMC9213241.

TOLENTINO, E. S. et al. Oral adverse effects of head and neck radiotherapy: literature review and suggestion of a clinical oral care guideline for irradiated patients. **J Appl Oral Sci.** v.19; n5; p.448-54; 2011.

TSUJIMOTO, T.; YAMAMOTO, Y.; WASA, M.; et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: A double blind, randomized, placebo-controlled Trial. **Oncology Reports.**, v. 33, n. 1, p. 33-39, 2015.

UDERZO, C.; REBORA, P.; MARROCCO, E. et al. A nutrição enriquecida com glutamina não reduz a morbidade ou complicações da mucosa após o transplante de células-tronco para malignidades infantis: um estudo prospectivo randomizado. **Transplantação.** 2011; 91:1321-1325.

VISSINK, A. et al. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 14, n. 3, p. 213-225, 2003.

VOKURKA S, SKADOVA J, HRUSKOVA R. The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) on oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogeneic stem cells transplantation. **Med Sci Monit.** 2011 Oct;17(10): CR572-6. doi: 10.12659/msm.881983. PMID: 21959611; PMCID: PMC3539478.

YAROM, N.; HOVAN, A.; BOSSI, P. et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. **Support Care Cancer.** Oct v.27, n.10, p. 3997-4010, 2019.

ZADIK, Y.; ARANY, P.R.; FREGNANI, E.R. et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Support Care Cancer.** Oct; v.27, n.10, p.3969-3983, 2019.

ZAPATA, I. et al. Causes of death in patients with locally advanced head and neck cancer treated with radiotherapy and systemic therapy. **BMC Cancer**, v.19, n. 1, p. 1241, 2019.

ZECHA, A.E.M et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. **Support Care Cancer**. v.24; p.2781-2792,2016.

ZHANG, M. et al. Current Trends of Targeted Drug Delivery for Oral Cancer Therapy. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, p. 618931, 2020.

ZHENG Y.; YANG J.; LIANG J. Bioinspired Hyaluronic Acid/Phosphorylcholine Polymer with Enhanced Lubrication and Anti-Inflammation. **Biomacromolecules** 2019, 20, 4135–4142.

ZINI, A.; CZERNINSKI, R.; SGAN-COHEN, H. D. Oral cancer over four decades: epidemiology, trends, histology, and survival by anatomical sites. **J Oral Pathol Med**, v. 39, n. 4, p. 299–305, 2010.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Este documento é um consentimento (autorização para participar da pesquisa) e é somente para esta pesquisa, sem possibilidade de uso do mesmo para outros projetos de pesquisa. Após ser esclarecido e orientado (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo (pesquisa), assine ao final deste documento e em todas as páginas, que está em duas vias (uma via sua e outra do pesquisador principal responsável pela pesquisa). Em caso de não aceitar participar desta pesquisa você não será prejudicado de nenhuma maneira. Em caso de algum questionamento sobre esta pesquisa, você poderá entrar em contato com o pesquisador responsável, Rodrigo Wilmes dos Santos pelo telefone: 9090 (62) 98168 0270, inclusive ligações a cobrar. Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás, no telefone: (62) 3243-7050.

O título desta pesquisa é **“TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA A L-GLUTAMINA E ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE SUBMETIDOS A RADIOTERAPIA E OU QUIMIORADIOTERAPIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO”**.

O coordenador da pesquisa, Dr. Elismauro Francisco de Mendonça, é formado (graduado) em Odontologia pela Faculdade de Odontologia João Prudente (1982), mestrado em Odontologia Diagnóstico Bucal [SP - Bauru] pela Universidade de São Paulo (1985) e doutorado em Odontologia Diagnóstico Bucal SP Bauru pela Universidade de São Paulo (1988). Atualmente é professor titular da Universidade Federal de Goiás, coordenador do setor de estomatologia do Hospital de Câncer Araújo Jorge e coordenador do Centro Goiano de Doenças da Boca (CGDB), o pesquisador responsável: Rodrigo Wilmes dos Santos é formado (graduado) em Odontologia pela Universidade Metropolitana de Santos (2001), mestrando em Clínica Odontológica pela Universidade Federal de Goiás. Os outros pesquisadores também são formados em Odontologia, sendo: Dr. Claudio Rodrigues Leles e Dr. Diego Antônio Costa Arantes professores da faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás, Dr. Allisson Filipe Lopes Martins, doutor pela Universidade Federal

