

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

CARLOS HENRIQUE PEREIRA

**INVESTIGAÇÃO DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO (TF) ASSOCIADA
AO FITOPROT EM RELAÇÃO A TF EXCLUSIVA NO TRATAMENTO DA
MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E
PESCOÇO SUBMETIDOS A QUIMIORRADIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA**

Goiânia

2023



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/UFMG), 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/UFMG 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/título de 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: Estado de casa ou revisão sistematizada ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

Carlos Henrique Pereira

3. Título do trabalho

INVESTIGAÇÃO DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO (TF) ASSOCIADA AO FITOPROT EM RELAÇÃO A TF EXCLUSIVA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS A QUIMIORRADIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA

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(a) autor(a) e ao(a) 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.

07/07/2022 13:33

SEI/UFMG - 2998255 - Termo de Ciência e de Autorização (TECA)



Documento assinado eletronicamente por **CARLOS HENRIQUE PEREIRA, Discente**, em 06/07/2022, às 09:47, 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 Mendonça, Professor do Magistério Superior**, em 07/07/2022, às 09:03, 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.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2998255** e o código CRC **8845FE9F**.

Referência: Processo nº 23070.030362/2022-27

SEI nº 2998255

CARLOS HENRIQUE PEREIRA

**INVESTIGAÇÃO DA TERAPIA DE FOTBIOMODULAÇÃO (TF) ASSOCIADA AO
FITOPROT EM RELAÇÃO A TF EXCLUSIVA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE
ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS
A QUIMIORRADIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás como pré-requisito para obtenção do Título de Doutor em Odontologia.

Linha de Pesquisa: Alterações do sistema estomatognático.

Area de concentração: Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Elismauro Francisco de Mendonça

GOIÂNIA

2023

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

Pereira, Carlos Henrique
INVESTIGAÇÃO DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO (TF)
ASSOCIADA AO FITOPROT EM RELAÇÃO A TF EXCLUSIVA NO
TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS A
QUIMIORRADIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA [manuscrito] / Carlos
Henrique Pereira. - 2022.
CXII, 112 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Elimauro Francisco de Mendonça.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade de
Odontologia (FO), Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Goiânia,
2022.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, gráfico, tabelas, lista de
figuras, lista de tabelas.

1. Câncer de cabeça e pescoço;. 2. Curcuma longa, Bidens Pilosa. 3.
Radioterapia. 4. Mucosite Oral. 5. Fotobiomodulação. I. Mendonça,
Elimauro Francisco de , orient. II. Título.

CDU 616.314



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata Nº 50 da sessão de Defesa de Tese de **Carlos Henrique Pereira** que confere o título de Doutor em **Odontologia**, na área de concentração em **Clinica Odontológica**.

Aos **vinte e quatro dias do mês de junho de dois mil e vinte e dois**, a partir das **08:30**, na **sala de aula 2 da Faculdade de Odontologia**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada **“INVESTIGAÇÃO DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO (TF) ASSOCIADA AO FITOPROT EM RELAÇÃO A TF EXCLUSIVA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS A QUIMIORRADIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA”**. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor **Elismauro Francisco de Mendonça (PPGO/UFG)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora **Francine do Couto Lima Moreira (FO/UFG)**, membro titular externo; Professor Doutor **Allisson Filipe Lopes Martins (UNIGOYAZES)**, membro titular externo; Professora Doutora **Marília Oliveira Morais (C.L.R.O)**, membro titular externo; Professor Doutor **Diego Antônio Costa Arantes (PPGO/UFG)**, membro titular interno. 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 Tese 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 **vinte e quatro dias do mês de junho de dois mil e vinte e dois**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **ALLISSON FILIPE LOPES MARTINS, Usuário Externo**, em 24/06/2022, às 19:04, 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 **Francine Do Couto Lima Moreira, Professora do Magistério Superior**, em 25/06/2022, às 09:09, 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 Mendonça, Professor do Magistério Superior**, em 27/06/2022, às 15:47, 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 **Diego Antonio Costa Arantes, Professor do Magistério Superior**, em 28/06/2022, às 01:05, 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 **MARÍLIA OLIVEIRA MORAIS, Usuário Externo**, em

https://sei.ufg.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=3247493&infra_sistema=1... 1/2



05/07/2022, às 21:00, 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 **2998221** e o código CRC **B0ACB0CA**.

Referência: Processo nº 23070.030392/2022-27

SEI nº 2998221

CARLOS HENRIQUE PEREIRA

**INVESTIGAÇÃO DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO (TF) ASSOCIADA AO
FITOPROT EM RELAÇÃO A TF EXCLUSIVA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE
ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS
A QUIMIORRADIOTERAPIA OU RADIOTERAPIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás como pré-requisito para a obtenção do Título de Doutor em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Odontológica.

Linha de Pesquisa: Alterações do sistema estomatognático.

**GOIÂNIA
2023**

DEDICATÓRIA

Agradeço à Deus, por me proporcionar, sabedoria, perseverança e responsabilidade para seguir este caminho que me traz imensa satisfação pessoal e profissional.

À minha família, em particular, aos meu pais Nivaldo Pereira da Rocha e Clenda Maria Da Silva Rocha. Sei que, apesar de todo meu esforço, sem vocês não chegaria até aqui. Vocês me mostraram o caminho certo, aconselharam-me e tiveram paciência. Foram presentes, atuantes e, acima de tudo, foram pais. Obrigado por serem o maior exemplo de luta, amor, confiança e carinho!

A minhas irmãs Galba, Raquel e Gisely pelo apoio, carinho e atenção. Aos meus sobrinhos Paulo Henrique, Fernanda, Pedro e Daniel. À minha Esposa Dores Alexandre Costa Pereira, pelo amor e carinho em todas as minhas decisões, além de toda paciência e compreensão. Aos meus filhos Rafael e Davi, presentes enviados por Deus.

Ao meu orientador Prof. Dr. Elismauro Francisco de Mendonça, os meus sinceros agradecimentos pelas oportunidades, confiança, paciência e incentivo constante durante todos estes anos.

À Dra. Nilceana Maya Aires Freitas por permitir o acesso ao Serviço de Radioterapia do Hospital de Câncer Araújo Jorge (HCAJ-ACCG), possibilitando dessa forma o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos amigos e colegas de pós-graduação Allisson Filipe, Marília Moraes, Sebastião Silvério e Angélica Oton Leite, pela colaboração em todas as fases do doutorado. Finalmente, agradeço aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa, pois sem eles não seria possível a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTO INSTITUCIONAIS

Agradeço às instituições que viabilizaram o estudo, à Universidade Federal de Goiás (UFG), à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás (FO/UFG), ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da FO/UFG (PPGO), à Faculdade de Farmácia (FF/UFG), em especial ao Laboratório de Farmacologia e Toxicologia Celular, pela disponibilidade para realização dos meus experimentos in vitro e análises moleculares.

Agradeço especialmente à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) pela concessão da bolsa de Doutorado, fundamental para que eu pudesse dispende dedicação e tempo no atendimento aos participantes de pesquisa.

Ao Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (HCAJ/ACCG), em especial ao Serviço de Odontologia, Radioterapia, Quimioterapia e Arquivo Médico, por permitir e contribuir com a seleção e recrutamento dos pacientes que participaram deste estudo.

RESUMO

A mucosite oral (MO) é um efeito adverso grave de natureza inflamatória, mais frequente decorrente da Radioterapia (RT) com ou sem Quimioterapia (QT) que pode afetar a qualidade de vida dos pacientes e resultar na interrupção da terapia oncológica. A terapia de fotobiomodulação (TF), que utiliza o laser de baixa potência, tem sido amplamente investigada e aplicada para prevenção e controle da MO devido aos seus efeitos biológicos na analgesia e propriedades anti-inflamatórias. Além desta, terapias alternativas como a utilização de curcumina, que é uma substância extraída da planta *Curcuma longa* (CL), e que possui propriedades anti-inflamatórias, também têm sido utilizadas. A *Bidens pilosa* (BP), popularmente conhecida como “picão preto”, e que também apresenta propriedades anti-inflamatórias, tem sido investigada. A associação dos componentes extrato de curcuminóides da CL (Zingiberaceae) e o extrato glicerinado da BP (Asteraceae) possibilitou o desenvolvimento de um fitoterápico na forma de enxaguatório bucal denominado FITOPROT que tem sido utilizado em pesquisas clínicas para o controle da MO.

Objetivo: Investigar a utilização da TF e uso do FITOPROT aliados ao Protocolo Preventivo Odontológico (PPO) comparado ao uso exclusivo da TF e PPO, na prevenção, da MO de pacientes submetidos a RT ou QRT na região de CCP.

Material e método: Foi realizado um ensaio clínico duplo cego com 52 participantes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) submetidos à RT ou QRT randomizados em dois grupos: Grupo 1: TF e PPO (n=27 participantes) e Grupo 2: TF, FITOPROT e PPO (n=25 participantes). Todos os participantes realizaram TF cinco vezes por semana (segunda a sexta-feira) utilizando o laser diodo de baixa potência (660 nm), 25mW, energia de 0,24 J/ponto e fluência de 6,2 J/cm². O uso do FITOPROT foi realizado por meio de bochechos diários duas vezes ao dia. Foi realizada avaliação clínica da MO (com base nas escalas da – Organização Mundial da Saúde-OMS e *National Cancer Institute* - NCI), análise de saliva (citocinas pro e anti-inflamatórias e nitrito), escala de adesão terapêutica de Morisky (MMAS- 8) e investigação da qualidade de vida [questionários OHIP-14, Universidade Washington (UW-QoL) e Escala de Sintomas da Mucosite Oral reportados pelo Paciente – PROMS]. Todos os dados foram coletados antes (*baseline-0*) e após o início do protocolo terapêutico na 7^a, 14^a, 21^a e 30^a sessões de RT.

Resultados: Na avaliação clínica de MO, independentemente da gravidade e tipo de

classificação utilizada (OMS e NCI), não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos. Foi observada uma maior incidência da MO grave na 21ª sessão e na 30ª sessão de RT no grupo 2, quando comparados os grupos entre si, sem diferença estatisticamente significativa. Com referência aos mediadores inflamatórios, a IL-6 apresentou resultados similares entre os grupos e, interessante, foi observada uma tendência do aumento dos níveis de IL-6 em ambos os grupos a partir da 21ª sessão. A IL-1 β apresentou menor concentração na 21ª sessão de RT no grupo 2 quando comparada ao grupo 1. A IL-8 apresentou maiores concentrações nos dois grupos, independentemente do número de sessões, com tendência de aumento no grupo 2 e não apresentou significância estatística. A concentração de TNF- α , apesar de baixa, ocorreu diferença estatística na 14ª e 21ª sessão de RT do grupo 1 ($p=0,008$; $p=0,016$). A interleucina 12p70 apresentou significância estatística no grupo 1 no baseline ($p= 0,003$) e 14ª sessão de RT ($p= 0,035$), apesar da baixa concentração nos dois grupos. Já a IL-10 apresentou significância estatística na 14ª sessão de RT ($p= 0,013$) no grupo 1 quando comparada ao grupo 2. Análise da concentração salivar dos níveis de nitrito indicou menores concentrações na 14ª e 30ª sessão de RT e não apresentou diferenças estatisticamente significativas quando os grupos foram comparados entre si. Quanto à adesão ao PPO, houve uma maior adesão dos participantes na 21ª sessão no grupo 2, entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos. Nos resultados de qualidade QV foi observada uma piora na qualidade de vida a partir da 21ª sessão no grupo 2, e não apresentou diferenças estatísticas entre os grupos. A dor foi relatada substancialmente pelo grupo 2. Escores mais altos de sintomas da MO reportados pelo paciente foram observados no grupo 2 a partir da 21ª sessão de RT .

Conclusão: Em síntese, os resultados indicam que a combinação terapêutica de TF+PPO+FITOPROT apresentou controle dos níveis inflamatórios e da severidade de MO.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço; radioterapia; mucosite oral; fotobiomodulação; *Curcuma longa*; *Bidens pilosa*.

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is a serious adverse effect of an inflammatory nature, most frequently resulting from Radiotherapy (RT) with or without Chemotherapy (CT), which can affect the quality of life of patients and result in the interruption of cancer therapy. Photobiomodulation therapy (PT), which uses low-level laser, has been widely investigated and applied for the prevention and control of OM due to its biological effects on analgesia and anti-inflammatory properties. In addition to this, alternative therapies such as the use of curcumin, which is a substance extracted from the plant *Curcuma longa* (CL), and which has anti-inflammatory properties, have also been used. *Bidens pilosa* (BP), for example, popularly known as “Picão Preto”, and which also has anti-inflammatory properties, has been investigated. The association of CL curcuminoid extract components (Zingiberacea) and BP glycerin extract (Asteraceae) made it possible to develop a phytotherapeutic in the form of a mouthwash called FITOPROT, which has been used in clinical research for the control of OM.

Objective: To investigate the use of PT and use of FITOPROT combined with the Preventive Oral Care Protocol (POCP) compared to the exclusive use of PT and POCP in the prevention, of OM of patients undergoing RT or QRT in the head and neck region.

Material and method: A double-blind clinical trial was carried out with 52 participants with head and neck cancer (HNC) undergoing RT or QRT randomized into two groups: Group 1: PT and POCP (n=27 participants) and Group 2: PT, FITOPROT and POCP (n=25 participants). All participants performed RT five times a week (Monday to Friday) using a low power diode laser (660 nm), 25mW, energy of 0.24 J/point and fluence of 6.2 J/cm². The use of FITOPROT was performed through daily mouthwash twice a day. Clinical evaluation of OM (based on the scales of the World Health Organization-WHO and National Cancer Institute - NCI), saliva analysis (pro and anti-inflammatory cytokines and nitrite), Morisky therapeutic adherence scale (MMAS- 8) and quality of life investigation [OHIP-14 questionnaires, University of Washington (UW-QoL) and Patient-Reported Oral Mucositis Symptom Scale – PROMS]. All data were collected before (baseline-0) and after the beginning of the therapeutic protocol in the 7th, 14th, 21st and 30th RT sessions.

Results: In the clinical evaluation of OM, regardless of the severity and type of classification used (WHO and NCI), no statistical differences were found between the

groups. A higher incidence of severe OM was observed in the 21st and 30th sessions of RT in group 2, when the groups were compared with each other, with no statistically significant difference. With reference to inflammatory mediators, IL-6 presented similar results between the groups and, interestingly, a trend towards an increase in IL-6 levels was observed in both groups from the 21st session onwards. IL-1 β had a lower concentration in the 21st RT session in group 2 when compared to group 1. IL-8 had higher concentrations in both groups, regardless of the number of sessions, with a tendency to increase in group 2 and did not show statistical significance. The TNF- α concentration, despite being low, there was a statistical difference in the 14th and 21st RT sessions in group 1 ($p=0.008$; $p=0.016$). Interleukin 12p70 was statistically significant in group 1 at baseline ($p=0.003$) and 14th RT session ($p=0.035$), despite the low concentration in both groups. IL-10, on the other hand, showed statistical significance in the 14th session of RT ($p=0.013$) in group 1 when compared to group 2. Analysis of salivary concentration of nitrite levels indicated lower concentrations in the 14th and 30th session of RT and showed no statistically significant differences. significant when the groups were compared with each other. As for adherence to the PPO, there was a greater adherence of participants in the 21st session in group 2, however, there was no significant difference between the groups. In the results of quality of life, a worsening in quality of life was observed from the 21st session in group 2, and there were no statistical differences between the groups. Pain was reported substantially by group 2. Higher patient-reported OM symptom scores were observed in group 2 from the 21st RT session.

Conclusion: In summary, the results indicate that the therapeutic combination of PT+POCP+FITOPROT showed control of inflammatory levels and OM severity.

Keywords: Head and neck cancer, radiotherapy, oral mucositis, photobiomodulation, Curcuma longa, Bidens pilosa .

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Patobiologia da mucosite oral (Adaptado de Sonis, 2009).	24
Figura 2 – Ilustração dos pontos de aplicação da Terapia de Fotobiomodulação.	34
Figura 3 – Fluxograma de Estudo.	40
Figura 4- Escore de mucosite oral de acordo com a OMS/NCI nos tempos avaliados para ambos os grupo.....	48
Figura 5 – Escores dos questionários OHIP-14, PROMS, UW-QoL e MMAS-8, nos diferentes períodos avaliados em ambos os grupos.	54
Figura 6 –Escore dos questionários OHIP-14, PROMS, UW-QoL e MMAS-8, nos diferentes períodos avaliados em ambos os grupos (Continuação).	56
.Figura 7 - Gráficos das concentrações de nitrito e das citocinas inflamatórias..	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Dados Clínicos Demográficos.....	41
Tabela 2- Suporte Transdisciplinar.....	46
Tabela 3 – Escores de mucosite oral nos períodos de avaliação durante a radioterapia nos grupos 1 (n=27) e 2 (n=25) Suporte Transdisciplinar.....	49
Tabela 4 -Mucosite oral grave (Graus 3 e 4) e não grave (1 e 2) em ambos os grupos nos diferentes períodos de avaliação.....	51
Tabela 5 - Interrupções na RT devido a mucosite oral em cada grupo avaliado.	52
Tabela 6 – Escores do OHIP-14, PROMS, UW-QoL e MMAS-8, mediana (Q25-Q75), nos diferentes períodos avaliados em ambos os grupos.....	54
Tabela 7 - Problemas relatados pelos participantes da pesquisa em cada período avaliado, de acordo com o questionário UW-QoL, resultados expressos como n (%).	57
Tabela 8 - Concentração salivar de nitrito e citocinas pró e anti-inflamatórias dos pacientes alocados para os grupos 1 e 2.	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABREVIATURA/SIGLA	SIGNIFICADO
5-FU	5-Fluoracil
BP	<i>Bidens pilosa</i>
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CL	<i>Curcuma longa</i>
cm ²	Centímetros quadrados
CCE	Carcinoma de células escamosas
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FF/UFG	Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Goiás
FO/UFG	Faculdade de Odontologia – Universidade Federal de Goiás
Gy	Gray
HCAJ/ACCG	Hospital de Câncer Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer de Goiás
IL-1,-8,-6,10,12	Interleucinas: 1, 6, 8, 10, 12
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
IFN- γ	Interferon Gama
ISOO	Sociedade Internacional de Oncologia Oral
LPB	Laser de Baixa Potência
mg/kg	Miligrama/Quilograma
MASCC	Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer
ml	Microlitros
MO	Mucosite Oral
NaCl	Cloreto de sódio
NCI	<i>National Cancer Institute</i>

NK	<i>Natural Killer</i> (assassinas naturais)
nm	Nanometros
NO	Óxido Nítrico
NO ₂ -	Nitrito
OMAS	Escala de Avaliação da Mucosite Oral
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
pg	Picograma
PPO	Programa Preventivo Odontológico
QT	Quimioterapia
QRT	Quimiorradioterapia
Rpm	Rotações por minuto
RT	Radioterapia
SFB	Soro Fetal Bovino
SOD	Serviço de Odontologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TF	Terapia de Fotobiomodulação
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
TNM	Tumor/Node/Metastasis
U.I.	Unidades Internacionais
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial de Saúde)
μ g/mL	Microgramas/mililitros

LISTA DE SÍMBOLOS

μL	Microlitro
cm	Centímetros
cm^2	Centímetros cuadrados
g	Grama
Gy	Gray
J	Joule
L	Litro
mg	Miligramma
mg/g	Miligramma por grama
mg/ml	Miligramma por mililitro
ml	Mililitro
mm	Milimetro
MV	Megavolts
mw	Miliwatt
nm	Nanômetro
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	18
2- CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA.....	20
2.1- CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.....	20
2.2- MUCOSITE ORAL.....	21
2.3- FOTOBIMODULAÇÃO.....	25
2.4- FITOTERÁPICO ASSOCIADO A MUCOADESÃO.....	26
3- JUSTIFICATIVA.....	29
4- OBJETIVOS.....	30
4.1- OBJETIVO GERAL.....	30
4.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	30
5- HIPÓTESE.....	30
6- MATERIAL E MÉTODOS.....	31
6.1- DELINEAMENTO DO ESTUDO E SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	31
6.2- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	32
6.3- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	32
6.4- AMOSTRA.....	32
6.4.1 Grupo 1.....	33
6.4.2 Grupo 2.....	34
6.5- AVALIAÇÃO CLÍNICA DA MUCOSITE ORAL.....	35
6.6- AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA.....	35
6.7- AVALIAÇÃO DE ADESÃO TERAPÉUTICA E PERCEPÇÃO DE SINTOMAS RELATADOS PELOS PACIENTES.....	36
6.8- COLETA E ANÁLISE DA SALIVA.....	36
6.8.1 Determinação da concentração de nitrito.....	37
6.8.2 Citocinas pró e anti-inflamatórias.....	38
6.9- ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38
7- RESULTADOS.....	39
7.1- DADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS.....	39
7.2- MUCOSITE ORAL.....	47
7.3- ANÁLISE DE QUALIDADE DE VIDA.....	52
7.4- ADESÃO TERAPÉUTICA E PERCEPÇÃO DE SINTOMAS RELATADOS PELOS PACIENTES.....	53
7.5- CONCENTRAÇÃO SALIVAR DO NITRITO.....	58
7.6- PRÓ E ANTIINFLAMATÓRIAS.....	58
7.6.1 IL-6.....	58
7.6.2 IL-8.....	58
7.6.3 TNF α	58
7.6.4 IL-1 β	59
7.6.5 IL-12p70.....	59
7.6.6 IL-10.....	59
8- DISCUSSÃO.....	65
9- CONCLUSÃO.....	70
REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	88
ANEXO A- VERSÃO VALIDADA EM PORTUGUÊS DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DA UNIVERSIDADE DE WASHINGTON.....	92
ANEXO B- QUESTIONÁRIO OHIP-14 APLICADO NO ESTUDO.....	96
ANEXO C - QUESTIONÁRIO PROMS UTILIZADO NO ESTUDO.....	99
ANEXO D- QUESTIONÁRIO MORISKY (MMAS-8).....	102

ANEXO E- CERTIDÃO DE ATA.....	104
ANEXO F- PARECER CEP.....	105
ANEXO G- REGISTRO DE PATENTE DE INVENÇÃO (FITOPROT).....	115

1

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo e responsável pela redução da sobrevida. Em 2020 registrou-se a incidência de aproximadamente 19 milhões de casos de câncer em todo o mundo, com 10 milhões de mortes (SUNG et al., 2021). Nos cânceres, a cirurgia pode remover os tumores primários, mas células cancerosas residuais não detectadas nas margens cirúrgicas podem evoluir para uma recorrência (ALGORRI et al., 2021). O tratamento é altamente influenciado pelo estadiamento tumoral durante o diagnóstico, que frequentemente é feito tardiamente, apesar da evolução das técnicas cirúrgicas e das terapias complementares (DEL VECHIO et al., 2021). A sobrevida, em especial nos cânceres de cabeça e pescoço (CCP), depende principalmente do estadiamento do tumor, da gradação histológica e da localização anatômica. No entanto, vários outros fatores podem influenciar a sobrevida, como idade, condição social, estado nutricional, e exposição a fatores de risco como tabagismo e etilismo (SAROUL et al., 2022)

O tratamento de primeira linha para os CCP é a cirurgia, que pode ser complementado (adjuvância) por radioterapia (RT), quimioterapia (QT), ou associação de quimiorradioterapia (QRT). Estas terapias oncológicas são amplamente aceitas como o tratamento padrão para CCP (AHADIAN, et al., 2017; MADERA et al., 2021). Quando o tratamento do CCP envolve RT, o paciente pode desenvolver efeitos colaterais importantes, tais como mucosite oral (MO), xerostomia, dermatite, disgeusia, além de outros efeitos tardios, como atrofia dos tecidos irradiados, fibrose, cárie de radiação, trismo e osteorradionecrose (SCIUBBA & GOLDENBERG, 2006; TOLENTINO et al., 2011; MARTINEZ et al., 2020). Estes efeitos podem impactar a qualidade de vida (QV) dos pacientes com CCP (LÒPES et al., 2021).

As complicações orais da terapia do câncer estão associadas a um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (KAMSTRA et al., 2016; MOBADDER et al., 2019) e podem resultar na interrupção do tratamento oncológico (VISSINK et al., 2003; FRANCO et al., 2017).

Dentre estas complicações orais destacamos a mucosite oral (MO) que

possuem eficácia na utilização da terapia a laser de baixa intensidade mais recentemente denominada TF (ZECHA et al., 2016; ZADIK et al., 2019). A TF usa luz vermelha ou infravermelha próxima para beneficiar o metabolismo celular e reparar o dano tecidual causado por lesão ou doença, sendo eficaz na prevenção da MO (Harris et al, 2022) e podem prevenir ou reduzir significativamente a gravidade de muitos efeitos colaterais relacionados às terapias contra o câncer e tornou-se uma abordagem crescente para gerenciar essas complicações orais (GOBBO et al, 2022).

O cirurgião dentista desempenha um importante papel no preparo odontológico do paciente que receberá terapia adjuvante como RT ou QRT (GABALLAH et al., 2021). Estes preparos consistem em medidas preventivas utilizadas isoladamente ou em combinação com outros procedimentos e constituem em um protocolo preventivo de cuidados bucais denominado Protocolo Preventivo Odontológico- PPO (MORAIS et al., 2020). Os pacientes são orientados a compreender a importância da higiene bucal e a realizar as práticas de higiene oral recomendadas, e também protocolos antes e durante as terapias de QRT (ELAD et al., 2020).

A busca por produtos de origem vegetal para o tratamento da MO vem sendo realizada e a *Curcuma longa* (curcumina), também chamada de açafrão, tem chamado a atenção pois possui propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antioxidantes e antineoplásicas (EUBANK et al., 2021). De Àvila et al. (2015) avaliaram uma formulação mucoadesiva contendo *Bidens Pilosa L* (Asteraceae) e demonstraram ser segura e eficiente contra a mucosite intestinal induzida por 5-FU em camundongos, corroborando com o uso popular de *B. pilosa* como um agente anti-inflamatório para distúrbios gastrointestinais. Além disso, Bastos et al. (2016) avaliaram os mecanismos envolvidos nos efeitos quimiopreventivos de uma formulação mucoadesiva, contendo curcuminóides de *Curcuma longa L.* (Zingiberaceae), onde exerceu ação protetora contra os danos da mucosa duodenal causados pelo quimioterápico 5-FU.

Mais recentemente, em 2010 foi iniciada pesquisa por um grupo de pesquisadores da Universidade Federal de Goiás da Faculdade de Odontologia e Faculdade de Farmácia para desenvolvimento de um medicamento fitoterápico contendo solução muco adesiva na forma de enxaguatório denominado FITOPROT, que contém curcuminóides obtidos a partir da CL (*Zingiberaceae*) e

extrato glicerinado da BP (*Asteraceae*) associado à muco adesão (*Polaxamer 407*). Este composto foi avaliado em estudos de fase 1 onde o FITOPROT demonstrou ser seguro e tolerável, sem eventos adversos sistêmicos ou locais (SANTOS FILHO et al, 2018) e em um estudo fase 2 demonstrou-se que não há efeitos adversos em pacientes com câncer e que apresentou eficácia clínica e biológica na redução da gravidade da MO e no controle da inflamação quando comparado ao grupo placebo (ARANTES et al, 2021).

Diante do exposto, pode ser assumido que terapias como a Terapia de Fotobiomodulação (TF) e o uso do FITOPROT, pelos resultados promissores possam ser recomendados para o tratamento e controle da MO, entretanto, não há estudos investigando a utilização da TF combinada ao uso do FITOPROT. Este estudo, teve como premissa avaliar a terapia combinada de TF e FITOPROT para prevenção e tratamento de MO em pacientes com CCP.

2 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

2.1 CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) representam um problema de saúde pública mundial e corresponde a 5% de todos os tumores malignos, responsáveis por aproximadamente 600 mil novos casos e 300 mil mortes no mundo anualmente. O CCP compreende uma variedade de tumores originadas em diferentes sítios anatômicos da região da cabeça e pescoço, como lábio, cavidade oral, laringe, nasofaringe, hipofaringe, orofaringe, cavidade nasal, seios paranasais e glândulas salivares. Mais de 90% dessas neoplasias apresentam diagnóstico microscópico de carcinoma de células escamosas (CCE), (AGGARWAL et al., 2021).

Cerca de 50% dos pacientes não conseguem obter a cura e frequentemente ocorre a reincidência do tumor, apesar do tratamento ter sido realizado (KONINGS et al., 2020).

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do triênio 2020/2022 sejam diagnosticados no Brasil 15.190 novos casos de câncer de boca e orofaringe (11.180 em homens e 4.010 em mulheres). Isto corresponde a um risco previsto de 10,69 casos a cada 100 mil homens, e de 3,71 para cada 100 mil

mulheres, tornando-o quinto tipo de câncer mais usual em homens e o décimo primeiro em mulheres (INCA, 2020).

O aumento na incidência de casos de CCP dos últimos anos se deve ao aumento do consumo de tabaco e álcool, principalmente no sexo feminino e na população mais jovem (HOES et al., 2021). Apesar dos avanços significativos nas técnicas de diagnóstico e tratamento, o câncer bucal, por exemplo, continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em muitas partes do mundo (GOPINATH et al., 2021).

Dentre as terapias para o CCP, destacamos a cirurgia, a (RT) e a quimioterapia (QT), ou associação de QT e RT (QRT). Estas terapias são amplamente aceitas como o tratamento padrão para tumores (AHADIAN, et al., 2017; MADERA et al., 2021).

A RT representa uma das principais opções de tratamento, sendo realizada antes ou após a realização de cirurgia para remoção do CCP com doses variando de 54 a 70 Gy, administrados com esquema de fracionamento padrão de 2 Gy/fração, por dia, durante 5 dias por semana associada a QT com ciclos a cada 3 semanas (ALTERIO et al., 2019). O tratamento QRT tem sido associado a um número significativo de complicações agudas e crônicas, que podem ser potencialmente fatais como a MO, osteonecrose e radiodermite (ZAPATA et al., 2019).

Apesar de ser uma das modalidades de tratamento mais comuns, a RT ainda produz importantes efeitos colaterais agudos ou imediatos e de longo prazo ou tardio na cavidade oral que comprometem a qualidade de vida (QV) do paciente (RIBEIRO et al., 2021). Da mesma maneira a QT, pode apresentar efeitos adversos e também impactar o tratamento do paciente com CCP (ZHANG et al., 2020).

2.2 MUCOSITE ORAL

Entre os pacientes tratados com RT, 90-97% apresentam algum grau de MO (FIGUEIREDO et al., 2013). A MO é um dos efeitos adversos mais comuns da RT e QRT, em região de cabeça e pescoço (SCULLY et al., 2004; CARVALHO et al., 2011; FEKRAZAD & CHINIFORUSH, 2014). A prevalência de lesões da mucosa depende das características do paciente associados a fatores de risco como

etilismo e tabagismo (LEGOUTÉ et al., 2019).

A MO é a inflamação e ulceração da membrana superficial que recobre o trato digestivo (CORTUOIS et al., 2021). O *National Cancer Institute* (NCI, USA) define a MO como uma inflamação aguda e/ou ulceração das membranas mucosas orais ou orofaríngeas. A mucosa oral não queratinizada é a mais acometida e os sítios mais comuns de ulceração são mucosas labial e jugal, soalho bucal, faces lateral e ventral da língua e palato mole (EPSTEIN & SCHUBERT, 1999; KHOURI et al., 2009; SONIS, 2011; SONIS 2021). O surgimento da MO está associado ao tipo, dosagem da RT. O tratamento da MO pode ser como aplicação tópica de anestésicos, agentes de revestimento, crioterapia, TF, métodos farmacológicos tópicos, suplementação de vitaminas e uma dieta adequada (KUSIAK et al., 2020).

A MO é caracterizada clinicamente por eritema de grau variado, associado à sintomatologia dolorosa e desconforto. Com o aumento da dose de radiação absorvida e dependendo da resposta individual do paciente, tem o início de um processo progressivo na mucosa podendo evoluir para lesões ulcerativas com formação de pseudomembranas (DODD et al., 1996; EPSTEIN & SCHUBERT, 1999; GUEDES et al., 2018).

A Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) afirma que a MO é uma importante complicação relacionada à terapia antineoplásica, como RT/QT, associada a um impacto negativo sobre a QV do paciente, risco aumentado de infecções sistêmicas (ELAD et al., 2020).

A associação RT/QT aumenta o risco, a gravidade e a duração da MO comprometendo a eficácia do tratamento oncológico (TROTTI et al., 2000; SCULLY et al., 2003; ANTUNES et al., 2017). Além de elevar custos para o tratamento devido ao gerenciamento de sintomas, suporte nutricional, possíveis infecções secundárias e internações hospitalares (SANT ANA et al., 2020; MARTINS et al., 2019).

Durante a primeira e segunda semana de RT, os efeitos citotóxicos da radiação ionizante, inflamação e danos ao DNA resultam em apoptose gradual das células epiteliais da mucosa dentro do epitélio escamoso estratificado e das camadas da lâmina própria onde o resultado é ulceração da mucosa e formação de pseudomembranas que marcam a aparência característica da MO (LEE &

GALLOWAY, 2022). .

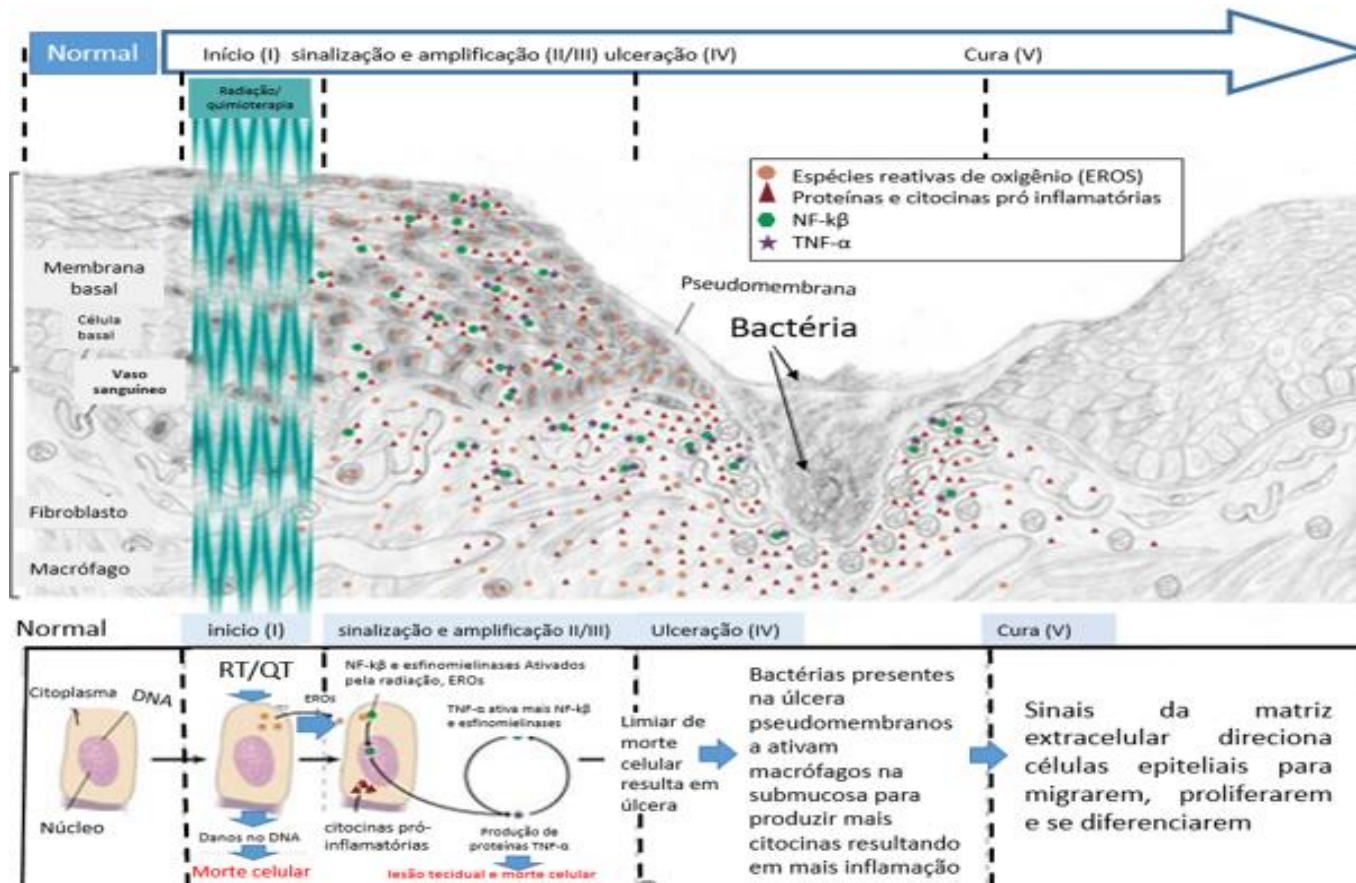
A biopatologia da mucosite pode ser dividida em cinco fases: iniciação, a resposta ao dano primário (mensagem e sinalização), amplificação do sinal, ulceração e cicatrização (SONIS, 2009). (Figura 1).

A lesão ao tecido saudável causada pela irradiação e efeitos relacionados a MO começa com a morte celular desencadeada por dano direto ao DNA, seguida por intenso estresse oxidativo. Estas lesões têm sido associadas a este último efeito, que ativa e amplifica as vias de sinalização que levam à inflamação e apoptose, resultando em ulceração e danos adicionais causados pela colonização bacteriana na superfície das lesões (GUEDES et al., 2018). O estágio de ulceração é o mais doloroso devido à perda do epitélio que recobre as terminações nervosas na camada da lâmina própria (LEE & GALLOWAY, 2022).

Na amplificação do sinal muitas das moléculas induzidas pela resposta primária têm a capacidade de alterar a resposta tecidual local. Estes processos citados iniciam com a administração de RT e QT. No caso da radiação fracionada, os eventos precipitantes que levam à MO extensa ocorrem em incrementos diários culminando na alteração da mucosa intacta (SONIS et al, 2009).

A cicatrização ocorre ao longo de semanas a meses, uma vez que a injúria inicial da radiação é removido e as células na camada basal são estimuladas para proliferar e se diferenciar em epitélio escamoso estratificado saudável (LEE & GALLOWAY, 2022).

Figura 1- Patobiologia da mucosite oral.



Fonte: Adaptado de Sonis, 2009

2.3 FOTOBIMODULAÇÃO

Laser é uma sigla para “*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*”, que se traduz em: amplificação de luz por emissão estimulada de radiação. São fontes de luz que utilizam o fenômeno físico de emissão estimulada para criar um feixe de luz monocromático (HEISKANEN & HAMBLINI, 2019; LUKE et al., 2019). Os lasers têm largura espectral estreita (cerca de 1 nm), o que significa que a luz é emitida na forma de um único comprimento de onda (CIOS et al., 2021).

Na última década o termo fotobiomodulação (TF) tem sido utilizado para substituir a expressão “laser de baixa potência” (BENSADOUN et al., 2020). A TF vem sendo estudada desde 1960. Esta terapia tem apresentado efeitos importantes na reparação tecidual, apresentando efeitos analgésicos e anti-inflamatórios (MESTER et al., 1968; WALSH, 1997; KARU et al., 2004; SONIS et al., 2016; ZECHA et al., 2016). Abrange uma variedade de reações teciduais causadas pela absorção de luz não ionizante e não térmica em tecidos e células, resultando em uma resposta fisiológica de acordo com estimulação do tecido (FARIA et al., 2021).

A TF utiliza luz vermelha ou infravermelha para restaurar e estimular processos fisiológicos, e reparar danos causados por lesões sem aquecer ou produzir efeitos deletéricos (DEL VECHIO et al., 2021).

Os resultados terapêuticos da TF incluem a estimulação do reparo tecidual e ou cicatrização de feridas, a redução da inflamação e dor e imunomodulação (BENSADOUN et al., 2020). A aplicação da TF apresenta efeitos benéficos e age na MO tanto no tratamento da dor e melhora na cicatrização (PENG et al, 2017; CRONSHAW et al., 2020) quanto na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias. Também estimulam a capacidade de proliferação e migração de fibroblastos, favorecendo o reparo tecidual (GUEDES et al., 2018).

A TF demonstrou ser efetiva pois reduziu índice de MO grave, inflamação e estimulou reparo tecidual em pacientes que realizaram RQT de região de cabeça e pescoço (OTON-LEITE et al, 2015; MARTINS et al, 2021). A TF foi eficaz na prevenção e controle da MO grave e seu mecanismo de ação pode ser relacionado a um melhor equilíbrio da resposta inflamatória. Já Silva et al, 2015 afirmaram que a TF reduziu os índices de MO grave, entretanto o mecanismo de ação de laser não esteve relacionado a modulação de citocinas pró e anti inflamatórias.

Além da TF o uso de enxaguatórios bucais a base de fitoterápicos, tais como a

curcumina apresentam resultados favoráveis na terapia para MO (PATIL et al., 2015).

ATF tem sido destacada e descrita como uma prática para o tratamento da MO (MIGLIORATI et al., 2013; JADAUD e BENSADOUN, 2012; ANSCHAU et al., 2019). Estudos demonstram que essa terapia melhora a qualidade de vida do paciente, além de ser efetiva no controle e prevenção de níveis graves da MO (OBEROI et al., 2014; BEZINELLI et al., 2014; GAUTAM et al., 2015; GONZÁLEZ-ARRIAGADA et al., 2017; ANTUNES et al., 2017; HANNA et al., 2020).

2.4 FITOTERÁPICO ASSOCIADO A MUCOADESÃO

As plantas têm sido consideradas por muitos anos como uma fonte essencial da medicina para tratar diferentes doenças. Registros históricos revelaram o uso de mais de 700 produtos derivados de plantas em tratamentos médicos (TALIB et al., 2020).

A curcumina é um composto com uma história que remonta a 5 mil anos e tem atraído um crescente interesse de pesquisa devido à sua diversidade de alvos moleculares, incluindo fatores de transcrição, enzimas, proteíno-quinases, fatores de crescimento, citocinas inflamatórias, receptores e apresenta propriedades antimicrobianas, e anti-inflamatórias (LIAO et al., 2018; WANG et al., 2019; HASSANZADEH et al., 2020; PRAKASH et al., 2021; PENG et al., 2021).

A curcumina é um composto altamente reativo por causa de sua estrutura molecular única (STOHS et al., 2020). Foi isolada pela primeira vez em 1815 por Vogel e Pelletier, a estrutura química da curcumina foi determinada posteriormente por Lampe e Milobedeska em 1913.

Além disso, o uso da curcumina é considerado seguro pela *Food and Drug Administration* (FDA) e está disponível como suplemento, em muitos países (GAGLIARD et al., 2020).

Nos últimos anos, o uso de fatores fitoquímicos para prevenir ou tratar o câncer tem recebido atenção crescente como a camomila (*Chamomilla Recutita*) também considerada um fitoterápico e se caracteriza por seu potencial anti-inflamatório e tem sido usado no tratamento de muitas condições inflamatórias da pele e mucosa (ELHADAD et al., 2020). Esses fitoquímicos têm pouca ou nenhuma toxicidade contra tecidos saudáveis e, portanto, são agentes quimiopreventivos (LEE & TSENG, 2020). Estudos de toxicidade sugerem que é seguro consumir estes agentes (ZHENG et al.,

2020).

As terapias tópicas destes fitoquímicos são mais facilmente aplicadas, são pouco dispendiosas e têm poucos efeitos adversos em comparação com as terapias sistêmicas. Uma terapia adicional fitoterápica apresenta benefícios farmacológicos variados, com efeitos adversos mínimos, além de apresentar eficácia contra citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas (DHARMAN et al., 2021).

Segundo o banco de dados da Lista de Plantas (<http://www.theplantlist.org>), o gênero *Cúrcuma* inclui mais de 93 espécies, com diferentes usos e conteúdo de substâncias ativas. As substâncias marcadoras isoladas do açafrão são chamadas de curcuminóides. O açafrão contém 2-5% de curcumina, de acordo com a origem (YEUNG et al., 2019). Apresentam benefícios terapêuticos, antitumorais, anti-inflamatórios e antioxidantes (ADAHOUN et al., 2017; HUMINIECKI et al., 2017; BAHRAMI et al., 2018). Adicionalmente a curcumina atua na cicatrização de feridas, além de ser utilizado no tratamento de câncer, diabetes e outras doenças crônicas (BANO et al., 2018; WANG & CHEN, 2019).

Cheng et al. (2001) relataram que sete dos 25 pacientes avaliados em um estudo clínico que usaram curcumina por via oral durante três meses, apresentaram uma melhora nas lesões potencialmente malignas. Estudos clínicos têm sido realizados para investigar a ação da cúrcuma longa (CL) no tratamento de várias comorbidades como por exemplo a sepse e hiperglicemia (ZHANG et al., 2011; MAULINA et al., 2019).

A capacidade antioxidante da CL auxilia no processo de reparo de lesões inflamatórias e ulcerativas da mucosa gástrica (HORIUCHI et al., 2010). Outros estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram ainda uma atividade reguladora da CL sobre os principais mediadores da inflamação, em especial a IL-1 (interleucina-1) (YOSHIDA et al., 2006; PULIDO-MORAN et al., 2016). Podem também, suprimir enzimas de resposta inflamatória e fatores de transcrição, tais como o fator de necrose tumoral (TNF)- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, e quimiocinas, inibindo, assim, a produção de citocinas pró-inflamatórias (PULIDO-MORAN et al., 2016; ZHENG et al., 2020; AILIOAIE & LITSHER, 2020).

A *Bidens pilosa* (BP), popularmente conhecida como “picão preto”, é uma planta popularmente utilizada na forma de chás para o tratamento de hepatopatias (KVICINSKI et al., 2011). Horiuchi et al. (2010) observaram que a BP apresenta capacidade antioxidante e anti-ulcerativa, auxiliando no reparo de ulcerações na

mucosa gástrica. Outros estudos pré-clínicos demonstraram, ainda, uma atividade reguladora da BP sobre os principais mediadores da inflamação, em especial IL-1 (YOSHIDA et al., 2006). Embora ainda não tenha sido investigado o papel biológico deste extrato na MO, suas propriedades etnofarmacológicas ressaltam seu provável potencial anti-inflamatório e anti-ulcerativo ou cicatrizante no contexto desta doença.

Associada ao uso de fitoterápicos, a administração bucal de formulações mucoadesivas pode melhorar a eficácia dos tratamentos tópicos e aumentar o tempo de contato entre a mucosa e o medicamento, melhorando a sua biodisponibilidade local promovendo concentração adequada para obtenção do efeito terapêutico desejado (JONES et al., 2009; KHUTORYANSKIY et al., 2011).

Inicialmente, foi realizado um estudo pré-clínico que avaliou os efeitos protetores de formulação mucoadesiva contendo *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) e curcuminóides de *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) (CL) na mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil (5-FU) em camundongos sendo observado redução das alterações patológicas inflamatórias em camundongos com mucosite quimioinduzida (BASTOS et al., 2016).

Além disso, estudo clínico de fase 1 demonstrou que a formulação apresentou capacidade citoprotetora e segurança clínica para uso em humanos. Observou-se que a formulação mucoadesiva não alterou os parâmetros hematológicos, hepáticos e renais dos participantes. A formulação não ocasionou alterações clínicas e nem efeitos adversos como alterações citológicas e/ou citotóxicas no revestimento epitelial da mucosa bucal. Não foram observados efeitos como vermelhidão, edema, ardência, prurido e descamação durante e após uso da formulação. Desta forma, a formulação foi considerada clinicamente segura. (DOS SANTOS FILHO et al., 2016; DOS SANTOS FILHO et al., 2018).

Diante destes estudos pesquisadores da Faculdade de odontologia da Universidade Federal de Goiás apresentaram medicamento fitoterápico contendo solução muco adesiva na forma de enxaguatório, na concentração 20mg/ml, e 40% de extrato glicerinado de BP.