de Goiás, Dr. Carlos Henrique Pereira, doutor pela Universidade Federal de Goiás, Dra. Marília Oliveira Moraes, doutora pela Universidade Federal de Goiás, Dra. Marize Campos Valadares, doutora pela Universidade federal de Goiás, e Sebastião Silvéro de Sousa Neto Mestre em odontologia pela Universidade Federal de Goiás, encontrados nos números (62) 9090 3582-1886, aceitando também ligações a cobrar. Quem está lhe entregando este termo é o pesquisador responsável pelo estudo: Rodrigo Wilmes dos Santos. Sobre a pesquisa:

Para que você entenda a finalidade e a importância desta pesquisa

O tratamento de radioterapia na região de cabeça e pescoço apresenta muitos efeitos colaterais (efeitos não desejáveis) como secura na boca, perda do paladar e principalmente a mucosite oral. A mucosite oral é uma afta, ferida, muito dolorosa que dificulta que o paciente consiga se alimentar. Se o paciente tem dificuldade de se alimentar e perde muito peso, isso leva a desnutrição e fraqueza. Toda essa situação indesejável faz com que o tratamento de radioterapia seja interrompido (parado) alguns dias. Parar o tratamento no meio diminui as chances de curar a doença. Para que o paciente possa romper todo tratamento radioterápico sem interromper e com menos feridas em boca, e menos dolorosas quando aparecerem, existem alguns tratamentos. O melhor tratamento para a mucosite oral é a TFBM. TFBM é um tratamento indolor, feito com uma luz vermelha em toda boca. Só não é realizado próximo do câncer ou em alguma região que tenha sido removido algum tumor maligno (câncer). A TFBM já está consagrada como um tratamento excelente para prevenção e tratamento da mucosite oral. Mas, devido ao anseio em reduzir ainda mais o aparecimento destas feridas incomodas em boca e de acelerar o processo de cura destas feridas, outros tratamentos são pesquisados, como o uso de alguns medicamentos de uso tópico (passar sobre a ferida). Este projeto de pesquisa trata sobre dois medicamentos tópicos, um é um líquido que pode ser bochechado e depois cuspid e outro é um gel de passar em toda a boca. Estes medicamentos são seguros, tendo sido aprovados pela ANVISA. Mas não há nenhuma pesquisa que comprove que usar estes medicamentos e realizar durante o mesmo período do tratamento com TFBM irá diminuir o aparecimento de mucosite oral, sua dor, a dificuldade de alimentar, a quantidade de interrupção da radioterapia, a quantidade de inflamação na boca e a qualidade de vida do paciente. Com a intenção de avaliar se pacientes

que fazem o uso desses medicamentos junto com a TFBM apresentam melhores resultados (menos mucosite, menos dor, melhor cicatrização, melhor qualidade de vida e menos interrupção da radioterapia) iremos realizar este estudo. Metade dos pacientes irá receber somente a TFBM todos os dias do tratamento durante todo o tratamento e a outra metade irá receber além da TFBM todos os dias, durante todo o tratamento, um kit com o gel e o bochecho em quantidade suficiente para ser utilizado durante todo o tratamento. Não há como prever em qual grupo você se encaixará, é realizado por meio de sorteio porque como é uma pesquisa não podemos interferir em quem usará e quem não usará o medicamento. Mas lembrando, que o tratamento padrão-ouro (melhor tratamento) até o momento é a TFBM, e a mesma será ofertada nos dois grupos, sem nenhum custo a nenhum participante.