A formulação FITOPROT que possui associação de *Bidens Pilosa* e *curcuma longa* foi investigada em um estudo *in vitro* com cultura células de Carcinoma de células escamosas (linhagem de células SCC-4) e foi observado que a formulação não estimulou a proliferação celular ou migração celular e angiogênese (ARANTES et al, 2021a).

Resultados de um ensaio clínico randomizado controlado fase 2, realizado para avaliar os efeitos adversos e a efetividade do FITOPROT no tratamento da MO em paciente com CCP submetidos à RT ou QRT, demonstraram uma redução gradual da severidade da MO da 15ª sessão até o final da RT. Aliado a esses achados clínicos, os pacientes que utilizaram o fitoterápico apresentaram uma redução das concentrações de nitrito salivar e apresentaram uma tendência de prevenção do aumento das citocinas TNF- α , IL-8 e IL-12p70 durante a RT (ARANTES et al., 2021b).

3 JUSTIFICATIVA

Considerando o impacto da MO e a sobrevida do paciente com CCP, os estudos prévios sugeriram que tanto a TF quanto o uso de formulação a base de curcuminóides obtidos da CL (Zingiberaceae) e de extrato glicerinado de BP (*Asteraceae*) - FITOPROT apresentaram resultados promissores como uma boa opção terapêutica para o tratamento e controle da MO. Entretanto, não há na literatura estudos que avaliaram se a combinação terapêutica de TF, FITOPROT e PPO seria mais eficaz do que a TF exclusiva associada ao PPO, no controle dos efeitos adversos causados pelas terapias adjuvantes RT com ou sem QT, em especial a MO.

Além dos vários efeitos adversos decorrentes do tratamento oncológico com QRT, já é do conhecimento da comunidade científica que a interrupção da RT causada principalmente pela MO impacta no prognóstico do paciente. Portanto, medidas que controlem o desenvolvimento da MO são fundamentais para efetividade do tratamento, bem como para melhorar a qualidade de vida.

Diante do exposto, os resultados desta investigação contribuirão para ampliar o conhecimento quanto a biologia, prevenção e controle da MO e o impacto dos protocolos terapêuticos na qualidade de vida e auxiliarão no desenvolvimento de medicamento para redução dos índices de gravidade da MO.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL:

Investigar se a aplicação de TF associada ao uso da formulação mucoadesiva [(curcuminóides e extrato glicerinado de *Bidens pilosa* (FITOPROT))] associada ao monitoramento de um PPO foi mais efetiva em relação ao uso exclusivo da TF e PPO na prevenção e tratamento da MO em pacientes com CCP submetidos a RT ou QRT e menor impacto na qualidade de vida dos participantes durante o tratamento.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar a incidência e a gravidade da MO em participantes tratados por TF e FITOPROT associado ao PPO comparado à participantes que receberam apenas a TF e PPO.
- Mensurar comparativamente os níveis de concentração mediadores pró e anti-inflamatórios na saliva nos grupos investigados de acordo com o protocolo terapêutico estabelecido.
- Investigar comparativamente: qualidade de vida, adesão terapêutica e sintomas de MO reportada pelos pacientes entre os grupos.

5 HIPÓTESE

A hipótese deste estudo foi que a combinação terapêutica de TF e FITOPROT associada ao monitoramento de um PPO seria mais efetiva do que a TF exclusiva e PPO, tanto na redução da gravidade da MO, quanto na modulação da resposta inflamatória, pelos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias presentes na saliva e menor impacto na qualidade de vida dos participantes durante o tratamento.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E SELEÇÃO DA AMOSTRA

Trata-se de um estudo clínico randomizado desenvolvido no Setor de Odontologia (SOD) do Hospital de Câncer Araújo Jorge (HCAJ) da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG), na cidade de Goiânia, Goiás, Brasil. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal e Goiás (UFG) e do Hospital de Câncer Araújo Jorge/Associação de Combate ao Câncer em Goiás (HCAJ-ACCG), (CAAE: 54851115.9.0000.5083) (SEI/UFG - 1275379 - Certidão de Aprovação *Ad Referendum*) (Anexo E). O ensaio clínico foi registrado na plataforma REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos): RBR-9vddmr Mucosadhesive formulation for Oral Mucositis relief (PHASE II and III); UTN code: U1111-1193-2066. Os pacientes foram atendidos nos ambulatórios do HCAJ-ACCG e assistidos por dois cirurgiões-dentistas qualificados para atendimento hospitalar.

Independente do grupo de alocação, todos os participantes receberam instruções sobre o PPO (OTON-LEITE et al, 2015; MORAIS et al., 2020; MARTINS et al, 2021). Todos os pacientes com CCP que apresentaram indicação para realizarem RT ou QRT foram preparados e monitorados pelo SOD por meio de um PPO que incluía informações sobre a importância dos cuidados bucais durante o tratamento da RT, orientação sobre efeitos adversos orais, eliminação de focos de infecção, procedimentos restauradores, fluoroterapia com bochechos contendo fluoreto de sódio 0,05% (10 ml, três vezes ao dia), medidas para reidratação da mucosa oral e supervisão regular e manutenção da higiene oral durante todo o período do tratamento. O monitoramento do PPO pelo SOD foi realizado antes, durante e após a RT ou QRT (MORAIS et al, 2020).

Após a liberação para iniciar a RT ou QRT pelo SOD, os pacientes que apresentavam os critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa e aqueles que aceitavam, foram orientados sobre a pesquisa e assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice 1). Os participantes foram randomizados aleatoriamente por blocos (4 pacientes por bloco), em dois grupos, utilizando um gerador de ordem eletrônica (www.randomizer.org). A sequência foi gerada por um membro não envolvido na pesquisa. Envelopes opacos enumerados

foram utilizados com a identificação do grupo dentro do envelope. No Grupo 1 – Pacientes que receberam apenas a TF e PPO e no Grupo 2 – Pacientes que receberam TF, FITOPROT e PPO.

O presente ensaio foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial.

6.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos participantes com idade acima de 18 anos, de ambos os sexos, dentados ou edêntulos, diagnosticados de CCP primários, do tipo histológico carcinoma de células escamosas (CCE) localizados na cavidade oral e orofaringe (qualquer TNM); ou tumores avançados (T3N1, T3N2, T4) de hipofaringe e nasofaringe. Todos os participantes com *Performance Status* da *Eastern Cooperative Oncology Group* (PS-ECOG) entre 0 e 2, (que se refere a capacidade de autocuidado do participante de pesquisa) com indicação para serem submetidos à RT ou QRT (dose mínima da RT de 60 Gy, 2Gy/dia, 5 vezes por semana).

6.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos indivíduos portadores de infecções ou neoplasias de glândulas salivares e lábio; e participantes que apresentavam quadros de xerostomia prévia ou limitação para realizar bochechos diários e que não apresentavam condições de acompanhamento diário durante a RT/QT.

6.4 AMOSTRA

O período de recrutamento do estudo foi de agosto de 2018 e agosto de 2021 e do total recrutado oito participantes foram excluídos por não terem seguido os protocolos estabelecidos. No total atenderam aos critérios de inclusão 52 participantes: 27 no Grupo 1 e 25 no Grupo 2.

O Cálculo amostral foi realizado considerando a prevalência de grau de MO em participantes tratados com TF e uso de enxaguatório FITOPROT de acordo com dados prévios relatados por Oberoi et al, (2014), Martins et al, (2021), Morais et al, (2020) e Arantes et al, (2021).

6.4.1 Grupo 1

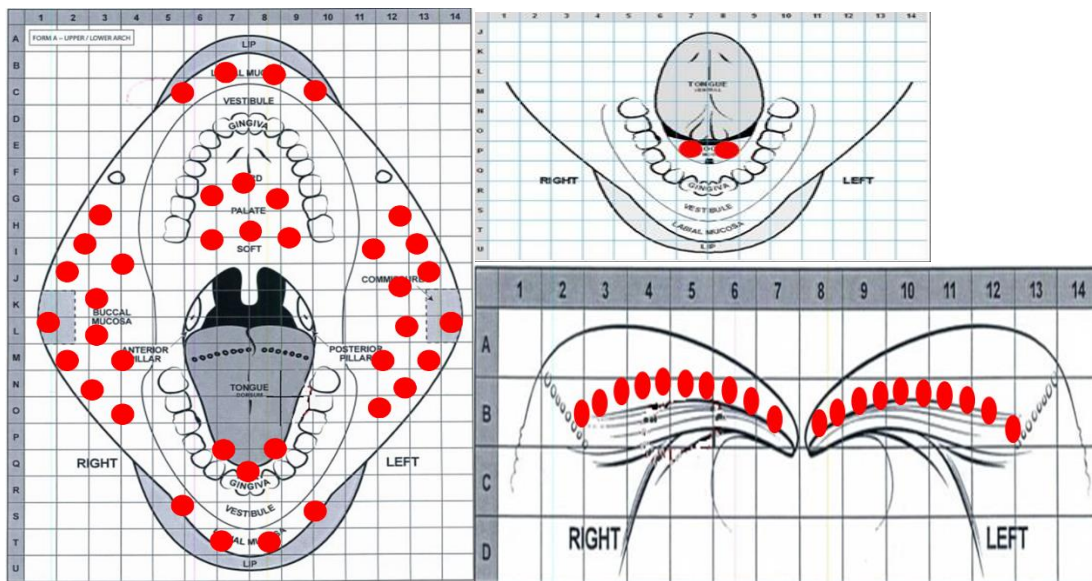
Os participantes do grupo 1 foram tratados com TF exclusiva e associada a monitoração pelo PPO. A TF foi realizada cinco vezes por semana, antes de cada sessão de RT. As aplicações se iniciaram na primeira sessão da RT (momento 0 ou *baseline*).

As sessões de RT foram previamente agendadas em horários específicos, facilitando a aplicação da TF e monitoração diária do PPO pelo SOD. Antes de cada sessão, o equipamento de laser foi desinfetado com solução de álcool 70% e envolvida com protetor plástico transparente. Foi utilizado o aparelho de Laser de Baixa Potência (InGaAlP; Twin Flex Evolution, MMOptics Equipamentos, São Carlos, São Paulo, Brasil) com comprimento de onda de 665 nanômetros (laser vermelho), 25 mW de potência, modo contínuo, aplicação pontual e perpendicular e em contato com a mucosa bucal. A energia depositada foi de 0,24J por ponto, 6.2 J/cm² durante dez segundos, uma área da fibra óptica de 0,04cm², portanto, uma energia de aproximadamente 0,24 J foi depositada em cada ponto. A energia total por dia foi de aproximadamente 15,25 J. O laser não foi irradiado em uma distância menor do que 1cm quando lesões malignas estavam presentes ou próximas a sítios cirúrgicos.

Os pontos de aplicação foram: mucosas jugal direita e esquerda (dez pontos de cada lado), mucosa labial superior e inferior (oito pontos), palato duro (três pontos), borda lateral da língua (dez pontos de cada lado), dorso da língua (três pontos), palato mole (três pontos), soalho de boca (dois pontos) e comissura labial (um ponto de cada lado), conforme ilustrado na figura 2. Este protocolo foi baseado nos estudos realizados por Oton-Leite et al (2013), Moraes et al. (2020) e Martins et al (2021).

Por princípios éticos, os participantes que apresentavam MO grave ao final do tratamento receberam sessões adicionais de TF até a completa cicatrização das lesões.

Figura 2 – Ilustração dos pontos de aplicação da TF.



Fonte: Autor desconhecido

6.4.2 Grupo 2

Os participantes alocados neste grupo receberam TF (segundo o mesmo protocolo do grupo 1 descrito no tópico anterior) e bochechos com FITOPROT, além do suporte do SOD por meio do PPO. O FITOPROT foi bochechado duas vezes ao dia (pela manhã e à noite após higienização da cavidade oral) durante todo o tratamento radioterápico, na quantidade de 10ml por bochecho (volume delimitado na tampa do frasco) durante 1 minuto, sem deglutir. Após o bochecho foi solicitado ao participante não ingerir nenhum alimento líquido ou sólido, e que não enxaguassem a boca após o uso da solução.

Para melhor efetividade da TF, os participantes foram orientados a não utilizar o bochecho pelo ou menos três horas antes do início da sessão de RT. Os participantes foram orientados a relatarem a ocorrência de algum efeito adverso durante o uso do enxaguatório. Importante ressaltar que o Instituto Nacional de propriedade industrial (INPI) concedeu "PATENTE", de publicação nacional de 13/10/2015 com prazo de validade de 20 anos contados a partir de 13/02/2013 com número de depósito BR 102013003316-2 (Anexo G).

6.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA MUCOSITE ORAL

A avaliação da MO foi realizada de acordo com as classificações da Organização Mundial de Saúde (OMS) e *National Cancer Institute* (NCI, USA) por um pesquisador participante cego à randomização e previamente orientado e treinado (*World Health Organization*, 1979; SONIS et al, 1999; SONIS, 2011).

Para a classificação da MO, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Instituto Nacional do Câncer (NCI) as classificações foram usadas considerando MO grave quando eram grau 3 ou 4 da escala da OMS e quando eram grau 3, 4 ou 5 da escala NCI

Todos os pacientes foram acompanhados até a remissão completa da MO.

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

- 0: Sem sinais ou sintomas;
- 1: Dor oral e eritema;
- 2: Eritema, úlcera, dietas sólidas e líquidas toleradas;
- 3: Úlceras e dieta líquida apenas;
- 4: A alimentação oral é impossível.

Na escala NCI a MO é classificada em:

- 0: Sem alterações visíveis;
- 1: Sintomas assintomáticos ou leves (intervenção não indicada);
- 2: Dor moderada ou úlcera que não interfere na ingestão oral (dieta modificada indicada);
- 3: Dor intensa (interferindo na ingestão oral);
- 4: Consequências com risco de vida (intervenção urgente indicada);
- 5: Óbito

6.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

O questionário da Universidade de Washington para qualidade de vida (UW-QoL) com versão validada por Vartanian et al. (2006), para a língua portuguesa para pacientes com câncer de cabeça e pescoço foi aplicado e o participante respondeu

questões de múltipla escolha e subjetivas.(Anexo A).

A versão brasileira, adaptada e validada do questionário OHIP, (Oral Health Impact Profile (OHIP-14) foi aplicada em seu modelo simplificado (OLIVEIRA & NADANOVSKY,2005), para aferir o impacto da saúde oral na qualidade de vida (QV). (Anexo B).

Todos os dados das avaliações de ambos os questionários foram coletados por um profissional da saúde devidamente treinado, antes das sessões, tanto para o grupo 1 quanto para o grupo 2, no primeiro dia do tratamento (*baseline*), e na 7^a, 14^a, 21^a e 30^a sessões de RT ou QRT.

6.7 AVALIAÇÃO DE ADESÃO TERAPÊUTICA E PERCEPÇÃO DE SINTOMAS RELATADOS PELOS PACIENTES.

A avaliação da adesão terapêutica aos medicamentos utilizados pelos participantes para prevenção e controle das complicações orais durante a QRT foi validada utilizando o questionário Morisky de 8 Itens - MMAS-8 (MORISKY, et al 2008). Os participantes respondiam a perguntas de Sim/Não. (Anexo C).

A versão traduzida da PROMS (Anexo D), também foi utilizada para avaliar os sintomas relacionada à saúde oral e os efeitos da MO reportados pelo paciente (BEZINELLI et al., 2014). Essa escala foi originalmente usada para avaliar os sintomas da MO induzida pela QT, no entanto, a sua utilização pelos pacientes submetidos a RT também foi possível em outras investigações GUSSGARD et al., 2014, MORAIS, et al,2020; MARTINS et al, 2021). Esta avaliação é realizada pela quantificação em uma Escala Visual Analógica (EVA) de 10 cm ininterruptos utilizada para responder 10 questões relacionadas à sintomatologia. Para cada pergunta o participante indicava o escore de cada item questionado. A média dos 10 itens foi utilizada como o escore final da escala PROMS.

Da mesma maneira, aplicação dos questionários, tanto Morisk quanto PROMS, foram realizados por um profissional da saúde devidamente treinado e qualificado para obtenção das respostas, no baseline, 7^a, 14^a, 21^a, e 30^a sessão de RT ou QRT.

6.8 COLETA E ANÁLISE DA SALIVA

As coletas de saliva foram realizadas antes de iniciar a RT e ou QRT (*baseline*), na 7^a, 14^a, 21^a e 30^a sessões de RT nos dois grupos. O paciente foi orientado a não

comer, beber ou realizar bochechos uma hora antes de coletar a saliva. A coleta da saliva não estimulada foi realizada em ambiente com luminosidade artificial, com o indivíduo sentado com os olhos abertos, com a cabeça ligeiramente inclinada para baixo, sem conversar, abrir a boca ou deglutir a saliva durante o tempo da coleta. Este procedimento foi realizado sempre no mesmo horário para cada paciente. Inicialmente, o paciente foi orientado a lavar a boca com água e deglutir toda a saliva que estivesse em sua boca. Em seguida, acumulava a saliva, sem degluti-la, por um período de cinco minutos e depositava (pelo menos 2 ml) em um tubo milimetrado do tipo *Falcon*.

Uma parte da amostra de saliva coletada não foi acrescida de inibidores. A saliva coletada e acrescida de inibidores foi centrifugada por 10 minutos, a 4000 rpm e 18°C e transferida para outro tubo e diluída (1:1) em solução de PBS, (0,4 mM de NaCl e 10 mM de NaPO₄) contendo inibidores de proteases (0,1 mM de Fluoreto de Fenil metil sulfonil, 0,1 mM de cloreto de benzetônio, 10 mM de EDTA e 0,01 mg/ml de aprotinina A) e 0,05% de Tween-20. A solução foi homogeneizada e distribuída em alíquotas de aproximadamente 2 ml e congelada a -80°C, identificadas pelo número dado ao paciente e letra correspondente ao dia da coleta. Os resíduos químicos e biológicos foram descartados de acordo com o Plano de Gerenciamento de Resíduos da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás.

6.8.1 Determinação da concentração de nitrito

A concentração de nitrito nas amostras de saliva foi mensurada utilizando o método proposto por Griess (Green et al,1982). Um volume de 50mL das amostras das salivas foi transferido para uma placa tipo ELISA de 96 poços e em seguida o mesmo volume do reagente de Griess foi adicionado em cada poço. Após dez minutos, a absorbância foi medida por espectrofotometria em leitor de ELISA (*Perlong; DNM-9602 Microplate Reader, Buena Park, CA, USA*) e os valores foram expressos em miligrama/mililitro (mg/mm) utilizando um filtro de 540 nm. Uma curva padrão foi realizada com solução de Nítrito de Sódio (Nano2) expresso em mM/mL para cálculo das concentrações de nitrito.

6.8.2 Concentração das Citocinas pró e anti-inflamatórias

As concentrações das citocinas (IL-1 β , IL-10, IL-6, IL-8, IL-12p70 e TNF- α) nas amostras de saliva foram determinadas por meio de ensaio de citometria de fluxo baseado em esferas (CBA - *Cytometric Beads Array*) por meio do kit de citocinas inflamatórias humanas (BD *Biosciences*, cat. no. 551811, San Diego, CA, USA). Os valores foram determinados com base no controle negativo (PBS) e uma curva padrão fornecida pelos fabricantes.

O ensaio de Bradford com soro albumina bovino (*Fermentas Life Sciences, Vilnius, Lithuania*) foi escolhido para mensuração da concentração total de proteína salivar e mensurado por espectrofotômetro (*Perlong; DNM-9602 Microplate Reader, Buena Park, CA, USA*) em um comprimento de onda de 552 nm. Os valores foram expressos em miligrama/mililitro (mg/mL). Os valores da concentração das citocinas foram corrigidos pelo valor total de proteínas na saliva e expressos em picogramas/miligramas (pg/mg) (ARANTES et al, 2021). Essa etapa foi realizada em parceria com o Laboratório de Farmacologia e Toxicologia Celular/FARMATEC, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.

6.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com relação às características clínicas e demográficas dos pacientes, para a comparação entre os dois grupos, o teste de Pearson *chi-square* foi utilizado para as variáveis categóricas [dados clínico-demográficos; tipo de tratamento oncológico;) e categorização MO grave e não grave [grave: > grau 3, 4 (OMS) e grau 3,4,5 (NCI); não grave: \leq grau 1,2 (OMS) e grau 1,2 (NCI) da MO], e o teste de Mann-Whitney foi utilizado para as variáveis numéricas [concentração dos mediadores inflamatórios e pontuação dos domínios de QV.

O teste de Friedman também foi realizado para indicar as diferenças dos valores das citocinas nos diferentes momentos dentro de cada grupo. Para a análise estatística dos dados, foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS para Windows, versão 21.0 SPSS Inc. Chicago, IL, EUA). Em todos os testes, foi considerado o valor de $p < 0,05$ como significativo.

7 RESULTADOS

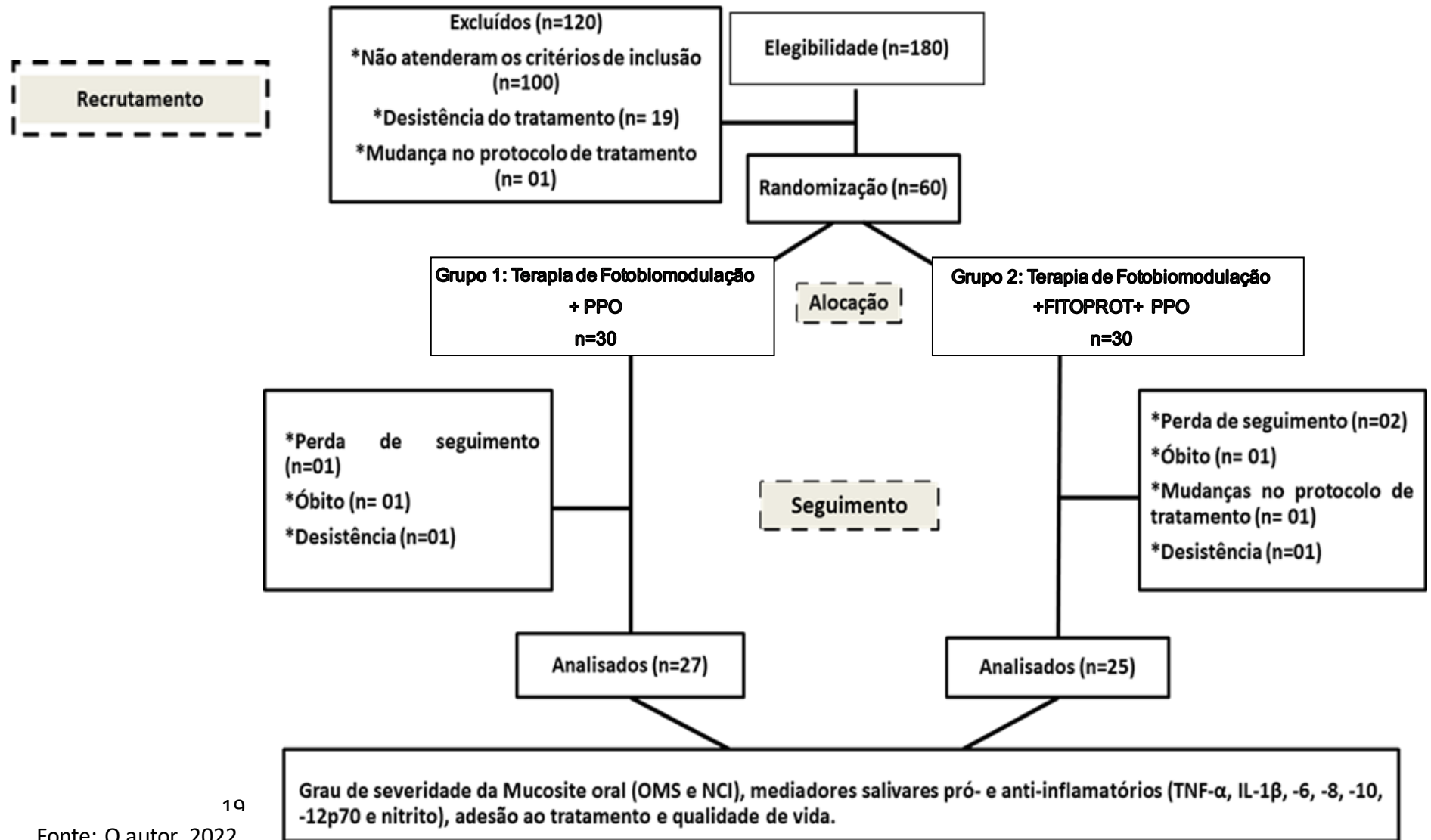
7.1 DADOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS

Foram recrutados/elegíveis um total de 180 participantes, em que foram excluídos 120. Do total de 60 participantes, oito foram excluídos da pesquisa, sendo três do grupo 1 e cinco do grupo 2, por perda de seguimento, óbito ou alteração do protocolo instituído. Logo 52 participantes foram analisados e alocados nos grupos 1 (n=27) e 2 (n=25) (figura 3). O fluxograma (Figura 3), ilustra as etapas de desenvolvimento da pesquisa. Nenhum dos participantes apresentaram efeitos adversos decorrentes da TF e do uso do enxaguatório FITOPROT.

A tabela 1, sumariza os dados clínico-patológicos. Chama atenção que, do total de 52 participantes, 21 participantes fizeram a associação de QRT e somente dois pacientes não foram submetidos a procedimento cirúrgico além da biópsia, e realizaram apenas RT. A média de idade dos participantes foi de 57,08 anos com predominância do sexo masculino (n=31, 59,6%), a grande maioria tabagistas (n=40, 79,6%) e etilistas (n=37, 71,3%). Como principal localização anatômica, em ambos os grupos foi a base de língua (n=23, 44,2%). Houve predominância de tumores estadiados clinicamente como tumores T3 (n=18, 34,6%), de acordo com a OMS. Dos 52 participantes, 26 (50%) apresentaram grau histológico de malignidade tipo II de acordo com a OMS.

Figura 3 - Fluxograma do estudo.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18



19

Fonte: O autor, 2022.

Tabela 1 – Dados clínico-demográficos e patológicos.

	Total (N = 52) n (%)	Grupo 1 (n = 27) n (%)	Grupo 2 (n = 25) n (%)
Idade			
Média ± d.p.	57,08 ± 11,20	58,63 ± 10,96	55,40 ± 11,45
Sexo			
Feminino	21 (40,4%)	11 (40,7%)	10 (40%)
Masculino	31 (59,6%)	16 (59,3%)	15 (60%)
Tabagismo			
Sim	40 (76,9%)	20 (74,1%)	20 (80%)
Não	12 (23,1%)	7 (25,9%)	5 (20%)
Etilismo			
Sim	37 (71,3%)	20 (75,2%)	17 (68%)
Não	14 (26,9%)	6 (22,2%)	8 (32%)
Não informado	1 (1,8%)	1 (2,6%)	0
Localização			
Mucosa oral	4 (7,7%)	2 (7,4%)	2 (8%)
Palato duro	4 (7,7%)	3 (11,1%)	1 (4%)
Língua	11 (21,2%)	3 (11,1%)	8 (32%)
Soalho	5 (9,6%)	3 (11,1%)	2 (8%)
Base de língua	23 (44,2%)	13 (48,1%)	10 (40%)
Rinofaringe	2 (3,8%)	1 (3,7%)	1 (4%)
Glote/supraglote	2 (3,8%)	1 (3,7%)	1 (4%)

Primário Oculto	1 (1,9%)	1 (3,7%)	0
Dor local			
Sim	25 (48,1%)	12 (44,4%)	13 (52%)
Não	26 (50%)	14 (51,9%)	12 (48%)
Não informado	1 (1,9%)	1 (3,7%)	0
Otalgia			
Sim	6 (11,5%)	2 (7,4%)	4 (16%)
Não	45 (86,5%)	24 (89%)	21 (84%)
Não informado	1 (2%)	1 (3,7%)	0
Dispneia			
Sim	3 (5,8%)	2 (7,4%)	1 (4%)
Não	48 (92,2%)	24 (89%)	24 (96%)
Não informado	1 (2%)	1 (3,7%)	0
Disfagia			
Sim	15 (28,8%)	7 (25,9%)	8 (32%)
Não	36 (69,2%)	19 (70,4%)	17 (68%)
Não informado	1 (2%)	1 (3,7%)	0
Odinofagia			
Sim	12 (23,1%)	6 (22,2%)	6 (24%)
Não	38 (73,1%)	19 (70,4%)	19 (76%)
Não informado	2 (3,8%)	2 (7,4%)	0
Linfonodomegalia			
Sim	27 (51,9%)	17 (63%)	10 (40%)
Não	24 (46,2%)	9 (33,3%)	15 (60%)
Não informado	1 (1,9%)	1 (3,7%)	0

Sangramento			
Sim	7 (13,5%)	6 (22,2%)	1 (4%)
Não	44 (84,6%)	20 (74,1%)	24 (96%)
Não informado	1 (2%)	1 (3,7%)	0
Estadiamento T			
T1	3 (5,8%)	2 (7,4%)	1 (4%)
T2	12 (23,1%)	6 (22,2%)	6 (24%)
T3	18 (34,6%)	9 (33,3%)	9 (36%)
T4	17 (32,7%)	8 (29,6%)	9 (36%)
TX	2 (3,8%)	2 (7,4%)	0
Metástase nodal (N)			
N0	22 (42,3%)	11 (40,7%)	11 (44%)
N1	9 (17,3%)	5 (18,5%)	4 (16%)
N2	16 (30,8%)	7 (25,9%)	9 (36%)
N3	1 (1,9%)	1 (3,7%)	0
NX	4 (7,7%)	3 (11,1%)	1 (4%)
Metástase (M)			
M0	36 (69,2%)	20 (74,1%)	16 (64%)
MX	16 (30,8%)	7 (25,9%)	9 (36%)
Grau histológico (OMS)			
I	5 (9,6%)	2 (7,40%)	3 (12%)
II	26 (50%)	13 (48,14%)	13 (52%)
III	17(32,69%)	10 (33,03%)	7 (28%)
Não Informado	4 (7,71%)	2(11,43%)	2(8%)

Cirurgia			
Sim	32 (61,5%)	14 (51,9%)	18 (72%)
Não	20 (38,5%)	13 (48,1%)	7 (28%)
Metástase microscópica			
Sim	13 (25%)	7 (25,9%)	6 (24%)
Não	37 (71,2%)	19 (70,4%)	18 (72%)
Não avaliada	2 (3,8%)	1 (3,7%)	1 (4%)
Esvaziamento cervical			
Sim	21 (40,38%)	9 (36%)	12 (48%)
Não	26 (50%)	13 (52%)	13 (52%)
Não informado	5 (9,62%)	5 (12%)	0
Tratamento oncológico			
RT exclusiva	2 (3,8%)	2 (7,4%)	0
RT Adjuvante	10 (19,2%)	2 (7,4%)	8 (32%)
QRT	21 (40,4%)	13 (48,1%)	8 (32%)
Cirurgia + QRT	19 (36,5%)	10 (37%)	9 (36%)
Quimioterapia			
Sim	40 (76,92%)	20 (74,07%)	20 (80%)
Não	12 (23,08%)	7 (25,93%)	5 (20%)
Ciclo QT			
Semanal	8 (15%)	05 (20%)	03 (20%)
21 em 21 dias	32 (85%)	20 (80%)	12 (80%)
Número faltas TF			
Média ± d.p.	1,56 ± 1,60	1,37 ± 1,39	1,76 ± 1,80

Tipo de RT			
2D	1 (1,9%)	1 (3,7%)	0
3D	51 (98,1%)	26 (96,3%)	25 (100%)
Dose total RT (Gy)			
Média ± d.p.	65,90 ± 6,45	66,81 ± 4,3	64,92 ± 8,12
TF Complementar			
Média ± d.p.	1,58 ± 1,11	1,52 ± 0,89	1,64 ± 1,32

^aEnvolve mucosas labiais, jugal, áreas retro molares e fundo de véstíbulo.
 Abreviações: QT – Quimioterapia; RT – radioterapia; FBM – fotobiomodulação.

Os participantes também receberam suporte transdisciplinar de saúde durante o tratamento pela enfermagem, nutrição, psicologia, fonoaudiologia, fisioterapia e assistência social, com predominância do suporte nutricional nos dois grupos. Não houve diferenças significativas entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 – Suporte transdisciplinar de saúde durante o tratamento.

Equipe de Suporte	Total (n=52) n (%)	Grupo 1 (n=27) n (%)	Grupo 2 (n=25) n (%)	Valor de p^*
Enfermagem				
Sim	18 (36%)	10 (38,5%)	8 (33,3%)	0,706
Não	34 (64%)	17 (61,5%)	17(66,7%)	
Nutrição				
Sim	30 (60%)	14 (53,8%)	16 (66,7%)	0,355
Não	22 (40%)	13 (46,2%)	8 (33,3%)	
Psicologia				
Sim	18 (36%)	11 (42,3%)	7 (29,2%)	0,333
Não	34 (64%)	16 (57,3%)	18(70,8%)	
Fonoaudiologia				
Sim	20 (40%)	10 (38,5%)	10 (41,7%)	0,817
Não	32 (60%)	17 (61,5%)	15 (58,3%)	
Fisioterapia				
Sim	7 (14%)	3 (11,5%)	4 (16,7%)	0,602
Não	45(86%)	24(88,5%)	21(83,3%)	
Assistência Social				
Sim	21 (42%)	10 (38,5%)	11 (45,8%)	0,598
Não	31(58%)	17 (61,5%)	14(54,2%)	

7.2 MUCOSITE ORAL

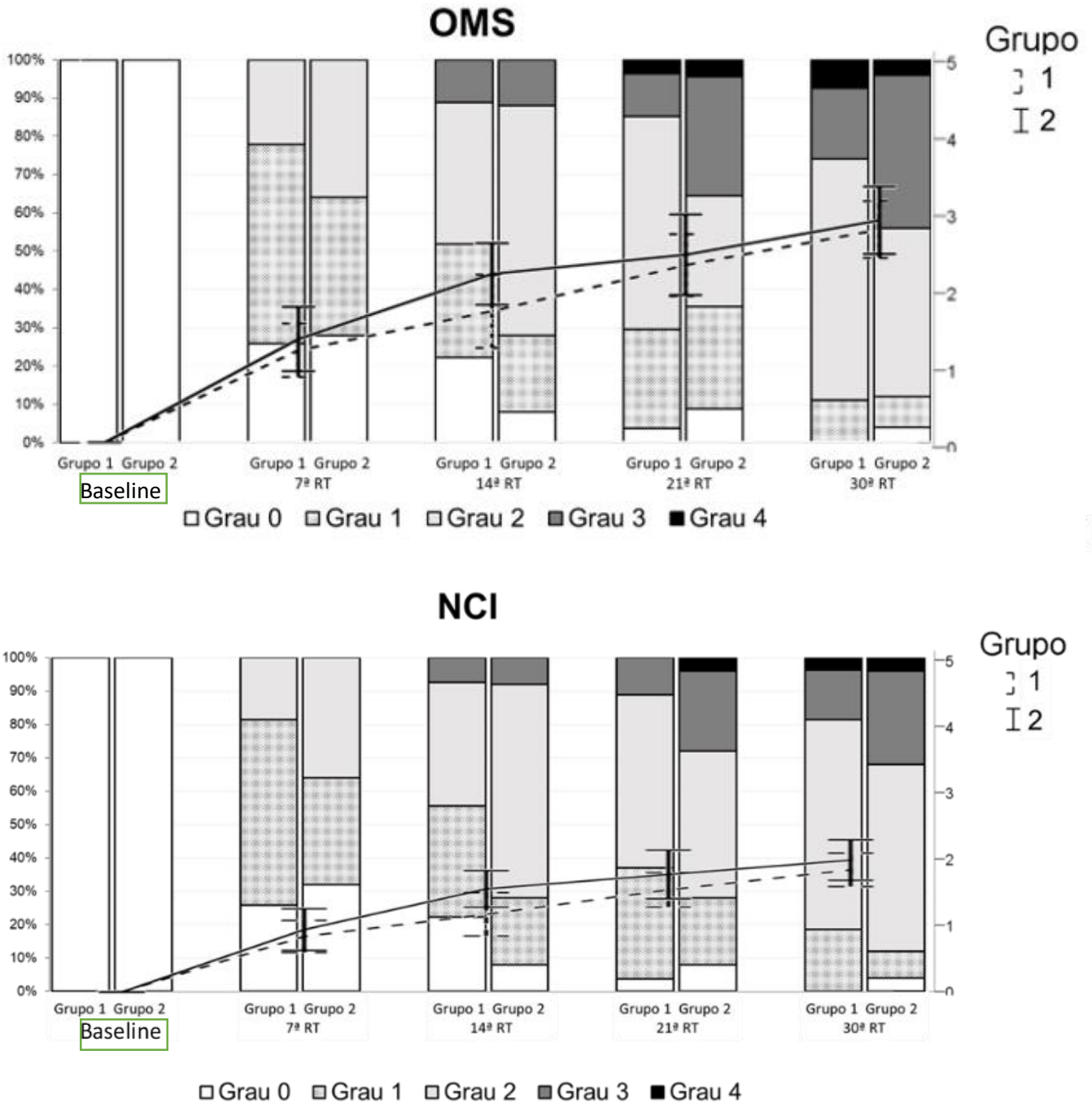
A mucosa bucal de todos os participantes do estudo estavam ausentes de sangramento ou lesões ulceradas no início do tratamento oncológico. Todos os participantes do estudo desenvolveram MO a partir da 07ª sessão de RT. Quando os dois grupos são comparados em cada momento de avaliação clínica, foi observado que pacientes do grupo 2 apresentaram maior número de casos com MO grau 2 na 14ª sessão de RT (60,0% e 64,0% - OMS e NCI) respectivamente). A presença de MO grau 2 foi maior no grupo 1 na 21ª (56,6% e 51,9% - OMS e NCI), respectivamente / Figura 4/tabela 3) e 30ª sessão de RT (63%, OMS e NCI), se comparado ao grupo 2. Na 30ª sessão de RT foi observado um baixo percentual de participantes com MO grave (grau 4) em ambos os grupos.(Tabela 4). A avaliação geral da severidade da MO entre os grupos não evidenciou diferença com significância estatística entre os grupos ($p>0,05$).

Com relação à categorização clínica da MO grave e não grave, foi evidenciada maior incidência de MO grau 3 e 4 entre a 21ª e 30ª RT (OMS e NCI/ Tabela 4) nos participantes do grupo 2. Foi observado uma maior incidência de MO mais grave na 30ª RT em ambos os grupos, sendo que no grupo 1, quando avaliados pelos critérios da OMS, sete (25,9%) participantes apresentaram MO grave e, quando considerada a classificação NCI, cinco (18,5%) participantes apresentaram MO grave. No grupo 2, quando utilizada a escala da OMS, 11 (44%) participantes apresentaram MO grave e, quando avaliados com base na NCI, oito (32%) participantes apresentaram MO grave. Vide Tabela 4.

Houve participantes tanto no grupo 1 quanto no grupo 2 que apresentaram MO grave, mas que na 30ª sessão apresentavam sinais de evolução para reparo e ausência de sintomatologia dolorosa (Tabela 4).

Importante salientar que na 30ª sessão de RT, 2 (7,4%) participantes no Grupo 1 apresentaram MO grau 4, contra 1 (4%) participante no grupo 2 pela escala OMS. Já quando avaliado pela escala NCI, apenas 1 (3,7%) participante no Grupo 1 e 1 (4%) do grupo 2 apresentaram MO grau 4 (Figura 4/ Tabela 3).

Figura 4- Escore de MO de acordo com a OMS/NCI nos períodos avaliados (Baseline ,7ª, 14ª, 21ª e 30ª sessões de RT), para ambos os grupos.



As barras correspondem a porcentagem de cada escore obtido nas diferentes sessões avaliadas. A linha reflete a média e o intervalo de confiança 95% do escore de mucosite oral em cada tempo avaliado. Abreviações: RT – radioterapia; OMS – Organização Mundial da Saúde

Tabela 3 – Escores de MO nos períodos de avaliação durante a radioterapia nos grupos 1 (n=27) e 2 (n=25).

Grupo	Escore MO	OMS					NCI				
		n (%)					n (%)				
		Baseline RT	7ª RT	14ª	21ª RT	30ª RT	0 RT	7ª RT	14ª	21ª RT	30ª RT
Grupo 1	0	27 (100%)	7 (25,9%)	6 (22,2%)	1 (3,7%)	-	27 (100%)	7 (25,9%)	6 (22,2%)	1 (3,7%)	-
	1	-	14 (51,9%)	8 (29,6%)	7 (25,9%)	3 (11,1%)	-	15 (55,6%)	9 (33,3%)	9 (33,3%)	5 (18,5%)
	2	-	6 (22,2%)	10 (37%)	15 (55,6%)	17 (63%)	-	5 (18,5%)	10 (37%)	14 (51,9%)	17 (63%)
	3	-	-	3 (11,1%)	3 (11,1%)	5 (18,5%)	-	-	2 (7,4%)	3 (11,1%)	4 (14,8%)
	4	-	-	-	1 (3,7%)	2 (7,4%)	-	-	-	-	1 (3,7%)
	Média	0	0,96	1,37	1,85 (0,81)	2,22 (0,75)	0	0,93 (0,67)	1,30 (0,91)	1,70 (0,72)	2,04 (0,71)

	(d.p.)	(0,71)	(0,97)								
Grupo 2	0	25 (100%)	7 (28%)	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)	25 (100%)	8 (32%)	2 (8%)	2 (8%)	1 (4%)
	1	-	9 (36%)	5 (20%)	6 (24%)	2 (8%)	-	8 (32%)	5 (20%)	5 (20%)	2 (8%)
	2	-	9 (36%)	15 (60%)	9 (36%)	11 (44%)	-	9 (36%)	16 (64%)	11 (44%)	14 (56%)
	3	-	-	3 (12%)	7 (28%)	10 (40%)	-	-	2 (8%)	6 (24%)	7 (28%)
	4	-	-	-	1 (4%)	1 (4%)	-	-	-	1 (4%)	1 (4%)
	Média (d.p.)	0	1,13 (0,80)	1,76 (0,78)	1,96 (1,02)	2,32 (0,85)	0	1,08 (0,83)	1,72 (0,73)	1,96 (0,98)	2,20 (0,82)
Valor de p*	-	0,429	0,116	0,584	0,384	-	0,453	0,065	0,253	0,289	

Teste do Qui-quadrado (Grupo 1 vs Grupo 2). Abreviações: NCI – National Cancer Institute; MO: mucosite oral; RT – radioterapia; OMS – Organização Mundial da Saúde.

Tabela 4 - Mucosite oral grave (3 e 4) e não grave (1 e 2) em ambos os grupos nos diferentes períodos de avaliação.

	Gravidade da MO	OMS					NCI				
		0 RT	7ª RT	14ª RT	21ª RT	30ª RT	0 RT	7ª RT	14ª RT	21ª RT	30ª RT
GRUPO 1	Não grave n (%)	27 (100%)	27 (100%)	24 (88,9%)	23 (85,2%)	20 (74,1%)	27 (100%)	27 (100%)	25 (92,6%)	24 (88,9%)	22 (81,5%)
	Grave n (%)	-	-	3 (11,1%)	4 (14,8%)	7 (25,9%)	-	-	2 (7,4%)	3 (11,1%)	5 (18,5%)
GRUPO 2	Não grave n (%)	25 (100%)	27 (100%)	22 (88%)	17 (68%)	14 (56%)	25 (100%)	27 (100%)	23 (92%)	18 (72%)	17 (68%)
	Grave n (%)	-	-	3 (12%)	8 (32%)	11 (44%)	-	-	2 (8%)	7 (28%)	8 (32%)
	Valor de p^*	-	-	0,920	0,142	0,171	-	-	0,936	0,123	0,262

Teste do Qui-quadrado (Grupo 1 vs Grupo 2). Abreviações: NCI – National Cancer Institute; MO: mucosite oral; RT – radioterapia; OMS – Organização Mundial da Saúde.

Não houve diferença estatística entre os grupos quando avaliados o número e causas de interrupções do tratamento, entretanto, do total de 52 participantes, 29 não interromperam a RT devido a MO. Chama a atenção que na 5ª semana houve maior porcentagem de interrupção de RT sendo 3 (11,1) participantes do grupo 1 e 3 (12%) participantes no grupo 2 (Tabela 5). O acompanhamento/tratamento foi realizado na interrupção de RT.

Tabela 5 - Interrupções na RT devido a mucosite oral nos grupos 1 e 2.

	Total (N = 52) n (%)	Grupo 1 (n = 27) n (%)	Grupo 2 (n = 25) n (%)
Interrupção na RT devido MO	13 (25%)	7 (25,9%)	6 (24%)
Interrupção em dias			
Média ± d.p.	2,84 ± 2,99	2,69 ± 3,14	3,00 ± 2,87

Fonte: autor, 2022.

*Teste do Qui-quadrado. **Teste T de Student. Abreviações: RT – radioterapia; MO – mucosite oral.

7.3 ANÁLISE DE QUALIDADE DE VIDA

As terapias de QRT impactaram negativamente na qualidade de vida em relação à integridade bucal nos dois grupos. Dentre as alterações e/ou efeitos adversos na cavidade bucal, a MO foi a queixa constante reportada pelos participantes. Com relação à qualidade de vida não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhum dos instrumentos utilizados.

Considerando cada instrumento de avaliação individualmente, por exemplo, o OHIP-14, quando aplicado na 21ª RT demonstrou um maior escore no grupo 2 em comparação ao grupo 1. Entretanto, interessante, na 30ª RT, os scores passaram a ser semelhantes. Este resultado foi obtido pela somatória dos escores obtidos e, quanto maior a média alcançada, pior a qualidade de vida do paciente (**Tabela 6/Figura 6A**).

Quanto ao questionário UW-QoL, os escores foram maiores no baseline e 7ª RT no grupo 1. Já nos demais períodos, 14ª RT, 21ª RT e 30ª RT, os escores foram

semelhantes entre os grupos ($p>0,05$) (**Tabela 6/ Figura 6D**). Dentre os problemas relatados pelos pacientes durante o tratamento, o sintoma dor apresentou maior porcentagem no grupo 1 entre a 14^a e 30^a sessão de RT, se comparado ao grupo 2. Por outro lado, maiores escores associados à mastigação e ansiedade foram evidenciados no grupo 2 entre a 21^a e 30^a RT. Os demais parâmetros foram similares entre os grupos avaliados ($p>0,05$). Os problemas associados ao paladar e saliva foram piores durante todo o tratamento oncológico em ambos os grupos.

A **tabela 7** apresenta os problemas relatados pelos participantes na avaliação do questionário UW-QoL.

7.4 ADESÃO TERAPÉUTICA E PERCEPÇÃO DE SINTOMAS RELATADOS PELOS PACIENTES.

Quando avaliado a adesão terapêutica pelo questionário MORISK, que avalia a adesão aos medicamentos utilizados, para prevenção e controle das complicações bucais, embora não tenha sido evidenciado diferença estatística, foi identificada uma maior adesão a utilização dos medicamentos propostos na 21^a sessão de RT no Grupo 2, e não foi observada qualquer diferença estatística entre os grupos (**Tabela 6/Figura 6C**).

O questionário PROMS que avalia uma série de questões relacionadas a sintomatologia na boca apresentou escores maiores a partir da 21^a sessão RT no grupo 2 quando comparado ao grupo 1. Todavia, na 30^a sessão de RT, os scores foram praticamente semelhantes, sem apresentar diferença estatística (**Tabela 6 /Figura 6B**).

Tabela 6 – Escores do OHIP-14, PROMS, UW-QoL e MORISKY, MMAS-8, mediana (Q25-Q75), nos diferentes períodos avaliados em ambos os grupos.