O principal risco desta pesquisa de modo geral, é a possibilidade de sua identificação ou divulgação de seus dados. Isso será impedido pela guarda sob sigilo em um pesquisador pessoal do pesquisador que irá omitir seu nome em forma de código, de forma que ninguém, além do pesquisador saiba os dados sobre sua saúde. Outro risco possível é de desenvolver alguma alergia. Então, antes de participar desta pesquisa, caso seja sorteado para o grupo que deve usar os medicamentos você será questionado sobre alguma alergia alimentar ou a algum medicamento. Se você desenvolver alguma reação alérgica durante o tratamento, o uso do medicamento deve ser interrompido e você deve informar o pesquisador para que avaliem sua saúde bucal e geral (caso necessário). O benefício desta pesquisa é principalmente, além da possibilidade de ser acompanhado diariamente por um dentista que irá realizar o laser, avaliar sua saúde bucal e prescrever medicamentos necessários, é a possibilidade de ajudar a definir um tratamento ainda melhor para prevenir mucosite oral em pacientes com câncer de boca e orofaringe que necessitam realizar radioterapia e por isso desenvolvem feridas em boca.

LOGO:

- Os pacientes que aceitarem participar da pesquisa poderão fazer parte de dois grupos: um que receberá a aplicação do laser cinco vezes por semana, instruções sobre os cuidados com a saúde bucal e o uso dos produtos (bochecho e gel) e outro que receberá a TFBM cinco vezes por semana e instruções sobre a saúde bucal. A

escolha desses grupos é aleatória e não é manipulada ou influenciada pelo pesquisador. Dessa maneira, o estudo ganha credibilidade e confiabilidade;

- Todos os participantes receberão os cuidados básicos recomendados a todos os pacientes do Hospital de Câncer Araújo Jorge que inclui bochecho com fluoreto de sódio 0,05% - 3 vezes ao dia (pacientes com dentes naturais), beber 1,5 litros de água por dia pelo menos, realizar limpeza dentária quando solicitado pelo dentista, tratamento dentário para remover focos de infecção (cáries por exemplo) e realizar uma boa higiene da boca;

- Sua boca será avaliada por um dos pesquisadores participantes da pesquisa. Isto ajudará o pesquisador a observar o efeito da TFBM e da TFBM junto com os produtos tópicos de prevenção e tratamento da mucosite oral;

- Você receberá três questionários contendo perguntas que nos ajudarão a avaliar os resultados do tratamento. Essas perguntas serão realizadas 5 vezes: a primeira vez antes de começar a radioterapia, depois quando completar 7, 14, 21 e 30 sessões de radioterapia. Um total de quinze questionários (no total), com tempo médio de dois minutos para a aplicação de cada questionário. Essas perguntas são principalmente para avaliar como a mucosite oral está afetando a sua qualidade de vida, possibilitando comparar os dois grupos de pacientes;

- Estudos comprovam que a aplicação do laser não traz nenhum prejuízo à saúde, pelo contrário, o laser poderá proporcionar benefícios reduzindo a dor e a inflamação, além de cicatrizar as feridas mais rapidamente;

- Você tem o direito de solicitar (pleitear) indenização em caso de danos devido a sua participação nesta pesquisa. Não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação;

- Caso haja despesas pela sua participação na pesquisa, o pesquisador se responsabilizará pelo ressarcimento; (as sessões de TFBM são realizadas durante o período que você estiver fazendo radioterapia, então não terá que ir ao Hospital somente para isso);

- As informações que coletarmos nesta pesquisa poderão ser publicados em eventos de pesquisadores (congressos) e em revistas científicas especializadas da área, com a finalidade de compartilhar o conhecimento e melhorar o tratamento de outros pacientes com os mesmos efeitos colaterais que você. Registros fotográficos, fotografias da boca, poderão ser realizados e você poderá autorizar ou não o registro e o uso dessas fotos em aulas, congressos e em revistas especializadas da área;

- O seu nome e dados pessoais serão preservados, não podendo assim ser divulgados tais informações e mantendo a sua identidade sob sigilo;
- Cada paciente tem a liberdade de aceitar ou não participar desta pesquisa; assim como desistir no meio da pesquisa sem qualquer prejuízo da continuidade do acompanhamento e tratamento no Hospital de Câncer Araújo Jorge;
- A forma de seu acompanhamento não será mudada, respeitando a indicação do Serviço de Odontologia que é seu serviço de origem.