	Sessão RT	Grupo 1 (n = 27)	Valor de p*	Grupo 2 (n = 25)	Valor de p*	Valor de p**
OHIP-14	0 RT	7,42 (4,61–13,26)	-	8,31 (1,73–16,28)	-	0,762
	7ª RT	8,1 (5,98–12,12)	0,772	7,52 (2,28–12,38)	0,454	0,849
	14ª RT	11 (7–14,44)	0,008	11,01 (6,2–15,9)	0,045	0,695
	21ª RT	11,36 (8,64–15,64)	0,001	13,06 (5,77–17,14)	0,174	0,971
	30ª RT	13,2 (9,8–19,84)	0,038	13 (8,37–17,25)	0,038	0,415
PROMS	0 RT	20 (7–30,5)	-	12 (0–33)	-	0,271
	7ª RT	18 (12–36)	0,840	19 (7,5–34)	0,067	0,904
	14ª RT	34 (18–51)	0,001	33 (19–50,5)	0,001	0,762
	21ª RT	27 (17–48)	0,011	38 (23,5–49)	0,002	0,336
	30ª RT	46 (29–56)	< 0,001	48 (33,5–59,5)	< 0,001	0,583
UW-QoL	0 RT	11,1 (10–13,1)	-	10,15 (8,71–10,96)	-	0,065
	7ª RT	10,25 (8,4–11,75)	0,036	9,62 (7,96–10,5)	0,057	0,282
	14ª RT	8,5 (7,2–9,8)	< 0,001	8,77 (7,61–9,76)	< 0,001	0,702
	21ª RT	8,2 (7,15–8,85)	< 0,001	8,1 (7,38–9,1)	< 0,001	0,922
	30ª RT	7,65 (6,65–8,25)	< 0,001	7,9 (7,02–9,15)	< 0,001	0,663
MORISKY	0 RT	6 (5–7)	-	6 (5–6)	-	0,373
	7ª RT	6 (4–6)	0,122	5 (4–6,75)	0,503	0,829
	14ª RT	6 (5–6)	0,279	6 (4–7)	0,930	0,660
	21ª RT	5 (4–7)	0,110	6 (6–7)	0,064	0,086
	30ª RT	6 (3–7)	0,083	6 (4,25–6,75)	0,616	0,750

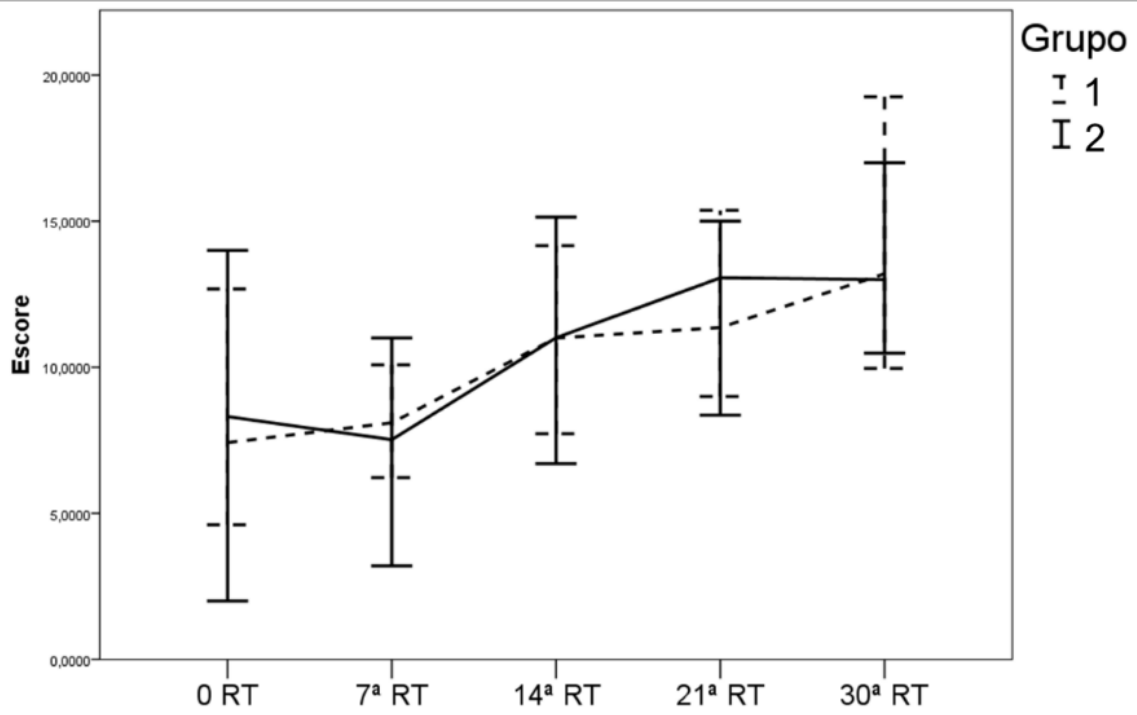
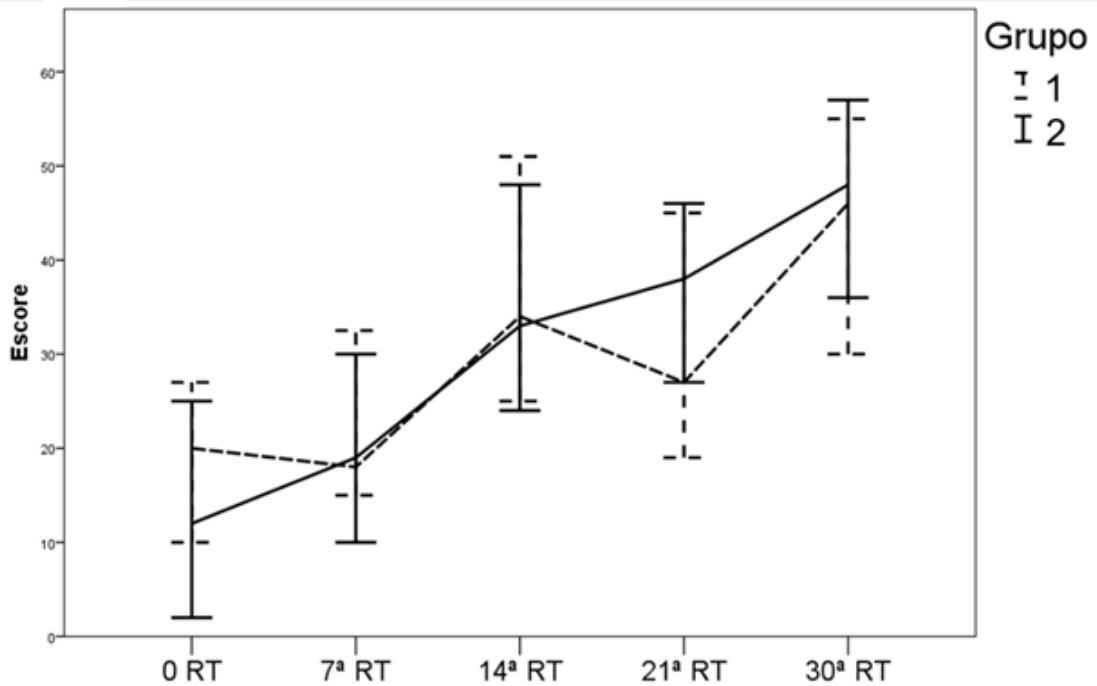
* Teste de Wilcoxon para comparação dentro do grupo (comparado ao baseline – 0 RT)

** Teste de Mann-Whitney para comparação entre os grupos (Grupo 0 vs Grupo 1)

Abreviações: RT – radioterapia.

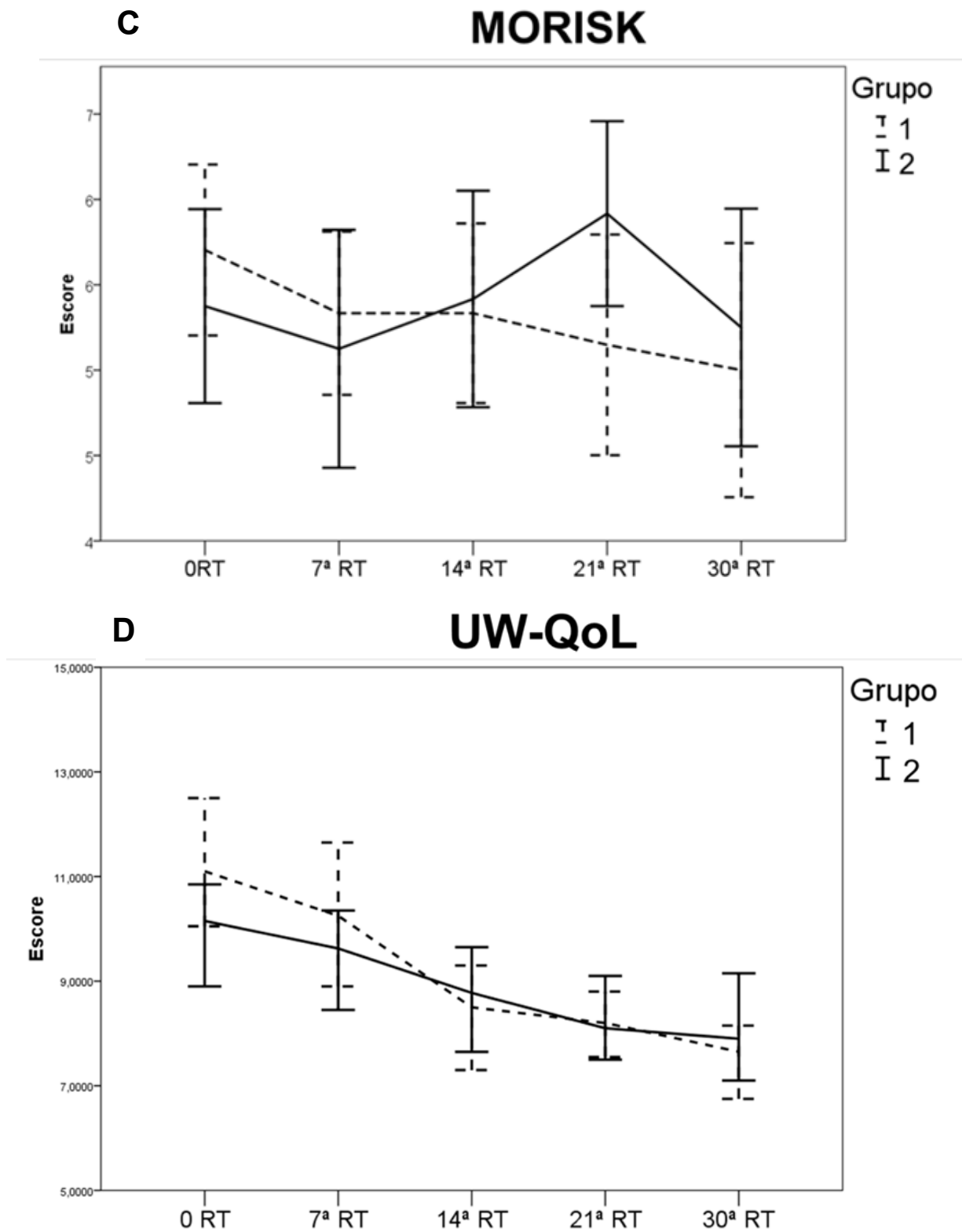
O RT – Baseline.

Figura 5 – Escores dos questionários OHIP-14, PROMS, UW-QoL e MORISK, nos diferentes períodos avaliados em ambos os grupos.

A**OHIP-14****B****PROMS**

Resultados expressos como mediana e intervalo de confiança 95%. Abreviações: RT- Radioterapia.

Figura 6 – Escores dos questionários MORISK e UW-QoL, nos diferentes períodos avaliados em ambos os grupos (Continuação).



Resultados expressos como mediana e intervalo de confiança 95%. Abreviações: RT- Radioterapia.

Tabela 7 – Percentual dos problemas relatados pelos participantes nos períodos avaliados com base no questionário UW-QoL.

Problema relatado	0 RT		7 ^a RT		14 ^a RT		21 ^a RT		30 ^a RT	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
Sem Problemas	6 (22,2%)	3 (12%)	6 (22,2%)	3 (12%)	3 (11,1%)	6 (24%)	3 (11,1%)	12 (48%)	9 (33,3%)	12 (48%)
Dor	10 (37%)	11 (44%)	8 (29,6%)	8 (32%)	11 (40,7%)	9 (36%)	7 (25,9%)	3 (12%)	8 (29,6%)	6 (24%)
Atividade	5 (18,5%)	4 (16%)	6 (22,2%)	4 (16%)	4 (14,8%)	3 (12%)	2 (7,4%)	0	3 (11,1%)	1 (4%)
Paladar	7 (25,9%)	6 (24%)	9 (33,3%)	8 (32%)	15 (55,6%)	15 (60%)	16 (59,3%)	13 (52%)	16 (59,3%)	11 (44%)
Deglutição	9 (33,3%)	6 (24%)	7 (25,9%)	13 (52%)	10 (37%)	9 (36%)	10 (37%)	10 (40%)	8 (29,6%)	7 (28%)
Mastigação	10 (37%)	10 (40%)	10 (37%)	13 (52%)	11 (40,7%)	8 (32%)	8 (29,6%)	9 (36%)	8 (29,6%)	8 (32%)
Saliva	4 (14,8%)	1 (4%)	8 (29,6%)	5 (20%)	11 (40,7%)	7 (28%)	8 (29,6%)	7 (28%)	9 (33,3%)	5 (20%)
Ombro	3 (11,1%)	4 (16%)	2 (7,4%)	3 (12%)	4 (14,8%)	2 (8%)	3 (11,1%)	3 (12%)	2 (7,4%)	2 (8%)
Humor	5 (18,5%)	8 (32%)	9 (33,3%)	3 (12%)	4 (14,8%)	3 (12%)	7 (25,9%)	3 (12%)	6 (22,2%)	5 (20%)
Ansiedade	11 (40,7%)	8 (32%)	7 (25,9%)	7 (28%)	1 (3,7%)	6 (24%)	3 (11,1%)	8 (32%)	2 (7,4%)	11 (44%)
Aparência	3 (11,1%)	5 (20%)	3 (11,1%)	2 (8%)	4 (14,8%)	2 (8%)	6 (22,2%)	0	4 (14,8%)	2 (8%)
Fala	7 (25,9%)	8 (32%)	3 (11,1%)	3 (12%)	3 (11,1%)	3 (12%)	6 (22,2%)	7 (28%)	5 (18,5%)	4 (16%)
Recreação	1 (3,7%)	1 (4%)	3 (11,1%)	3 (12%)	0	2 (8%)	2 (7,4%)	0	1 (3,7%)	1 (4%)

Abreviações: RT – radioterapia
0 RT- Baseline.

7.5 CONCENTRAÇÃO SALIVAR DO NITRITO

Com referência a concentração salivar de nitrito foi constatado que não houve diferença estatística entre os grupos 1 e grupo 2. Houve maior concentração de nitrito no Grupo 2 na 7^a sessão de RT, e a partir daí uma tendência de queda na concentração do nitrito nas demais sessões. Da mesma maneira, no grupo 1 foi observada esta tendência de queda. (Tabela 8, Figura 7), ($p>0,05$).

7.6 MEDIADORES PRÓ E ANTI INFLAMATÓRIOS

7.6.1 IL-6

Não foi observada diferença entre os grupos nos diferentes períodos avaliados com relação a IL-6. Foi observada uma tendência do aumento dos níveis dessa IL-6 nos grupos 1 e 2 a partir da 21^a RT (Tabela 6). Interessantemente no grupo 1 as concentrações da IL-6 nas 7^a RT, 14^a RT e 21^a RT foram maiores do que a concentração no início do tratamento. No entanto, na 30^a sessão de RT as concentrações quase se equivaliam (Figura 7).

7.6.2 IL-8

A IL-8 foi a citocina inflamatória que apresentou as maiores concentrações durante o estudo nos 2 grupos em todas as sessões (Figura 8). Não houve diferença estatística entre os grupos quando avaliadas as concentrações da IL-8 nas diferentes etapas da RT. No grupo 1 foi evidenciada que a concentração da IL-8 foi maior na 7^a sessão de RT quando comparada às avaliações subsequentes (Tabela 8).

7.6.3 TNF α

A concentração de TNF- α , apesar de baixa, ocorreu diferença estatística na 14^a sessão de RT e 21^a RT sendo maior no Grupo 1. ($p=0,008$ $p=0,016$; Teste de Mann-Whitney) (Tabela 6). No entanto, a comparação entre os Grupos 1 e 2, nos períodos avaliados, 0 RT, 7^a RT e 30^a RT não alcançaram diferenças estatisticamente significativas. (Figura 7).

7.6.4 IL-1 β

As diferenças entre as concentrações da IL-1 β não foram estatisticamente significativas quando comparados os grupos, no entanto, nota-se uma tendência de aumento dos níveis dessa citocina na 14^a RT no grupo 2. (Tabela 6). No grupo 1, a concentração da IL-1 β atingiu seu menor nível na 14^a RT, ou seja, na metade do tratamento. E a concentração ao final do tratamento (30^a sessão de RT) foi semelhante entre os grupos (Figura 7).

7.6.5 IL-12p70

A interleucina-12p70 apesar de ter uma baixa concentração, apresentou resultado com significância estatística no Grupo 1 nos períodos 0 RT ($p= 0,003$) e 14^a RT ($p= 0,035$) (Tabela 6). Nota-se também maior concentração na 21^a e 30^a RT no grupo 1 (Figura 7).

7.6.6 IL-10

Com relação a concentração da IL-10 foi observada significância estatística no grupo 1 no período da 14^a sessão de RT ($p= 0,013$) (Tabela 8). A maior concentração da IL-10 foi verificada na 21^a RT no Grupo 1 quando comparado ao Grupo 2, mas sem alcançar significância estatística (Figura 7). No último período avaliado (30^a sessão de RT), foi constatada uma tendência de maior concentração da IL-10 no grupo 2 em comparação ao Grupo 1, mas sem significância estatística (Tabela 8).

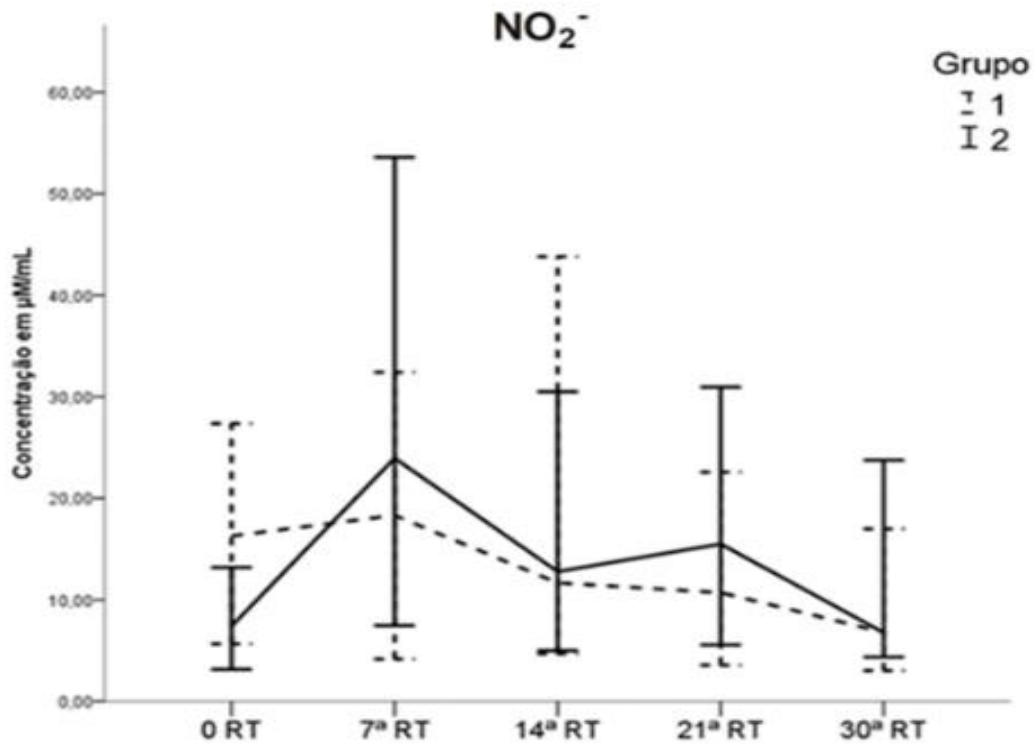
Tabela 8 - Concentração salivar de nitrito e citocinas pró e anti-inflamatórias nos grupos 1 e 2.

Mediadores inflamatórios	Grupo	Sessão de RT – Período de avaliação				
		0	7ª RT	14ª RT	21ª RT	30ª RT
Nitrito	1	16,28 (2,81–29,58)	18,32 (4,13–43,78)	11,67 (3,99–3,92)	10,70 (3,31–26,35)	6,80 (2,08–22,81)
	2	7,40 (1,68–7,04)	23,94 (4,52–54,99)	12,77 (4,45–7,82)	15,49 (4,26–33,14)	6,75 (3,24–25,65)
IL-6	1	62,53 (2,59–68,16)	66,65 (28,81–216,39)	58,29 (6,72–21,85)	77,09 (36,67–38,64)	90,87 (21,17–201,12)
	2	11,75 (0,26–40,17)	36,62 (6,14–100,56)	16,27 (7,27–05,48)	32,40 (3,55–97,81)	98,67 (35,83–79,95)
IL-8	1	1281,0 (172–2944)	1475,0 (476–4321)	722 (156–3366)	786 (536–1599)	750 (344–2498)
	2	485 (188–965)	637 (379–3140)	923 (183–2536)	799 (202–1944)	1158 (507–3540)
TNF α	1	0,00 (0–0)	0,00 (0–0)	0,00 (0–7,56) *	0,40 (0–21,52) *	0,00 (0–0)
	2	0,00 (0–0)	0,00 (0–0)	0,00 (0–0)	0,00 (0–0)	0,00 (0–3,37)
IL-1 β	1	101,73 (11,36–40,94)	103,18 (30,51–12,10)	93,35 (0–406,94)	150,84 (58,37–01,47)	168,02 (16,47–83,45)
	2	45,37 (5,58–104,87)	100,47 (14,75–34,32)	146,74 (9,82–27,17)	70,94 (36,36–62,06)	178,04 (41,77–51,06)
IL-12p70	1	0,00 (0–2,93) *	0,00 (0–2,09)	0,00 (0–1,32) *	0,61 (0–30,22)	0,61 (0–20)
	2	0,00 (0–0)	0,00 (0–0)	0,00 (0–0)	0,00 (0–2,78)	0,00 (0–4,99)
IL-10	1	0,71 (0–3,42)	1,36 (0–7,57)	1,17 (0–18,77) *	5,69 (0–34,11)	3,25 (0–13,37)
	2	0,25 (0–0,93)	0,00 (0–4,38)	0,00 (0–0,97)	1,74 (0–8,28)	4,39 (0,59–19,67)

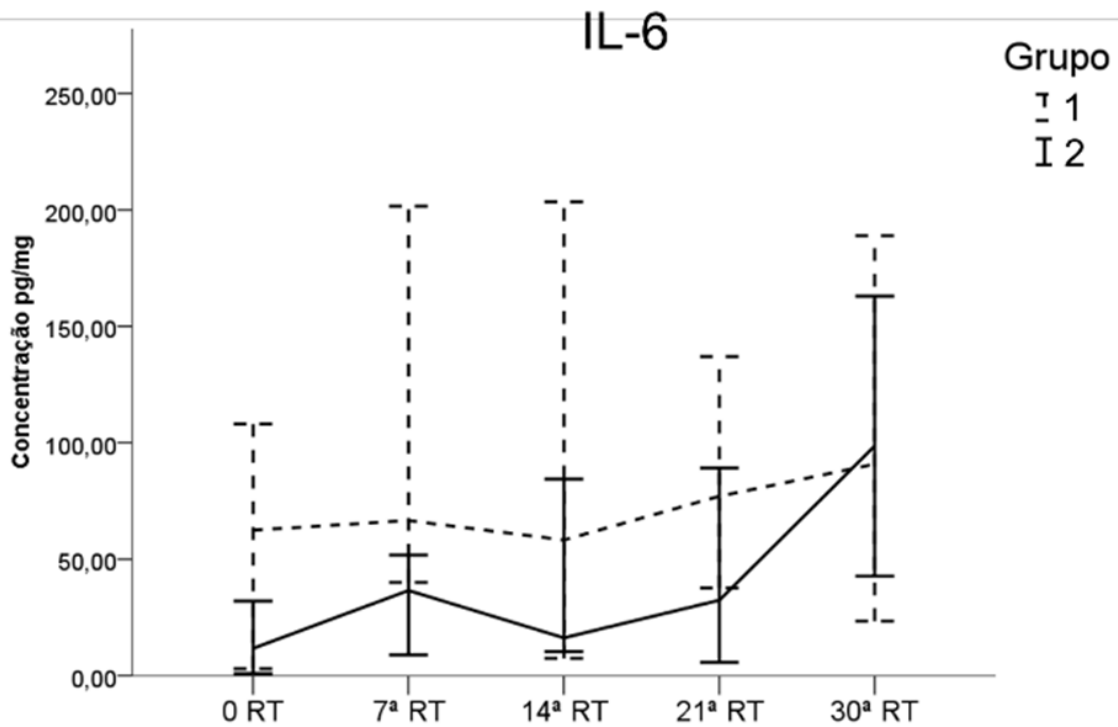
*Indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo avaliado. Teste de Mann-Whitney. Abreviações: RT, Radioterapia; IL, interleucina. Valores estão expressos como mediana e intervalo de confiança de 95%

0 – Baseline.

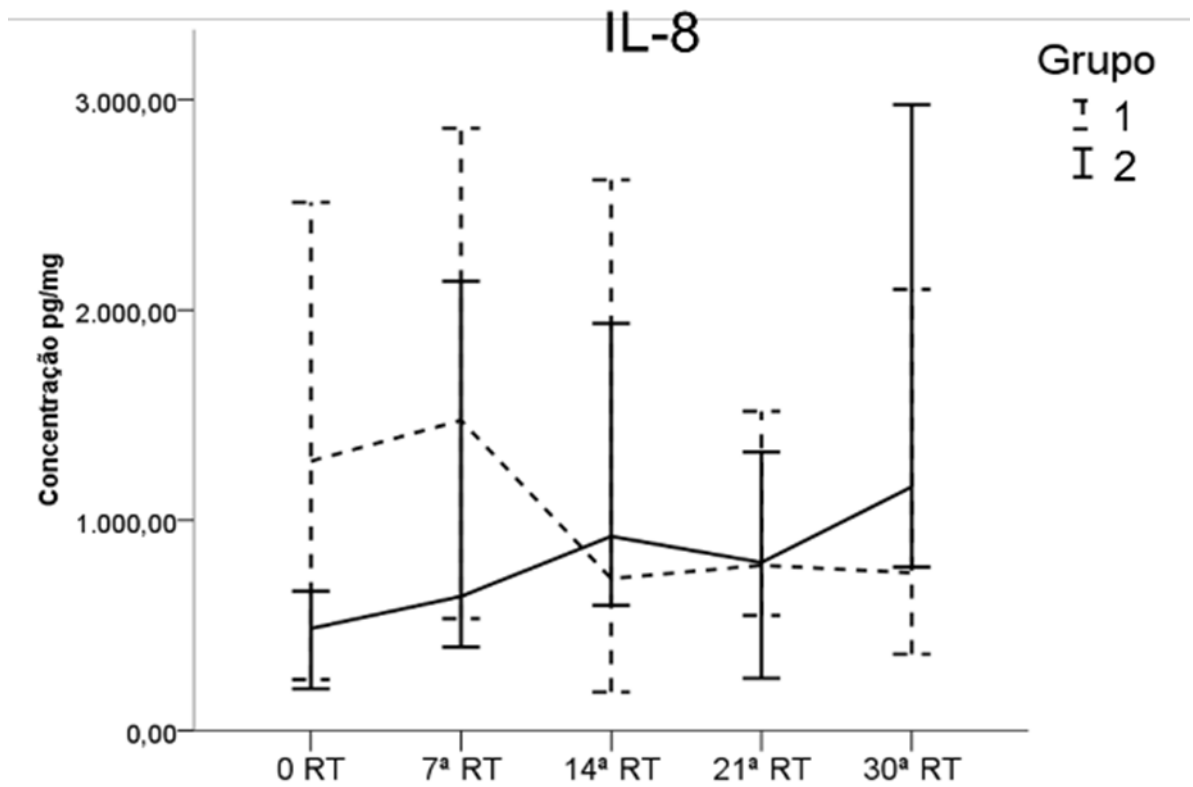
Figura 7 - Gráficos das concentrações de nitrito e das citocinas inflamatórias.



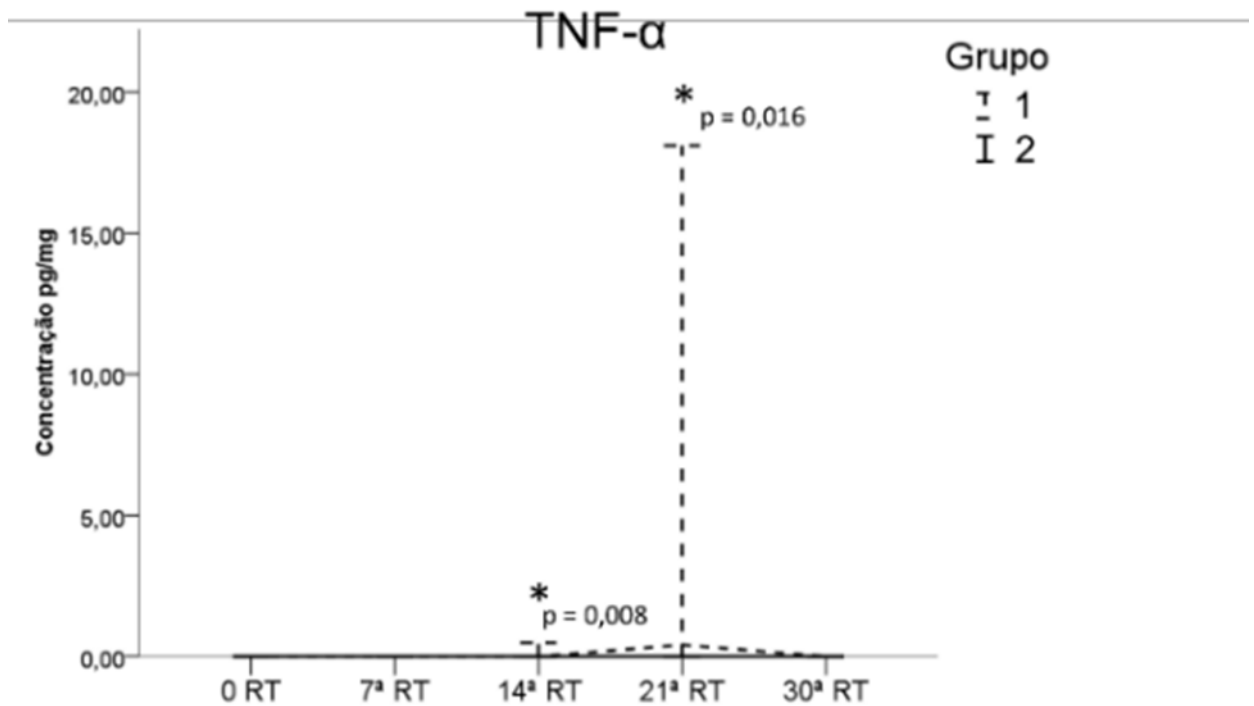
Indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo avaliado, Teste de Mann-Whitney. Abreviações: RT, radioterapia; IL, interleucina. Valores estão expressos como mediana e intervalo de confiança de 95%.



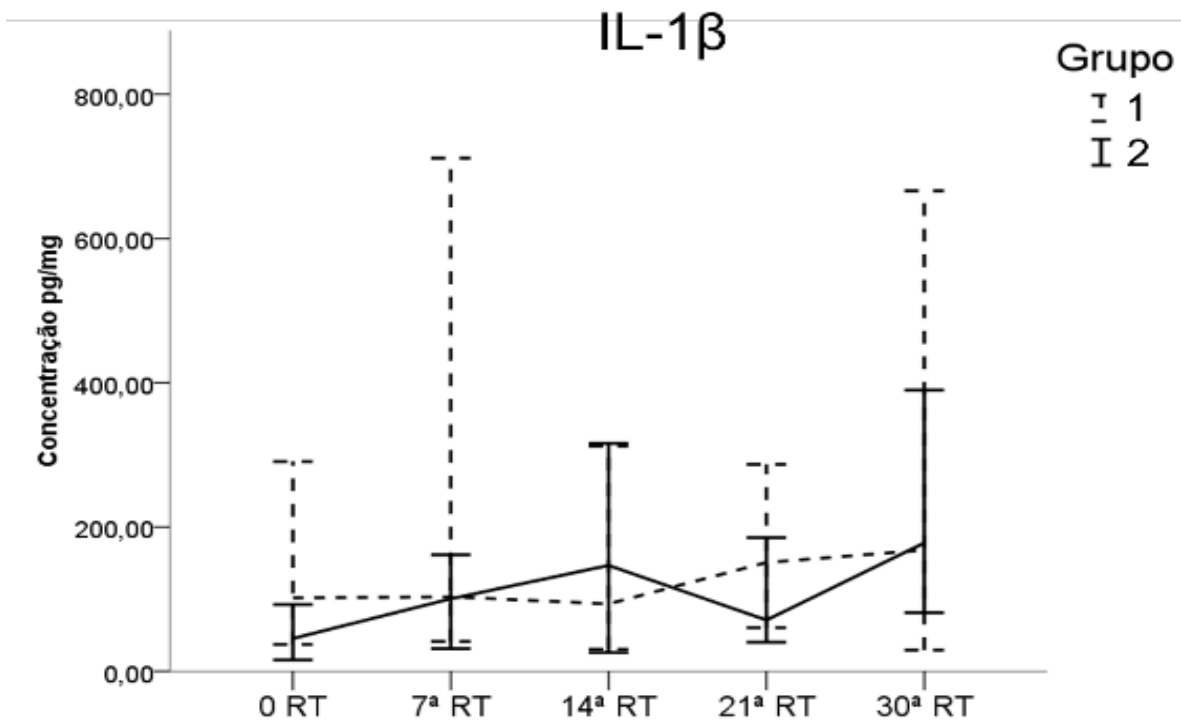
Indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo avaliado, Teste de Mann-Whitney. Abreviações: RT, radioterapia; IL, interleucina. Valores estão expressos como mediana e intervalo de confiança de 95%.



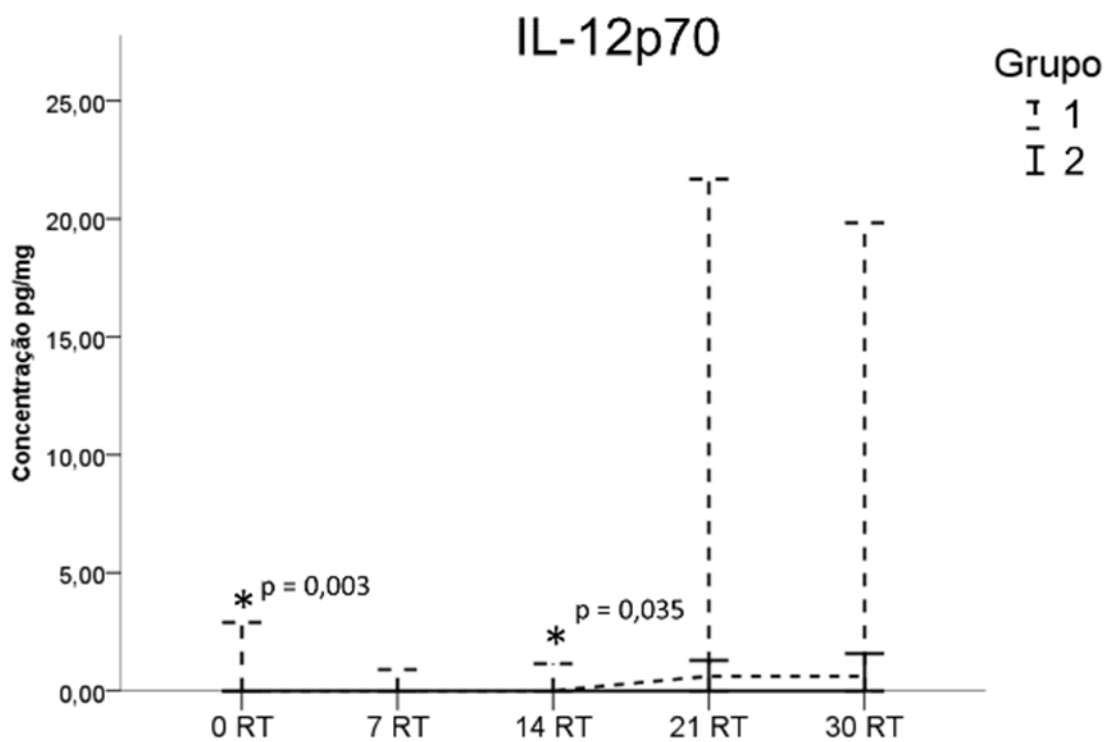
Indica diferença estatisticamente significante entre os grupos no tempo avaliado, Teste de Mann-Whitney. Abreviações: RT, radioterapia; IL, interleucina. Valores estão expressos como mediana e intervalo de confiança de 95%.



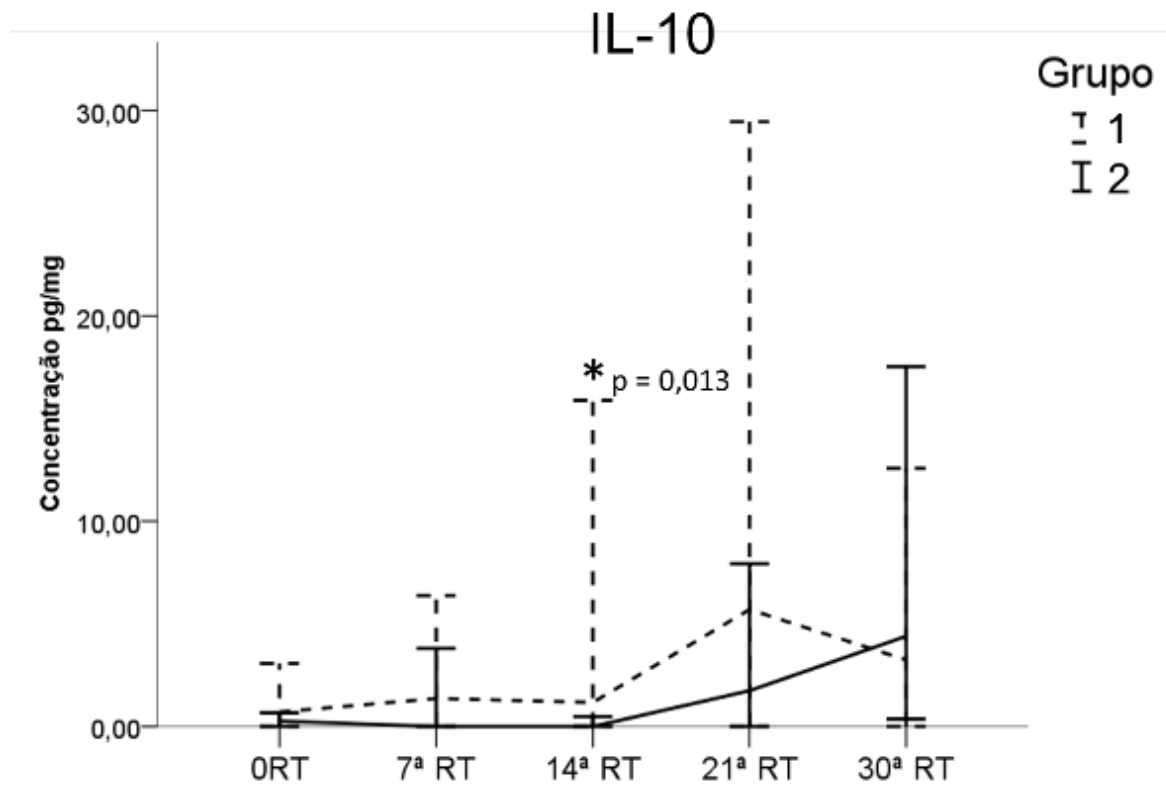
Indica diferença estatisticamente significante entre os grupos no tempo avaliado, Teste de Mann-Whitney. Abreviações: RT, radioterapia; IL, interleucina. Valores estão expressos como mediana e intervalo de confiança de 95%.



Indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo avaliado, Teste de Mann-Whitney. Abreviações: RT, radioterapia; IL, interleucina. Valores estão expressos como mediana e intervalo de confiança de 95%.



Indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo avaliado. Teste de Mann-Whitney. Abreviações: RT, radioterapia; IL, interleucina. Valores estão expressos como mediana e intervalo de confiança de 95%.



Indica diferença estatisticamente significativa entre os grupos no tempo avaliado, Teste de Mann-Whitney. Abreviações: RT, radioterapia; IL, interleucina. Valores estão expressos como mediana e intervalo de confiança de 95%.

8 DISCUSSÃO

Com base nos resultados alcançados é possível inferir que os protocolos avaliados para a prevenção e controle da MO desempenharam suas finalidades terapêuticas de forma similar, ou seja, ambos foram capazes de controlar a progressão da MO com redução de quadros graves e minimizando a interrupção do tratamento oncológico. Possivelmente, a amostra reduzida e heterogênea de participantes inerente ao tipo de estudo, bem como a diversidade do tipo de regiões anatômicas da região de cabeça e pescoço do estágio clínico dos tumores e das modalidades de tratamento antineoplásico, contribuíram para que a eficácia da associação do uso do FITOPROT seguido posteriormente pela TF não tenha sido alcançada em relação ao uso exclusivo de TF.

O protocolo que utilizou apenas a TF associada ao PPO apresentou resultados satisfatórios, corroborando com diversos trabalhos previamente realizados (MORAIS et al, 2020; LIU et al, 2021; AL-RUDAYNI et al, 2021; CHOR et al, 2021; GAVISH et al, 2021; FARIA et al, 2021), que confirmaram a efetividade desta terapia no tratamento da MO em paciente com CCP. Acreditava-se que a utilização de uma medicação fitoterápica com propriedades anti-inflamatórias em um veículo muco adesivo como o FITOPROT poderia ser ainda mais efetiva para controlar desenvolvimento da MO grave. Embora não tenha sido evidenciada esta expectativa neste estudo, ela se justifica-se devido aos estudos prévios que relataram as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes de medicamentos fitoterápicos que contém curcumina (DAVOODVANDI et al, 2021; DHARMAN et al, 2021; ZOI et al, 2021; KONG et al, 2021), e mais recentemente da sua associação com extrato glicerinado da *Bidens pilosa* (ARANTES et al, 2021).

No intuito de ter uma melhor compreensão da sessão de discussão, os comentários serão apresentados em tópicos de acordo com a sessão de resultados.

8.1 INCIDÊNCIA E GRAVIDADE DA MO

O tipo, dosagem e esquema de RT ou QT utilizados durante o tratamento oncológico estão associados ao desenvolvimento de MO grave e o emprego da TF contribuiu para a redução de casos devido aos seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios (KUSIAK et al, 2020). Corroborando com nossos achados, recentemente

SOUTOME et al (2021) observaram que pacientes com CCP que receberam RT como modalidade terapêutica desenvolveram algum grau de MO. O diagnóstico de MO foi observado a partir da 07^a sessão de RT em ambos os grupos, tanto pela avaliação da OMS quanto pela avaliação da NCI, e, mesmo com as terapias de TF e FITOPROT, um número reduzido de participantes apresentou MO grave (grau 3 e 4). Um dado interessante observado foi o maior número de casos de MO grave na 21^a sessão de RT nos dois grupos avaliados e de forma similar independente da escala de gradação utilizada (OMS ou NCI). A proximidade destes resultados permite inferir que, independentemente da escala é possível avaliar e classificar a MO. Somado a esta inferência, nossos resultados estão em conformidade com PULITO et al (2020), que relataram que o risco de desenvolver mucosite aumenta consideravelmente a partir da segunda e terceira semana de RT ou QRT.

O uso do FITOPROT de forma isolada demonstrou, previamente, capacidade de reduzir a gravidade da MO grave entre a terceira semana até o final do tratamento radioterápico (ARANTES et al, 2021). No presente estudo, o uso deste fitoterápico em associação à TF auxiliou no controle da MO de forma similar ao uso exclusivo da TF. É importante salientar que, embora o FITOPROT tenha sido utilizado previamente a TF, em horários que antecederiam as aplicações da TF, de pelo ou menos 3 horas, acredita-se que a muco-adesão residual da solução possa ter contribuído para reduzir a ação da TF nos tecidos, pois a camada de proteção formada pode ter influenciado na absorção da luz, impedindo uma melhor efetividade da TF associada ao uso prévio do FITOPROT que comprovadamente possui propriedades anti-inflamatórias pela ação dos seus componentes (ARANTES et al, 2021). Fica claro, portanto, a importância do monitoramento diário do paciente, com a utilização das terapias de prevenção e controle da MO, seja com a TF exclusiva ou associada ao uso do FITOPROT, com finalidade de minimizar os efeitos adversos da MO e redução de quadros graves.

8.2 ANÁLISE DE CONCENTRAÇÃO DE NITRITO

Com referência à avaliação da concentração salivar de nitrito, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, apesar de ter sido detectada uma maior concentração na 7^a sessão de RT em ambos os grupos, e, no final da

avaliação, na 30ª sessão, foi observada uma redução dessa concentração nos dois grupos. Este achado está em consonância com estudos que indicam que o aumento da concentração de nitrito no início da RT desempenha um papel importante no estabelecimento da MO (SONIS et al, 2004; SONIS, 2009; JADAUD e BENSADOUN, 2012; DJAVID et al, 2017; BOWEN et al, 2019; MARTINS et al, 2021). A redução deste mediador inflamatório pode favorecer o controle da gravidade desta condição. Recentemente, em um ensaio clínico randomizado controlado, foi evidenciado que o FITOPROT contribuiu para prevenir a resposta inflamatória exacerbada em pacientes com CCP entre a 15ª e 21ª sessão de RT, reduzindo os níveis de nitrito e IL-8 (ARANTES et al, 2021).

Os efeitos antioxidantes e da modulação da resposta inflamatória pela TF foram evidenciados, pois observamos que nos dois grupos houve um equilíbrio na resposta inflamatória. Mesmo que os resultados do grupo 2 em relação ao grupo 1 não tenham sido significativamente melhores quando avaliados, acreditamos que o uso do FITOPROT associado a TF necessite ainda de ajustes no protocolo de utilização com relação aos horários de aplicação dessas terapias. A falta desse protocolo mais rigoroso foi uma limitação do estudo, pois, como eram pacientes suportados pelo Sistema Único de Saúde-SUS do país, e muitos não residentes em Goiânia, a utilização do FITOPROT prévia às sessões de TF.

8.3 CITOCINAS PRÓ E ANTI-INFLAMATÓRIOS

O uso da TF, isolado ou em associação ao FITOPROT, apresentaram níveis salivares baixos de TNF- α , entretanto na 14ª e 21ª sessões de RT apresentaram significância estatística. O controle dos níveis desta citocina pró-inflamatória possivelmente reduziram a intensidade do processo inflamatório e, conseqüentemente, a gravidade da MO. A elevada concentração de TNF- α tem sido relacionada ao maior risco de MO grave em pacientes que receberam QRT (CHOR et al, 2021; SINGH & SINGH et al, 2020 MLAK et al, 2020). MARIA et al (2017) indicaram a importância da boa higiene oral para prevenção de MO grave e relataram que na reação inflamatória da MO ocorre maior liberação de IL-1 β , TNF- α e nitrito.

Houve tendência de aumento dos níveis de IL-8 mediante aumento da dose de irradiação e isto tem sido relatado na literatura (PRINCIPE et al, 2019; CITRIN et al, 2012). RUSSO et al (2016) observaram aumento de IL-8 no pré-tratamento e pós-

tratamento radioterápico. Portanto, por haver esta relação, sugerimos que a TF associada ao FITOPROT não esteja relacionada à modulação dessa citocina. Embora sem diferença estatística, foi observado uma redução da IL-8 no grupo 1 na 14ª sessão de RT em relação ao baseline, mantendo-se até o final do tratamento, e com elevados níveis desta citocina no grupo 2.