PARTICIPANTE DE PESQUISA: _____

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: _____

**CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO
PARTICIPANTE DA PESQUISA**

Eu, _____ ,
RG _____ ,
CPF _____ ,

prontuário _____ ,

_____, concordo em participar do estudo: TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA A L-GLUTAMINA E ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREVENÇÃO E CONTROLE DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE BOCA E OROFARINGE SUBMETIDOS A RADIOTERAPIA E OU QUIMIORADIOTERAPIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO” sob a responsabilidade do pesquisador Rodrigo Wilmes dos Santos. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/ tratamento.

Goiânia, __de_____ de 20_____.

Assinatura do paciente

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimento sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.

Testemunha: _____ Assinatura: _____
Testemunha: _____ Assinatura: _____

PARTICIPANTE DE PESQUISA: _____
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: _____

ANEXO A - QUESTIONÁRIO OHIP-14 APLICADO NO ESTUDO

Perguntas	Respostas				
	DATAS				
	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Sessões de RT	0RT (BASELINE)	7RT	14 RT	21RT	30RT
☐ Você teve problemas para falar alguma palavra por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Você sentiu que o sabor dos alimentos ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Você sentiu dores na sua boca ou nos seus dentes?					
☐ Você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Você ficou preocupado por causa de problemas com sua boca ou					

dentes?					
☐ Você se sentiu estressado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Você encontrou dificuldades para relaxar por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Você teve dificuldades em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou					

dentes?					
☐ Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
☐ Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					

ANEXO B – QUESTIONÁRIO PROMS UTILIZADO NO ESTUDO

Questionário – Escala de Relato do Paciente sobre Sintomas de Mucosite Oral

Este questionário pede que você avalie algumas situações que você pode ter experimentado na semana passada. Todas as condições se referem à condição de sua boca. Você pode indicar a gravidade da situação fazendo uma marca vertical ao longo das linhas abaixo.

Primeiro, nós vamos usar este tipo de linha para quantificar a temperatura como exemplo.

Não está quente		Extremamente quente
-----------------	--	---------------------

Em um dia quente no meio do verão, se nos perguntarem o quão quente estava hoje, você provavelmente marcará uma linha como segue:

Em um dia frio no inverno, você poderia indicar:

Não está quente		Extremamente quente
-----------------	--	---------------------

Para praticar: Por favor diga-me o quão quente está lá fora hoje colocando uma marca na linha abaixo.

Não está quente		Extremamente quente
-----------------	--	---------------------

Agora que você sabe como usar esta escala, por favor indique em que grau essas situações afetaram o(a) senhor(a) na semana passada.

Dor na boca		
Sem dor		A pior dor possível

Dificuldades para falar por causa de feridas na boca

Sem dificuldades de fala		Impossível de falar

Restrição para conversar discurso por causa de feridas na boca		
Sem restrição para conversar		Restrição completa para conversar

Dificuldades para comer alimentos duros (pão duro, batata frita, etc.) por causa de feridas na boca		
Sem problemas para comer alimentos duros		Impossível de comer alimentos duros

Dificuldades para comer alimentos moles (gelatinas, pudins, etc.) por causa de feridas na boca		
Sem problemas para comer alimentos moles		Impossível de comer alimentos moles

Restrição para comer por causa das feridas na boca		
Sem restrição para comer		Restrição completa para comer

Dificuldade para beber por causa de feridas na boca		
Sem problemas para beber		Impossível de beber

Restrição para beber por causa das feridas na boca		
Sem restrição para beber		Restrição completa para beber

Dificuldade para engolir por causa de feridas na boca		
Sem dificuldade para engolir		Impossível de engolir

Alterações no paladar		
Sem alterações no paladar		Mudança completa no paladar

ANEXO C – QUESTIONÁRIO MORISKY (MMAS-8)

Avaliação da adesão terapêutica odontológica com os medicamentos utilizados (periogard, flúor, nistatina, gingilone, dentre outros) para prevenção e controle das complicações orais, Morisky de 8 Itens - MMAS-8 (2008).

Você às vezes esquece de tomar ou bochechar os seus remédios para prevenção e controle das complicações orais?

() Sim () Não

Nas duas últimas semanas, houve algum dia em que você não tomou seus remédios para prevenção e controle das complicações orais?

() Sim () Não

Você já parou de tomar seus remédios ou diminuiu a dose sem avisar seu profissional de saúde porque se sentia pior quando os tomava ou bochechava?

() Sim () Não

Quando você viaja ou sai de casa, às vezes esquece de levar seus medicamentos para prevenção e controle das complicações orais?

() Sim () Não

Você tomou ou bochechou seus medicamentos para prevenção e controle das complicações orais ontem?

() Sim () Não

Quando sente que houve melhora das feridas na boca, você às vezes para de tomar ou bochechar seus medicamentos para prevenção e controle das complicações orais?

() Sim () Não

Você já se sentiu incomodado por seguir corretamente o seu tratamento para prevenção e controle das complicações orais?

() Sim () Não

Com que frequência você tem dificuldades para se lembrar de tomar/bochechar todos os seus remédios para prevenção e controle das complicações orais?

☐ Nunca

☐ Quase Nunca

☐ Às Vezes

☐ Frequentemente

☐ Sempre

ANEXO D – ESCALA PS-ECOG

Escala PS-ECOG (avalia como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente, com escore que varia de zero a cinco pontos):

Índice 0: totalmente ativo, capaz de continuar todo o desempenho de pré-doença, sem restrição;

Índice 1: restritos para atividade física extenuante, porém capazes de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária;

Índice 2: completamente capaz para o autocuidado, mas incapaz de realizar quaisquer atividades de trabalho; fora do leito por mais de 50% do tempo;

Índice 3: capacidade de autocuidado limitada, restrito ao leito ou à cadeira mais de 50% do tempo de vigília;

Índice 4: completamente limitado, não pode exercer qualquer autocuidado; restrito ao leito ou à cadeira;

Índice 5: morto.

ANEXO E – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE
AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA A L-GLUTAMINA E ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS A QUIMIORADIOTERAPIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO.

Pesquisador: Elismauro Francisco de Mendonça

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48320921.6.0000.0031

Instituição Proponente: ASSOCIACAO DE COMBATE AO CANCER EM GOIAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.898.517

Apresentação do Projeto:

TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA A L-GLUTAMINA E ÁCIDO HIALURÔNICO PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS A QUIMIORADIOTERAPIA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO.

Pesquisador Responsável: Elismauro Francisco de Mendonça

Pesquisadores: Rodrigo Wilmes dos Santos, Sebastião Silvério de Sousa Neto,

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Mucosite oral (MO) é uma lesão inflamatória decorrente do tratamento oncológico adjuvante radioterápico (RT) em região de cabeça e pescoço, ou quimioterápico (QT) em altas doses (SONIS et al., 2015). Clinicamente, apresenta-se como um eritema, ulcerado ou não, doloroso, e que compromete a mastigação, fonação e deglutição (MORAIS et al., 2020). Estes sintomas podem dificultar a ingestão de alimentos e levar a desnutrição, exigindo uma redução na dose de QT ou interrupção da RT, com impacto negativo no prognóstico, devido à proliferação de células tumorais que incorrem em redução das chances de cura e aumento do risco de recidiva do câncer

Endereço: Rua 239 nº 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203

Bairro: SETOR UNIVERSITÁRIO

CEP: 74.605-070

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3243-7050

Fax: (62)3243-7018

E-mail: cepaccg@accg.org.br

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



Continuação do Parecer: 4.898.517

(TROTTI et al. 2003; ETLING et al., 2007).

A terapia de fotobiomodulação (TFBM) apresenta-se como uma terapia eficaz para prevenção e tratamento de MO ulcerada e dor relacionada (DEMIDOVA-RICE et al., 2007; OTON-LEITE et al., 2013; ZADIK et al., 2019; MARTINS et al., 2020). O protocolo de TFBM instituído para pacientes em tratamento radioterápico para câncer de cabeça e pescoço (CCP) no Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás (HCAJ/ACCG), foi publicado por OTON-LEITE et al. (2015), e incluído em uma revisão sistemática, que o considerou eficaz na redução da gravidade de MO radioinduzida no último guideline do The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) de 2019 (ZADIK et al., 2019).