Os níveis salivares de IL-12p70 e IL-10 foram significativamente menores no grupo 2 na 14ª sessão de RT. Também foi evidenciado aumento da IL-10 ao final do tratamento radioterápico. Estes achados reforçam o potencial modulador do FITOPROT associado à TF sob a mucosa bucal no controle da MO, tendo o controle da concentração salivar da IL-12p70 e o estímulo com relação ao aumento de IL-10. A IL-12p70 participa principalmente da resposta imunológica específica, sendo produzida por macrófagos e células dendríticas, induzindo a proliferação e ativação de células T helper tipo 1 (Th1) e de linfócitos T citotóxicos (CD8⁺) mediante agressões teciduais (TEMBLAY et al, 2007; HAMZA et al, 2010). Por outro lado, a IL-10 desempenha função anti-inflamatória e imunossupressora reduzindo a apresentação de antígenos por macrófagos e inibindo a proliferação das células T e NK, bem como a síntese de IL-12 (MOORE et al, 2001; TAMPA et al, 2018 e MEGHA et al, 2021). Em concordância com nossos resultados, ARANTES et al (2021) evidenciaram que o FITOPROT é eficaz na redução da gravidade da MO e controla a concentração de mediadores pró-inflamatórios. Diante desses dados, ajustes no protocolo de TF e do uso do FITOPROT são importantes, para que a concentração de IL-10 e IL12p70 permaneçam estáveis durante o período da administração das terapias adjuvantes, radioterápica e/ou quimioterápica, para reduzir os quadros clínicos de MO grave.

8.4 QUALIDADE DE VIDA

Os resultados demonstraram que a terapia de RT e/ou QRT estavam associadas aos efeitos adversos, independentemente do grupo avaliado e a MO como fator importante para o comprometimento da QV. LIU et al (2021) relataram que a MO induzida por radiação é uma das complicações mais frequentes em pacientes com CCP associada a dor severa, disfagia, podendo levar à interrupção da RT e afetando a QV. Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a QV, independentemente do questionário empregado.

A avaliação do escore obtido pelo questionário OHIP-14 indicou piora na QV a

partir da 21ª sessão de RT, no grupo 2, em relação ao grupo 1, mas ao final da última avaliação os escores se mantiveram próximos. Embora tenha ocorrido o impacto na QV, o efeito da TF e a associação da TF e o uso do enxaguatório FITOPROT auxiliaram na estabilidade da QV dos grupos ao final da RT. JUNG et al (2019) demonstraram que os pacientes que desenvolveram mucosite durante a radioterapia apresentaram menor qualidade de vida relacionada à saúde bucal do que aqueles que não desenvolveram. MORAIS et al (2020) utilizaram questionário OHIP-14 para avaliação de MO em pacientes tratados com QRT e associaram a pior QV em relação a presença de MO.

O questionário UW-QoL revelou pela avaliação da 21ª sessão de RT que a perda do paladar foi o domínio mais afirmado pelos participantes. ASIF et al (2020) e MOBADDER et al (2019) também relataram este efeito adverso associado a perda da QV. Alterações gustativas também foram ressaltadas por pacientes com CCP durante a QRT e que utilizaram exclusivamente o FITORPOT (ARANTES et al, 2021).

8.5 ANÁLISE DE ADESÃO TERAPÉUTICA E PERCEPÇÃO DOS SINTOMAS RELATADOS PELOS PACIENTES.

Na análise de adesão de medicamentos, um dado interessante foi que na 21ª sessão de RT, o grupo 2 apresentou piores scores, tanto no questionário MORISK, que avalia a adesão às terapias, quanto no questionário PROMS, que avalia a percepção do paciente quanto aos sintomas, mas ao final da avaliação, ambos os grupos mantiveram resultados próximos entre si. MORAIS et al (2020) utilizaram o questionário MORISKY para avaliar adesão aos medicamentos em participantes que realizaram QRT em região de CCP.

O monitoramento diário dos participantes para a aplicação dos questionários e as avaliações periódicas podem ter minimizado os agravos de MO. BARRY et al (2015), que também utilizaram o questionário MORISK, afirmam a necessidade de identificar pacientes que não aderem à utilização de medicamentos orais terapêuticos por razões emocionais e sociais, e que medidas ou intervenções devem ser implementadas para aumentar a adesão do participante ao protocolo instituído.

É importante ressaltar que os resultados obtidos pelos questionários MORISK, e PROMS podem estar sobrepostos aos sinais e sintomas da neoplasia, por exemplo, dificuldade de deglutição nos pacientes portadores de tumores na região de

orofaringe, podendo ser uma limitação dos resultados desses questionários.

Em síntese, a manutenção da QV durante o tratamento oncológico com terapias adjuvantes como RT e ou RTQ é fundamental e o monitoramento rigoroso do paciente é importante para não ter um impacto negativo na QV, portanto, a utilização de mais de um questionário, como OHIP-14, UW-QoL, PROMS e MORISKY pode fornecer um retrato mais fiel do impacto na QV causada pelos efeitos adversos, auxiliando nas tomadas de decisões para minimizar os impactos causados pelo tratamento oncológico. (LEE et al, 2021).

9 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados indicam que tanto a TF associada ao PPO quanto a TF associada ao FITOPROT e PPO podem controlar a gravidade da MO. Não foi encontrada uma melhor eficácia da combinação do uso da TF e o FITOPROT em relação ao uso exclusivo da TF, embora o FITOPROT possua na sua composição substância muco adesiva que protege a mucosa oral, este componente pode ter interferido na absorção da luz da TF, pois muitos participantes relataram que faziam o uso do FITOPROT muito próximo da sessão de TF. Há necessidade, portanto, que mais estudos clínicos sejam conduzidos, com o controle do horário da utilização do FITOPROT, quanto ao critério de antecedência ou posterioridade da irradiação com a TF. É importante ressaltar que nenhum efeito adverso foi relatado pelos participantes com a utilização do FITOPROT.

REFERÊNCIAS

ADAHOUN, M.A. et al. Enhanced anti-cancer and antimicrobial activities of curcumin nanoparticles. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, v. 45, n. 1, p. 98-107, 2017.

AGGARWAL, N. 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.

AHADIAN, H et al. Oral Complications of the Oromaxillofacial Area Radiotherapy. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 18, n.3, p. 721-725, 2017.

AILIOAIE, L. M.; LITSCHER, G. Curcumin and Photobiomodulation in Chronic Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p: 7150, 2020.

ALGORRI, J.F. et al. Light Technology for Efficient and Effective Photodynamic Therapy: A Critical Review. **Cancers (Basel)**, v. 13, p. 34-84, 2021.

AL-RUDAYNI, A. H. M. et al. Efficacy of Photobiomodulation in the Treatment of Cancer Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 14, p. 7418, 2021.

ALTERIO, D. et al. Modern radiotherapy for head and neck cancer. **Seminars in Oncology**, v. 46, n. 3, p. 233–245, 2019.

ANSCHAU, F. et al. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. **Lasers in Medical Science**, v. 34, n. 6, p. 1053-1062, 2019.

ANTUNES, H. S. et al. Long-term survival of a randomized phase III trial of head and neck cancer patients receiving concurrent chemoradiation therapy with or without low-level laser therapy (LLLT) to prevent oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 71, p. 11–15, 2017.

ARANTES, D.A.C et al. Biological effects of formulation containing curcuminoids and *Bidens Pilosa* L. in oral carcinoma cell line. **Braz. Oral Res.** v. 35, 2021.

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.

ASIF, M. et al. The effect of radiotherapy on taste sensation in head and neck cancer patients – a prospective study. **Radiation Oncology**, v. 15, n. 1, p.144, 2020.

DE ÁVILA, P. H. M. et al. Mucoadhesive formulation of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) reduces intestinal injury from 5-fluorouracil-induced mucositis in mice. **Toxicology Reports**, v. 2, p. 563–573, 2015.

BAHRAMI, A. et al. Effects of curcumin on hypoxia-inducible factor as a new therapeutic target. **Pharmacological Research journal**, v. 137, p.159-169, 2018.

BANO, N.; YADAV, M., DAS, B. C. Differential Inhibitory Effects of Curcumin Between HPV+ve and HPV–ve Oral Cancer Stem Cells. **Brief Research Report article**, v. 8, p. 412, 2018.

BERRY, D. L. et al. Self-reported adherence to oral cancer therapy: relationships with symptom distress, depression, and personal characteristics. **Patient Preference and Adherence**, v. 9, p. 1587–1592, 2015.

BASTOS, C. C. C. et al. Use of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) and *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) to treat intestinal mucositis in mice: Toxicopharmacological evaluations. **Toxicology Reports**, v. 3, p. 279-287, 2016.

BENSADOUN, R. J. et al. Safety and efficacy of photobiomodulation therapy in oncology: A systematic review. **Cancer Medicine**, v. 9, n. 22, p. 8279–8300, 2020.

BEZINELLI, L. M. et al. Cost-effectiveness of the introduction of specialized oral care with laser therapy in hematopoietic stem cell transplantation. **Hematol Oncol**, v. 32, n. 1, p. 31-39, 2014.

BOWEN, J. et al. The pathogenesis of mucositis: updated perspectives and emerging targets. **Support Care Cancer**, v. 27, n. 10, p. 4023-4033, 2019.

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.

CHENG, A. L. et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. **Anticancer Research**, v. 21 n. 4, p. 2895–2900, 2001.

CITRIN, D. E. et al. Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. **Radiation Oncology**, v. 7, p. 64, 2012.

CHOR, A. et al. Emerging approaches of wound healing in experimental models of high-grade oral mucositis induced by anticancer therapy. **Oncotarget**, v. 12, n. 22, p. 2283-2299, 2021.

CIOS, A. et al. Effect of Different Wavelengths of Laser Irradiation on the Skin Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n.5, p. 2437, 2021.

CORTUOIS, E. et al. Mechanisms of Photobiomodulation (PBM) focused on oral mucositis prevention and treatment: a scoping review. **BMC Oral Health**, v. 21, n. 1, p. 220, 2021.

CRONSHAW, M. et al. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. **Dentistry journal (Basel)**, v. 8, n. 3, p. 87, 2020.

DAVOODVAND, A. et al. Antimetastatic Effects of Curcumin in Oral and Gastrointestinal Cancers. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 668567, 2021.

DHARMAN, S. et al. Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of Radiotherapy/ Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 22, n. 6, p. 1671-1684, 2021.

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.

DJAVID, G. E. et al. Photobiomodulation leads to enhanced radiosensitivity through induction of apoptosis and autophagy in human cervical cancer cells. **Journal of Biophotonics.**, v. 10, n. 12, p. 1732–1742, 2017.

DODD, M. J. et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. **Oncology Nursing Forum**, v. 23, n. 6, p. 921-927, 1996.

DOS SANTOS FILHO, E. X. et al. Curcuminoids from cúrcuma longa L reduced intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in mice bio adhesive anti-inflammatory and antioxidant effects. **Toxicologic Reports**, v. 3, p. 55-62, 2016.

DOS SANTOS FILHO, E. X. 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, 2018.

DOS SANTOS FILHO, E. X. et al. Curcuminoids from *Curcuma longa* L. reduced intestinal mucositis induced by 5-fluorouracil in mice: Bioadhesive, proliferative, anti-inflammatory and antioxidant effects. **Toxicology Reports**, v. 3, p. 55–62, 2016.

ELHADAD, M.A. et al. The effect of topical chamomile in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. **Oral Diseases**. V. 28, p. 164–172, 2020.

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.

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.

EUBANK, P. L. C. et al. Medicinal plants used for the treatment of mucositis induced by oncotherapy: a systematic review. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 11, p.6981–6993, 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.

FARIA, C. M. G. et al. Effects of photobiomodulation on the redox state of healthy and cancer cells. **Biomedical Optics Express**, v. 12, n. 7, p. 3902-3916, 2021.

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.

FIGUEIREDO, A. L. P. et al. Laser therapy in oral mucositis control: a meta-analysis. **Revista da Associação Médica Brasileira**., v. 59 n. 5, p. 467–474, 2013.

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.

GABALLAH, K. et al. Diagnostic Accuracy of Oral Cancer and Suspicious Malignant Mucosal Changes among Future Dentists. **Healthcare**, v. 9, n. 3, p. 263, 2021.

GAGLIARD, S. et al. Curcumin Formulations and Trials: What's New in Neurological Diseases. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5389, 2020.

GAUTAM, A. P. et al. Low-level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 144, p. 51–56, 2015.

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.

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.

GOBBO et al. Quality Assessment of PBM Protocols for Oral Complications in Head and Neck Cancer Patients: Part 1. v.3. **Frontiers in Oral Health**, 2022.
doi: 10.3389/froh.2022.945718.

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.

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**, p. 4579279 2018.

GREEN, L. C. et al. Analysis of nitrate, nitrite, and [15N] nitrate in biological fluids. **Analytical Biochemistry**, v. 126, n. 1, p.131-138, 1982.

GUSSGARD, A. M. et al. Symptoms Reported by Head and Neck Cancer Patients during Radiotherapy and Association with Mucosal Ulceration Site and Size: An Observational Study. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0129001, 2015.

HANNA, R. et al. Photobiomodulation Therapy in Oral Mucositis and Potentially Malignant Oral Lesions: A Therapy Towards the Future. **Cancers (Basel)**, v. 12, n. 7, 2020.

HAMZA, T.; BARNETT, J. B.; LI, B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 11, n. 3, p. 789–806, 2010.

HASSANZADEH, et al. Obstacles against the Marketing of Curcumin as a Drug. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 18, p. 6619, 2020.

HEISKANEN, V.; HAMBLIN, M. R. Photobiomodulation: Lasers vs Light Emitting Diodes? **Photochemical and Photobiological Sciences**, v. 17, n. 8, p. 1003–1017.

HARRIS, A.J; OTTAVIANI, G; TRISTER, N.S; HANNA, G.J. An Overview of Clinical Oncology and Impact on Oral Health. v. 3. **Frontiers in Oral Health**, 2022.
doi: 10.3389/froh.2022.874332.

HOES, L. et al. Ethanol-Induced Cell Damage Can Result in the Development of Oral Tumors. **Cancers**, v. 13, n. 15, p. 3846, 2021.

HORIUCHI, M.; WACHI, H.; SEYAMA, Y. Effects of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Scherff on experimental gastric lesion. **Journal of Natural Medicines**, v. 64, n. 4, p. 430-435, 2010.

HUMINIECKI, L.; HORBAŃCZUK, J.; ATANASOV, A. G. The functional genomic studies of curcumin. **Seminars in Cancer Biology**, v. 46, p.107–118, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil/ Instituto Nacional de Câncer**. Abr. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 28 fev. 2022.

JADAUD, E.; BENSADOUN, R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? **LASER THERAPY**, v. 21, n. 4, p.297-303, 2012.

JOHNSON, D. E. et al. Head and neck squamous cell carcinoma. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 92, 2021.

JONES, D. S. et al. Rheological, mechanical and mucoadhesive properties of thermos responsive, bioadhesive binary mixtures composed of poloxamer 407 and Carbopol 974P designed as platforms for implantable drug delivery systems for use in the oral cavity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 372, n. 1-2, p. 49–58, 2009.

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.

KAMSTRA, J. I. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. **Head and neck**, v. 39, n. 11, p. 2352-2362, 2017.

KARU, T. I.; PYATIBRAT, L. V.; KALENDO, G. S. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. **Photochemical and Photobiological Sciences**, v. 3, n. 2, p. 211-216, 2004.

KVIECINSKI, M. R. et al. Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects. **Libyan Journal of Medicine**, v. 6, Jan. 2011.

KHOURI, V. Y. et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Brazilian Dental Journal**, v. 20, n. 3, p. 215-220, 2009.

KHUTORYANSKIY, V. V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. **Macromolecular Bioscience**, v. 11, n. 6, p. 748–764, 2011.

KONG, W. Y. et al. Is Curcumin the Answer to Future Chemotherapy Cocktail? **Molecules**, v. 26, n. 14, p. 4329, 2021.

KONINGS, H. et al. Literature Review of the Potential Diagnostic Biomarkers of Head and Neck Neoplasms. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2020.

KUSIAK, A. et al. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem—Literature Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 7, 2020.

LEE, C.T; GALLOWAY, T.J. Pathogenesis and Amelioration of Radiation-Induced Oral Mucositis. **Head and Neck Cancer**. v .23, p. 311 –324, 2022.

LEE, H.J et al. The effect of comprehensive oral care program on oral health and quality of life in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer.A quasi-experimental case-control study. **Medicine**. v. 100, 2021.

LEE, T. Y.; TSENG, Y. H. The Potential of Phytochemicals in Oral Cancer Prevention and Therapy: A Review of the Evidence. **Biomolecules**, v. 10, n. 8, p. 1150, 2020.

LEGOUTÉ, F. et al. Low-level laser therapy in treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer: results of a randomized, triple blind, multicenter phase III trial. **Radiation Oncology**, v. 14, n. 1, p. 83, 2019.

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.

LÓPEZ, F. et al. Qualitative and Quantitative Diagnosis in Head and Neck Cancer. **Diagnostics (Basel)**, v. 11, n. 9, p. 1526, 2021.

LUKE, A. M. et al. Lasers: A review with their applications in oral medicine. **Lasers in Medical Science**, v. 10, n. 4, p. 324-329, 2019.

MADERA, M.; TIRADO AMADOR, L.; LEAL ACOSTA, C. Therapeutic Options in Unresectable Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. **Cancer Management and Research**, v.13, p. 6705–6719, 2021.

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.

MARIA, O. M.; ELIOPOULOS, N.; MUANZA, T. Radiation-induced Oral Mucositis. **Frontiers in oncology**, v. 7, p. 89, 2017.

MARTINS, A. F. L. et al. Effect of photobiomodulation on the severity of oral mucositis and molecular changes in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol for a cost-effectiveness randomized clinical trial. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 97, 2019.

MARTINS, A. F. L. The Effect of Photobiomodulation on Nitrite and Inflammatory Activity in Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 53, n. 5, p. 671-683, 2021.

MAULINA, T. et al. The therapeutic activity of curcumin through its anti-cancer potential on oral squamous cell carcinoma: A study on Sprague Dawley rat. **SAGE Open Medicine**, v. 7, p. 2050312119875982, 2019.

MEGHA, K. B. et al. Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. **Phytomedicine**, v. 91, p. 153712, 2021.

MESTER, E. et al. Studies on the inhibiting and activating effects of laser beams. **Langenbeck's Archives of Surgery**, v. 322, p. 1022-1027, 1968.

MIGLIORATI, C. et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, v. 21, n. 1, p. 333-341, 2013.

MLAK, R. et al. The relationship between TNF- α gene promoter polymorphism (- 1211 T > C), the plasma concentration of TNF- α , and risk of oral mucositis and shortening of overall survival in patients subjected to intensity-modulated radiation therapy due to head and neck cancer. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 2, p. 531–540, 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.

MOBADDER, M. 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. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 22, p. 4505, 2019.

MOORE, K. W. et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. **Annual Review of Immunology**, v. 19, p. 683-765, 2001.

MORAIS, M. O. et al. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, N. 9, p. 4263–4273, 2020.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI); NATIONAL CANCER HEALTH (NIH). **Common Toxicity Criteria (CTC)**. Version 5.0, 2017.

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. 2107418, 2014.

OLIVEIRA, B.H.; NADANOVSKY, P. Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile-short form. **Community Dent Oral Epidemiol.** v. 33, n. 4, p. 307-314, 2005.

OTON-LEITE, A. F. 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. **Special Care in Dentistry**, v. 33, n. 6, p. 294-300, 2013.

OTON-LEITE, A. F. et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 47, n. 4, p. 296-305, 2015.

PATIL, K. et al. Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 8, p. ZC59-62, 2015.

PENG, H. et al. A network meta-analysis in comparing prophylactic treatments of radiotherapy-induced oral mucositis for patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. **Oral Oncology**, v. 75, p. 89-94, 2017.

PENG, Y et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasure. **Drug Design, Development and Therapy.** v.15, p. 4503–4525, 2021.

PRAKASH, S. et al. Plant-Based Antioxidant Extracts and Compounds in the Management of Oral Cancer. **Antioxidants (Basel)**, v. 10, n. 9, p. 1358, 2021.

PRINCIPE, S.; DIKOVA, V.; BAGÁN, J. Salivary Cytokines in patients with Head and Neck Cancer (HNC) treated with Radiotherapy. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 19, p. 683-765, 2019.

PULIDO-MORAN, M.; MORENO-FERNANDEZ, J.; RAMIREZ-TORTOSA, M. Curcumin and Health. **Molecules**, v. 21, n.3, p. 264, 2016.

PULITO, C. et al. Oral mucositis: The hidden side of cancer therapy. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 39, n. 1, p. 210, 2020.

RIBEIRO, L. N. et al. Evaluation of the salivary function of patients in with radiotherapy for head and neck cancer submitted to photobiomodulation. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, v. 1, n. 26, p. 14-20, 2021.

RUSSO, N. et al. Cytokines in saliva increase in head and neck cancer patients after treatment. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology**, v. 122, n. 4, p. 483-490, 2016.

SANT ANA, G. et al. Topical Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 21, n. 7, 2020.

SANTOS FILHO 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, 2018.

SAROUL, N. et al. Prognosis in Head and Neck Cancer: Importance of Nutritional and Biological Inflammatory Status. **Head and Neck Surgery**. v. 166, n.1, p. 118-127, 2022.

SCIUBBA, J. J.; GOLDENBERG, D. Oral complications of radiotherapy. **The Lancet Oncology**, v. 7, n. 2, p. 175-183, 2006.

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.

SINGHE, V.; SINGH, A. K. Oral mucositis. **National Journal of Maxillofacial Surgery**, v. 11, n. 2, p. 159-168, 2020.

SILVA, G.B.L et al. Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study. **Lasers Med Sci.** v.30, p.117-126, 2015.

SONIS, S. T. et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Cancer**, v. 85, n. 10, p. 2103-2113, 1999.

SONIS, S. T. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, v. 100, (9 Suppl), p. 1995-2025, 2004.

SONIS, S. T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncology**, v. 45, n. 12, p. 1015-1020, 2009.

SONIS, S. T. Oral mucositis. **Anticancer Drugs**, v. 22, n. 7, p. 607-612, 2011.

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, n. 9, p. 4939–4947, 2021.

SOUTOME, S et al. Risk factors for severe radiation-induced oral mucositis in patients with oral cancer. **Journal of Dental Sciences.** v.16, p. 1241-1246, 2021.

STOHS, S. J. et al. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. **Molecules**, v. 25, n. 6, p. 1397, 2020.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

TALIB et al. Plant-Derived Natural Products in Cancer Research: Extraction, Mechanism of Action, and Drug Formulation. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5319, 2020.

TAMPA, M. et al. Mediators of Inflammation – A Potential Source of Biomarkers in Oral Squamous Cell Carcinoma. **Journal of Immunology Research**, p. 1061780, 2018.

TEMBLAY, J. N. et al. Production of IL-12 by Peyer patch-dendritic cells is critical for the resistance to food allergy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 120, n. 3, p. 659–665, Sep. 2007.

THE WHOQOL GROUP. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. **Social Science & Medicine**, v. 41, n. 10, p. 1403-1409, 1995.

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. **Journal of Applied Oral Science**, v. 19, n. 5, p. 448-54, 2011.

TROTTI, A. et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 47, n. 1, p. 13-47, 2000.

VARTANIAN, J. G.; CARVALHO, A. L.; YUEH, B. Brazilian-Portuguese validation of the University of Washington Quality of Life Questionnaire for patients with head and neck cancer. **Head & Neck**, v. 28, n. 12, p.1115–1121, 2006.

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.

WANG, M. et al. Potential Mechanisms of Action of Curcumin for Cancer Prevention: Focus on Cellular Signaling Pathways and miRNAs. **International Journal of Biological Sciences**, v. 15, n. 6, p.1200-1214, 2019.

WALSH, L. J. The current status of low-level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. **Australian Dental Journal**, v. 42, n. 4, p. 247-254, 1997.

WANG, T.; CHEN, J. Effects of Curcumin on Vessel Formation Insight into the Pro- and Antiangiogenesis of Curcumin. **Hindawi, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 1390795, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Handbook for reporting results of cancer treatment**. Geneva: World Health Organization, 1979, p. 15–22.