A TFBM atualmente faz parte do Protocolo Preventivo Odontológico (PPO), que é instituído no HCAJ/ACCG, e que tem como finalidade prevenir e tratar eventuais efeitos adversos do tratamento oncológico por meio de remoção de focos de infecção, orientações de hidratação constante, remoção noturna e higiene de próteses, higiene de dentes e boca, uso de bochechos fluoretados e antifúngicos (quando prescrito); uso de medicações (quando necessárias); e prevenção e tratamento de mucosite oral. Morais et al (2020) evidenciaram que a associação de um PPO rigoroso à aplicação de TFBM foi capaz de controlar satisfatoriamente os efeitos adversos orais, e de reduzir os impactos na qualidade de vida e as chances de interrupção da RT. No entanto, embora a TFBM seja atualmente a terapia mais eficaz para prevenção e tratamento de mucosite oral radioinduzida, a mesma não é realizada em áreas peritumorais/tumorais e cicatrizes cirúrgicas que potencialmente contenham células neoplásicas residuais (SILVEIRA et al., 2019; MARTINS et al., 2020), além da dificuldade de aplicação em regiões posteriores da cavidade oral e orofaringe. É importante ressaltar que há estudos na literatura indicando a segurança da aplicação da TFBM em regiões peritumorais. (DE PAULI et al., 2019).

Em 2019, trabalhos foram publicados pelo MASCC/ISOO, a respeito da efetividade diversas terapias complementares para prevenção e controle de MO quimioradioinduzida (Mascc.org, 2019). Dentre os agentes naturais, suplementos nutricionais e vitaminas, somente a L-glutamina por via oral em pacientes com CCP tratados com QRT foi sugerida (YAROM et al., 2019). Tsujimoto et al (2015) avaliaram o efeito da L-glutamina administrada por via oral, na dose de 10g, três vezes ao dia, durante a QRT, e associaram o uso de L-glutamina com a redução da severidade de MO. Há poucos estudos que avaliaram a ação do ácido hialurônico (AH) para prevenção e tratamento de MO (CIRILLO et al., 2015; LOPEZ et al., 2017).

Buchsel (2008) utilizou um gel bioaderente contendo AH para tratamento de MO e sugeriu que a

Endereço: Rua 239 nº 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203
Bairro: SETOR UNIVERSITÁRIO **CEP:** 74.605-070
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3243-7050 **Fax:** (62)3243-7018 **E-mail:** cepaccg@accg.org.br

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



Continuação do Parecer: 4.898.517

atuação na cicatrização e analgesia era decorrente da barreira física formada pelo composto e a lesão. Contudo, Colella et al (2010) utilizaram um gel não mucoadesivo contendo uma mistura a base de um pool de aminoácidos sintéticos (L-prolina, L-leucina, L-lisina e glicina) combinados com hialuronato de sódio (sal de AH) e notaram aceleração no processo de cicatrização das feridas e redução da dor relacionada em pacientes com MO.

Embora a MO seja um efeito colateral bastante frequente em pacientes em tratamento oncológico, não há ainda um protocolo padrão de TFBM recomendado para estes pacientes (MOSLEMI et al., 2016). Em adição, os trabalhos que utilizaram compostos a base de AH ou de L-G individualmente demonstraram efeitos promissores para prevenção e tratamento de MO (TSUJIMOTO et al., 2015; LOPEZ et al., 2017). Contudo, não há na literatura até o presente momento, nenhum trabalho que tenha avaliado a associação destes dois compostos em uma mesma formulação para manejo de MO radioinduzida, tão pouco seu efeito em associação a TFBM. Frente ao exposto, este estudo se propõe a avaliar o efeito do uso tópico de gel e colutório a base de AH/L-G em conjunto aos cuidados preconizados pelo PPO e TFBM na prevenção e tratamento de MO e comparar à eficácia do PPO associada a TFBM exclusiva em pacientes com câncer na região de cavidade oral e orofaringe tratados com radioterapia, associada ou não a quimioterapia, no HCAJ/ACCG.

Em síntese, espera-se que a associação AH/L-G, PPO e TFBM seja superior ao uso exclusivo de PPO e TFBM na prevenção e redução da severidade da MO com impacto na qualidade de vida do paciente com câncer na região de cavidade oral e orofaringe.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a eficácia e superioridade do uso tópico de L-glutamina e Ácido Hialurônico associados a um PPO e a TFBM na prevenção e tratamento de MO, comparado ao uso exclusivo do PPO e TFBM em pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço tratados com radioterapia, associada ou não a quimioterapia

Objetivo Secundário:

- Investigar a associação do grau de severidade da MO de acordo com os critérios da NCI e OMS entre os protocolos terapêuticos utilizados;
- Investigar o nível de adesão entre os grupos terapêuticos;

Endereço: Rua 239 nº 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203

Bairro: SETOR UNIVERSITÁRIO

CEP: 74.605-070

UF: GO

Município: GOIANIA

Telefone: (62)3243-7050

Fax: (62)3243-7018

E-mail: cepaccg@accg.org.br

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



Continuação do Parecer: 4.898.517

- Investigar o impacto dos protocolos terapêuticos na qualidade de vida de pacientes com CCP;
- Avaliar a ocorrência de interrupção de radioterapia considerando causas, número e duração de interrupção entre os grupos investigados;
- Investigar associação entre dados clínico-demográficos e patológicos com os desfechos clínicos resultantes dos protocolos terapêuticos instituídos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Com intuito de evitar lesões no olho será solicitado ao paciente que utilize óculos para proteção durante a TFBM, o acompanhante será orientado a aguardar em sala separada da sala que ocorrerá a irradiação de TFBM, a equipe utilizará todos os equipamentos de proteção individual preconizados para precauções padrão, incluindo os óculos de proteção específico para o comprimento de onda 660nm. O risco de identificação dos participantes da pesquisa será eliminado por meio da garantia do sigilo e anonimato e da confidencialidade dos dados. Serão tomadas precauções como: numeração dos casos selecionados, acesso limitado das informações aos pesquisadores envolvidos, utilização de tarjas, para não identificação do paciente em exames complementares ou fotografias quando utilizadas. Em relação ao uso de medicamentos de uso tópico, serão tomados cuidados como: acompanhamento rigoroso e diário dos pacientes, orientação de higienização bucal.

Benefícios:

Os benefícios da pesquisa incluem a avaliação do efeito do Composto AH/L-G (gel e colutório) em associação ao uso conjugado do PPO + TFBM na prevenção e tratamento de MO. A aplicação do Composto AH/L-G é realizado próprio paciente em casa, reduzindo deslocamentos e necessidade de recursos humanos. Se evidenciado que o Composto AH/L-G é eficaz no manejo de MO, os pacientes em RT na região de cabeça e pescoço poderão se beneficiar do efeito protetor do Composto AH/L-G em áreas de difícil acesso para aplicação da TFBM, como esôfago e em áreas onde é contra indicado o uso do laser, como áreas peritumorais, diminuindo assim, efeitos deletérios da RT como a disfagia. Além de reduzir o aparecimento de MO grave nos participantes da pesquisa, as interrupções de RT poderão ser evitadas e o uso da TFBM conjugada ao Composto AH/L-G poderá proporcionar melhor qualidade de vida.

Endereço: Rua 239 nº 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203
Bairro: SETOR UNIVERSITÁRIO **CEP:** 74.605-070
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3243-7050 **Fax:** (62)3243-7018 **E-mail:** cepaccg@accg.org.br

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



Continuação do Parecer: 4.898.517

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo é um ensaio clínico randomizado controlado, em indivíduos com câncer na região de cabeça e pescoço atendidos no Serviço de Odontologia (SOD) do Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (HCAJ-ACCG). Para inclusão na pesquisa, os participantes deverão concordar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

A amostra deste estudo será composta por pacientes com CCP tratados com RT, associada ou não à QT, do HCAJ-ACCG, Goiânia, Goiás, Brasil. O tamanho amostral considerado será de 50 indivíduos, sendo 25 no grupo A (composto AH/L-G + PPO + TFBM) e 25 no grupo B (PPO + TFBM). O cálculo será realizado utilizando o OpenEpi, um software online (Disponível em <http://www.openepi.com>, acessado em Abril de 2021).

No estudo serão incluídos participantes maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, de qualquer etnia/cor de pele/raça, edêntulos ou não, com câncer de cavidade oral e orofaringe, submetidos à RT (associada ou não à QT) com uma dose mínima total de 60Gy e mínima diária de 2Gy. Variáveis sócio-demográficas, como: sexo, idade, cor de pele, etnia, estado civil, cidade em que mora, setor urbano ou rural, escolaridade, histórico familiar de câncer e ocupação serão apontados. Além desses, fatores de risco como: exposição ocupacional, hábito de etilismo e tabagismo também serão registrados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

As alterações solicitadas no parecer do Colegiado sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram realizadas pelo pesquisador:

1. Adequado a linguagem (clara e fácil compreensão) ao participante;
2. Foi descrito de maneira, clara e simples os objetivos e a metodologia da pesquisa;
3. Detalhado todos os riscos e os benefícios esperados para os participantes;
4. Inserido local para assinatura do pesquisador e do participante em todas as páginas, sem a assinatura do pesquisador.

Recomendações:

Apresentar relatórios semestrais e final ao CEP

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram realizadas todas as solicitações referentes ao Termo de Consentimento, sem pendências ou inadequações.

Endereço: Rua 239 nº 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203
Bairro: SETOR UNIVERSITÁRIO **CEP:** 74.605-070
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3243-7050 **Fax:** (62)3243-7018 **E-mail:** cepaccg@accg.org.br

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



Continuação do Parecer: 4.898.517

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1777203.pdf	09/08/2021 16:38:05		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_ADEQUADO_REVISADO.pdf	09/08/2021 16:37:31	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_466.pdf	21/06/2021 18:02:36	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO_PESQUISA_COM SERES HUMANOS.pdf	21/06/2021 17:53:48	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PROTOCOLADO_COMPLETO.pdf	21/06/2021 17:53:10	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	FUNCAO_ESPECIFICA_DOS_PESQUISADORES0001.pdf	17/06/2021 20:37:04	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	CURRICULO_PESQUISADORES.pdf	17/06/2021 20:36:29	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	DECLARACAO_RELATORIOS0001.pdf	17/06/2021 20:33:40	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	DECLARACAO_PUBLICACOES0001.pdf	17/06/2021 20:32:54	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	RETORNO_SOCIAL0001.pdf	17/06/2021 20:31:01	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	DECLARACAO_PATENTES_INDUSTRIAIS0001.pdf	17/06/2021 20:30:39	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_QUE_AGUARDARA_CEP0001.pdf	17/06/2021 20:30:01	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_CHEFE_DOS_PRONTUARIOS0001.pdf	17/06/2021 20:29:25	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_DIRETOR_TECNICO0001.pdf	17/06/2021 20:28:16	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	SOLICITACAO_AO_DIRETOR_TECNICO0001.pdf	17/06/2021 20:27:31	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_CHEFE_DO_SERVICO ONDE SERA REALIZADO.pdf	17/06/2021 20:26:02	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_CHEFE_DO_SERVICO DE ORIGEM0001.pdf	17/06/2021 20:24:35	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
Outros	FINALIDADE_DA_PESQUISA0001.pdf	17/06/2021 20:23:49	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito

Endereço: Rua 239 nº 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203

Bairro: SETOR UNIVERSITÁRIO

CEP: 74.605-070

UF: GO

Município: GOIÂNIA

Telefone: (62)3243-7050

Fax: (62)3243-7018

E-mail: cepaccg@accg.org.br

ASSOCIAÇÃO DE COMBATE
AO CÂNCER DE GOIÁS - ACCG



Continuação do Parecer: 4.898.517

Outros	ENCAMINHAMENTO_DO_PROJETO_ DE_PESQUISA0001.pdf	17/06/2021 20:23:20	Elismauro Francisco de Mendonça	Aceito
--------	---	------------------------	------------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIANIA, 11 de Agosto de 2021

Assinado por:

Cesar Augusto Sam Tiago Vilanova Costa
(Coordenador(a))

Endereço: Rua 239 nº 206 Prédio Administrativo 2º andar, salas 202 e 203
Bairro: SETOR UNIVERSITÁRIO **CEP:** 74.605-070
UF: GO **Município:** GOIANIA
Telefone: (62)3243-7050 **Fax:** (62)3243-7018 **E-mail:** cepaccg@accg.org.br