World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. **JAMA**. v.310, n.20, 2013.

YEUNG, A. W. K. et al. Curcumin: total-scale analysis of the scientific literature. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1393, 2019.

YOSHIDA, N. et al. Bidens pilosa suppresses interleukin-1beta-induced cyclooxygenase-2 expression through the inhibition of mitogen activated protein kinases phosphorylation in normal human dermal fibroblasts. **The Journal of Dermatology**, v. 33, n. 10, p. 676–683, 2006.

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.

ZHANG, Z. et al. Effects of Hengyang medicinal recipe on the regulation of immunity in patients with severe sepsis: a prospective clinical trial. **Zhongdu Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue**, v. 23, n. 2, p. 77-80, 2011.

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

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, dosimetry, and safety considerations. **Supportive Care in Cancer**, v. 24; n. 6, p. 2781-2792, 2016.

ZHENG, B.; McCLEMENT, D. J. Formulation of More Efficacious Curcumin Delivery Systems Using Colloid Science: Enhanced Solubility, Stability, and Bioavailability. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2791, 2020.

ZOI, V. et al. The Role of Curcumin in Cancer Treatment. **Biomedicines**, v. 9, n. 9, p.1086, 2021.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Este consentimento é exclusivo para esta pesquisa, sem possibilidade de extensão do mesmo para outros projetos. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias (uma via sua e outra da pesquisadora responsável). Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis, Carlos Henrique Pereira no telefone a cobrar: (90XX62) 99430995. Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá 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 da pesquisa é “INVESTIGAÇÃO DA SUPERIORIDADE DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA AO FITOTERÁPICO (FITOPROT) EM RELAÇÃO A FOTOBIMODULAÇÃO CONVENCIONAL NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS A RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA”.

O pesquisador responsável: Carlos Henrique Pereira é cirurgião-dentista, graduado na Universidade de Uberaba (UNIUBE) e aluno de doutorado em Clínica Odontológica pela Faculdade de Odontologia da UFG. Quem está lhe aplicando este termo é o pesquisador responsável pelo estudo, Carlos Henrique Pereira.

1. Sobre a pesquisa:

1.1) Quando os pacientes fazem radioterapia e/ou quimioterapia para tratamento do câncer na região de cabeça e pescoço, a chance de ter a mucosite oral é maior e as lesões são parecidas com aftas, e podem aparecer já na primeira semana do tratamento. A dor e a dificuldade de alimentar podem levar o paciente a interromper o tratamento e ser internado, o que compromete a cura e aumenta os gastos do paciente. O controle dessa complicação oral consiste basicamente no alívio da dor e prevenção de infecções por medicação tópica ou sistêmica (antisépticos, antiinflamatórios e analgésicos), o que nem sempre resulta em melhora satisfatória.

1.2) Este estudo tem o objetivo de avaliar a influência do Laser associado ou não um medicamento fitoterápico na prevenção e tratamento da MO.

1.3) No nosso estudo, iremos avaliar a influência do laser de baixa potência e o uso de medicamento fitoterápico na qualidade de vida dos participantes submetidos à

radioterapia exclusiva ou combinada com a quimioterapia na região de cabeça e pescoço. Estudaremos também a influência sobre a inflamação da mucosa (pele) da boca através da análise de saliva.

1.4) A laserterapia é uma técnica realizada através de um aparelho que emite uma luz visível sobre a boca para prevenir o aparecimento de feridas na boca, semelhantes a aftas, durante a quimioterapia e radioterapia. Além disso, essa terapia faz com as feridas cicatrizem mais rápido, impede o aumento de tamanho das feridas e elimina ou reduz a dor.

1.5) Estudos comprovam que as sessões do laser não trazem nenhum prejuízo à saúde, pelo contrário, o laser poderá proporcionar benefícios através de sua ação analgésica e anti-inflamatória.

1.6) As sessões do laser serão realizadas antes de cada sessão de RT.

1.7) Os pacientes que aceitarem a participar da pesquisa poderão fazer parte de dois grupos: um que receberá a aplicação do laser cinco vezes por semana e outro que receberá aplicação do laser associado ao bochecho denominado FITOPROT. A escolha desses grupos é aleatória e não é manipulada ou influenciada pelo pesquisador.

1.8) O medicamento (FITOPROT) será oferecido sem nenhum custo para o paciente. O FITOPROT não apresenta gosto agradável e temporariamente pode deixar a superfície da língua com coloração amarela. Após a higiene da língua esta coloração é removida. Não há presença de qualquer outro risco com relação a utilização deste fitoterápico.

1.9) Você deverá utilizar o medicamento todos os dias, 3 vezes ao dia. Caso observe alguma alteração você deve comunicar ao pesquisador responsável.

1.10) Todos os participantes do estudo serão acompanhados semanalmente pelo pesquisador responsável. Uma semana antes de começar o tratamento, os pacientes deverão comparecer ao Serviço de Odontologia para coleta das amostras de saliva. Além disso, será coletada saliva na 7^a, 14^a, 21^a e última sessão de radioterapia. Você será submetido a um exame clínico (avaliação geral da boca) realizado por um dos pesquisadores participante da pesquisa e também serão realizadas fotos de sua boca para a avaliação de possíveis feridas.

1.11) Você receberá três questionários antes de iniciar a radioterapia, quando completar 7, 14, 21 e 30 sessões de radioterapia. O tempo médio de duração é de dois minutos para a aplicação de cada questionário.

1.12) Os dados resultantes da pesquisa poderão ser publicados em congressos e em revistas especializadas da área. Registos 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;

1.13) A forma de seu acompanhamento não será modificada, respeitando a indicação do Serviço de Odontologia que é seu serviço de origem. O planejamento do seu tratamento não será modificado.

1.14) Você tem o direito de requerer indenização em caso de danos comprovadamente decorrentes de sua participação na pesquisa;

1.15) Não haverá nenhum tipo de pagamento ou gratificação financeira pela sua participação;

1.16) Caso haja despesas de vinda ou transporte pela sua participação na pesquisa, a pesquisadora se responsabilizará pelo reembolso;

1.17) O nome dos pacientes desta pesquisa, os dados pessoais serão mantidos sob sigilo, não podendo assim ser divulgadas tais informações.

1.18) Cada paciente tem liberdade de não aceitação, bem como retirar o consentimento, sem qualquer prejuízo da continuidade do acompanhamento e tratamento no Hospital Araújo Jorge.

Carlos Henrique Pereira – pesquisador responsável

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO PARTICIPANTE DA PESQUISA

Eu, _____,
 RG _____, CPF _____, prontuário _____
 _____, concordo em participar do estudo: INVESTIGAÇÃO DA SUPERIORIDADE DA TERAPIA DE FOTOBIMODULAÇÃO ASSOCIADA AO FITOTERÁPICO (FITOPROT) EM RELAÇÃO A FOTOBIMODULAÇÃO CONVENCIONAL NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO SUBMETIDOS A RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA” sob a responsabilidade do pesquisador Carlos Henrique Pereira. 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 à 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: _____

ANEXO A: VERSÃO VALIDADA EM PORTUGUÊS DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA DA UNIVERSIDADE DE WASHINGTON:

Este questionário pergunta sobre sua saúde e qualidade de vida durante os últimos sete dias. Por favor, responda a todas as questões marcando uma alternativa para cada questão.

1. Dor (marque uma alternativa):

- () Eu não tenho dor
- () Há dor leve, não necessitando de medicação
- () Eu tenho dor moderada, requerendo uso de medicação regularmente
- () Eu tenho dor severa, controlada somente com medicamentos controlados
- () Eu tenho dor severa, não controlada por medicação

2. Aparência (marque uma alternativa):

- () Não há mudança na minha aparência
- () A mudança na minha aparência é mínima
- () Minha aparência me incomoda, mas eu permaneço ativo
- () Eu me sinto desfigurado significativamente e limito minhas atividades devido a minha aparência
- () Eu não posso estar com outras pessoas devido a minha aparência

3. Atividade (marque uma alternativa):

- () Eu estou tão ativo quanto sempre estive
- () Existem vezes em que não posso manter meu ritmo antigo, mas não freqüentemente
- () Eu estou freqüentemente cansado e tenho diminuído minhas atividades, embora eu ainda saia de casa
- () Eu não saio de casa porque não tenho força
- () Eu geralmente fico na cama ou na cadeira e não saio de casa

4. Recreação (marque uma alternativa):

- () Não há limitações para recreação em casa ou fora de casa
- () Há poucas coisas que eu não posso fazer, mas eu ainda saio de casa para me divertir
- () Há muitos vezes que eu gostaria de sair mais de casa, mas eu não estou bem para isso

() Há limitação severa para o que eu posso fazer, geralmente eu fico em casa e assisto TV

() Eu não posso fazer nada agradável

5. Deglutição (marque uma alternativa):

() Eu posso engolir tão bem como sempre

() Eu não posso engolir algumas comidas sólidas

() Eu posso engolir somente comidas líquidas

() Eu não posso engolir porque desce errado e me sufoca

6. Mastigação (marque uma alternativa):

() Eu posso mastigar tão bem como sempre

() Eu posso comer alimentos sólidos leves mas não consigo mastigar algumas comidas

() Eu não posso mastigar nem mesmo alimentos leves

7. Fala (marque uma alternativa):

() Minha fala é a mesma de sempre

() Eu tenho dificuldade para dizer algumas palavras mas eu posso ser entendido mesmo ao telefone

() Somente minha família e amigos podem me entender

() Eu não sou entendido pelos outros

8. Ombro (marque uma alternativa):

() Eu não tenho problemas com meu ombro

() Meu ombro é endurecido mas isto não afeta minha atividade ou força

() Dor ou fraqueza em meu ombro me fizeram mudar meu trabalho

() Eu não posso trabalhar devido problemas com meu ombro

9. Paladar (marque uma alternativa):

() Eu sinto sabor de comida normalmente

() Eu sinto o sabor da maioria das comidas normalmente

() Eu posso sentir o sabor de algumas comidas

() Eu não sinto o sabor de nenhuma comida

10. Saliva (marque uma alternativa):

() Minha saliva é de consistência normal

() Eu tenho menos saliva que o normal, mas ainda é o suficiente

() Eu tenho muito pouca saliva

() Eu não tenho saliva

11. Humor (marque uma alternativa):

- Meu humor é excelente e não foi afetado por causa do meu câncer
- Meu humor é geralmente bem e é somente afetado por causa do meu câncer ocasionalmente
- Eu não estou nem com bom humor nem deprimido por causa do meu câncer
- Eu estou um pouco deprimido por causa do meu câncer
- Eu estou extremamente deprimido por causa do meu câncer

12. Ansiedade (marque uma alternativa):

- Eu não estou ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou um pouco ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou ansioso por causa do meu câncer
- Eu estou muito ansioso por causa do meu câncer

Quais problemas tem sido os mais importantes para você durante os últimos 7 dias?

Marque até 3 alternativas

- | | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Dor | <input type="checkbox"/> Deglutição | <input type="checkbox"/> Paladar |
| <input type="checkbox"/> Aparência | <input type="checkbox"/> Mastigação | <input type="checkbox"/> Saliva |
| <input type="checkbox"/> Atividade | <input type="checkbox"/> Fala | <input type="checkbox"/> Humor |
| <input type="checkbox"/> Recreação | <input type="checkbox"/> Ombro | <input type="checkbox"/> Ansiedade |

Questões gerais:

Comparado com o mês antes de você desenvolver o câncer, como você classificaria sua qualidade de vida relacionada à saúde (marque uma alternativa):

- Muito melhor
- Um pouco melhor
- Mais ou menos o mesmo
- Um pouco pior
- Muito pior

Em geral, você poderia dizer que sua qualidade de vida relacionada à saúde nos últimos sete dias tem sido (marque uma alternativa):

- Excelente
- Muito boa
- Boa
- Média
- Ruim

Muito ruim

De um modo geral a qualidade de vida inclui não somente saúde física e mental, mas também muitos outros fatores, tais como família, amigos, espiritualidade, atividades de lazer pessoal que são importantes para sua satisfação com a vida. Considerando tudo em sua vida que contribui para seu bem-estar pessoal, classifique a sua qualidade de vida em geral durante os últimos sete dias (marque uma alternativa):

Excelente

Muito boa

Boa

Média

Ruim

Muito ruim

Por favor, descreva quaisquer outros problemas (médicos ou não médicos) que são importantes para sua qualidade de vida e que não tenham sido mencionados adequadamente pelas nossas perguntas (você pode anexar folhas adicionais, se necessário).

ANEXO B- QUESTIONÁRIO OHIP-14 APLICADO NO ESTUDO

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

sua boca ou dentes?					
<input type="checkbox"/> Sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
<input type="checkbox"/> Você teve que parar suas refeições por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
<input type="checkbox"/> Você encontrou dificuldades para relaxar por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
<input type="checkbox"/> Você sentiu-se envergonhado por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
<input type="checkbox"/> Você ficou irritado com outras pessoas por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
<input type="checkbox"/> Você teve dificuldades em realizar suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
<input type="checkbox"/> Você sentiu que a vida, em geral, ficou pior por causa de problemas com sua boca ou dentes?					

<input type="checkbox"/> Você ficou totalmente incapaz de fazer suas atividades diárias por causa de problemas com sua boca ou dentes?					
--	--	--	--	--	--

0	1	2	3	4
NUNCA	RARAMENTE	AS VEZES	CONSTANTEMENTE	SEMPRE

ANEXO C - 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 severidade 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
Dificuldade 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
Dificuldade 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

ANEXOD – 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).

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

() Sim () Não

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

() Sim () Não

3) 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

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

() Sim () Não

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

() Sim () Não

6) 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

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

() Sim () Não

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

- a. Nunca
- b. Quase Nunca
- c. Às Vezes
- d. Frequentemente
- e. Sempre

ANEXO E CERTIDÃO DE ATA




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

**CERTIDÃO DE ATA**

Certificamos que foi aprovado "*ad referendum*" ao Conselho Diretor a prorrogação do Projeto de Pesquisa intitulado: "FORMULAÇÃO E ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO-CEGO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS COM FINALIDADE PROFILÁTICA E CURATIVA DA MUCOSITE", sob a coordenação da Profa. Marize Campos Valadares, até o dia 06/03/2019.

Diretoria da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, aos seis dias do mês de março de dois mil e dezessete.

Profa. Dra. Maria Teresa Freitas Bara
Diretora da FF/UFG

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás
Rua 240 esquina com a 5ª Avenida, s/n, Setor Leste Universitário, Goiânia - Go - CEP:74 605 220
Fone: (61)6620-3209-6044

ANEXO F PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO DE FITOMEDICAMENTO COM FINALIDADE PROFILÁTICA E CURATIVA DA MUCOSITE ORAL (FASE II)

Pesquisador: Marize campos Valadares

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 54851115.9.0000.5083

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Goiás

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

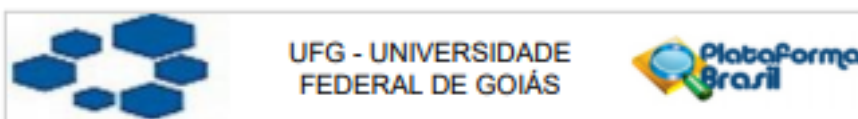
Número do Parecer: 2.957.419

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um segundo pedido de emenda ao protocolo anteriormente aprovado por este Comitê de Ética e refere-se a modificações no tamanho amostral e no número de grupos de intervenção. A seguinte justificativa foi apresentada no Documento Informações Básicas da Pesquisa: "Tendo em vista os resultados promissores da Fase II desta pesquisa, achamos prudente ampliar o número de participantes para fortalecimento da evidência que o fitomedicamento é eficaz no controle da mucosite oral, principal efeito adverso debilitante dos pacientes submetidos à tratamento de quimio e radioterapia na região de cabeça e pescoço. Nosso grupo de pesquisa após ampla discussão dos resultados encontrado até o momento, resolve ampliar o número de pacientes e acrescentar mais uma variável ao estudo que é a associação da fotobiomodulação associada ao fitomedicamento. A fotobiomodulação já vem sendo investigada pelo nosso grupo de pesquisa e com resultados também promissores. Acreditamos que ao ampliarmos o número de participantes as evidências serão ainda mais fortes para determinação do potencial efetivo do fitomedicamento investigado".

O protocolo aprovado inicialmente previa a seleção de 20 pacientes com câncer de cabeça e pescoço (CCP) e indicação para RT do Hospital Araújo Jorge (HAJ) da associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG). Os pacientes seriam randomizados em bloco em dois grupos: grupo I, composto por pacientes que seriam submetidos a RT (dose total igual ou superior a 30 Gy) e receberiam a formulação FITOPROT (intervenção) (n=10) e o grupo II seria constituído por

Endereço: Alameda Flamboyant, Qd. K, Edifício K2 - Agência UFG de Inovação - Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação
Bairro: Campus Samambaia, UFG **CEP:** 74.690-970
UF: GO **Município:** GOIÂNIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prgi.ufg@gmail.com



Continuação do Protocolo: 2.057.419

pacientes que receberiam o mesmo tratamento oncológico e formulação placebo (Controle) (n=10). Nesta solicitação de emenda informa-se que, considerando a justificativa supracitada, serão convidados a participar do estudo 300 pacientes do Setor de Cabeça e Pescoço do Hospital Araújo Jorge, com CCP, e que serão submetidos ao tratamento radioterápico(RT). Posteriormente, estes pacientes serão randomizados em três grupos: grupo I (n=100) receberão o medicamento na forma de solução enxaguatório oral na concentração 20 mg/mL, que corresponde a 20 mg/mL de curcuminóides e 40% de extrato glicerinado de Bd; grupo II (n=100) receberão placebo, com mesma coloração da formulação e grupo III (n=100) receberão tratamento com fitomedicamento e laserterapia.

Os critérios de inclusão e de exclusão não foram alterados em relação ao protocolo inicial.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar clinicamente e molecularmente o efeito da formulação mucoadesiva FITOPROT (Curcuma longa e Bidens pilosa) na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT.

Objetivos Secundários:

1. Avaliar o efeito clínico da formulação mucoadesiva (FITOPROT) na prevenção e redução da severidade da mucosite oral (MO) e na qualidade de vida dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT no HAJIACCG;
2. Avaliar o efeito biológico da formulação mucoadesiva (FITOPROT) através das concentrações salivares dos mediadores químicos TNF-, IL-6, IL-1, IL-10, IL-12 e IL-8, NO, MDA e MPO em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a RT.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Relatam que estudos clínicos randomizados e controlados utilizando Curcuma Longa e Bidens Pilosa L., possuem efeito antialérgico e antiinflamatórios sem apresentar efeitos adversos. Estudos toxicológicos pré-clínicos que estes extratos vegetais não apresentam genotoxicidade. Salientam que para o desenvolvimento das formulações contendo Bidens Pilosa L., por exemplo, já existe comercialmente no mercado o extrato glicólico da planta com laudo de qualidade para preparações de uso tópico. Mencionam ainda que além da evidência de uso tradicional das plantas em estudo, condição descrita na RDC 05/2008 da ANVISA, as espécies possuem ampla documentação científica que atende a pontuação

Endereço: Alameda Flamboyant, Qd. K, Edifício K2 - Agência UFG de Inovação - Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação
Bairro: Campus Samambaia, UFG **CEP:** 74.690-970
UF: GO **Município:** GOIÂNIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prpi.ufg@gmail.com



UFG - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.957.419

preconizada (6 pontos) na resolução da ANVISA que trata da segurança de fitoterápicos. Além disso esta pesquisa não apresentará riscos de natureza psicológica tais como estresse, prejuízos de autoestima, possibilidade de constrangimento ao responder o questionário de qualidade de vida e quebra de sigilo das informações relatadas pelos voluntários do estudo.

Benefícios:

Os benefícios serão revertidos à toda população com a inserção do medicamento no mercado nacional, e facilitar o acesso ao tratamento a mucosite oral, por ser a principal complicação oral decorrente do tratamento do câncer. A aquisição da nova formulação para abrangência aos pacientes atendidos no Sistema Único de Saúde contribuirá para redução dos custos hospitalares gerados devido às complicações orais do paciente oncológico e melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Foram apresentados dois relatórios parciais, um referente ao ano de 2017 e outro, de 2018. Entretanto, não foi utilizado o modelo de relatório parcial disponibilizado pelo CEP/UFG, no qual deve-se citar a produção científica e divulgação dos resultados parciais, com descrição dos produtos resultantes da pesquisa conforme norma 6023 da ABNT/2000.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nesta apresentação foram anexados o Documento Informações Básicas da Pesquisa atualizado, dois relatórios e o Termo de Compromisso dos pesquisadores que foram incluídos na equipe.

Recomendações:

Verificar diversos erros gramaticais no Documento Informações Básicas da Pesquisa, os quais dificultam a leitura.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente protocolo foi considerado aprovado, smj deste Comitê.

Considerações Finais a critério do CEP:

Lembramos ao pesquisador que os próximos (possíveis) pedidos de emenda deverão ser enviados juntamente com relatório parcial de atividades + pedido de emenda, com descrição das publicações provenientes do projeto, conforme disponibilizado no website do CEP/UFG.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Alameda Flamboyant, Qd. K, Edifício K2 - Agência UFG de Inovação - Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação
Bairro: Campus Samambaia, UFG **CEP:** 74.690-970
UF: GO **Município:** GOIÂNIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.prgi.ufg@gmail.com



UFG - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE GOIÁS



Continuação do Parecer: 2.957.419

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB INFORMações BÁSICAS_1170493_E2.pdf	07/09/2018 22:13:34		Aceito
Outros	RelatorioParcial_2.pdf	07/09/2018 22:12:23	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	RelatorioParcial_1.pdf	07/09/2018 22:12:05	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	TermoCompromissoNovosParticipantes.png	06/09/2018 15:38:18	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Marilia.pdf	29/06/2018 10:45:33	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Carlos.pdf	29/06/2018 10:44:18	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Alisson.pdf	29/06/2018 10:43:26	Marize campos Valadares	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_parecerCEPHAJ.pdf	19/01/2017 08:44:53	Marize campos Valadares	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisaatualizado.pdf	18/01/2017 22:00:15	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	Termoanuencia_servicocabeceapescoco.jpg	18/01/2017 21:55:44	Marize campos Valadares	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	09/01/2017 11:47:02	Marize campos Valadares	Aceito
Parecer Anterior	ParecerCEP_UFG2016.pdf	06/01/2017 18:57:14	Marize campos Valadares	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado.pdf	06/01/2017 18:56:26	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	carta_cepaujo.pdf	05/07/2016 10:41:23	João Batista de Souza	Aceito
Outros	Carta_encaminhamento.pdf	06/06/2016 22:06:28	Marize campos Valadares	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termocompromisso_pesquisadoresparticipantes.pdf	04/04/2016 00:13:44	Marize campos Valadares	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_funcaoparticipantes.pdf	04/04/2016 00:13:03	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	EncaminhamentoCEP.pdf	04/04/2016 00:09:02	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	Dadosgeraispesquisadores.pdf	04/04/2016 00:03:11	Marize campos Valadares	Aceito
Orçamento	Orçamento.pdf	04/04/2016 00:01:29	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	Termoanuencia_direcaohospital.pdf	03/04/2016 23:59:43	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	solicitacaoanuencia_direcaohospital.	03/04/2016	Marize campos	Aceito

Endereço: Alameda Flamboyant, Cid. K, Edifício K2 - Agência UFG de Inovação - Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação
 Bairro: Campus Samambaia, UFG CEP: 74.690-970
 UF: GO Município: GOIÂNIA
 Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prpi.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.957.419

Outros	pdf	23:59:03	Valadares	Aceito
Outros	solicitacaoanuencia_servicoradioterapia.pdf	03/04/2016 23:58:37	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	Termodeanuencia_servicoodontologia.pdf	03/04/2016 23:57:00	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	solicitacaoanuencia_servicoodontologia.pdf	03/04/2016 23:54:55	Marize campos Valadares	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_retornosocialresultados.pdf	03/04/2016 23:54:06	Marize campos Valadares	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_compromissoresultados.pdf	03/04/2016 23:53:01	Marize campos Valadares	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_pesquisadorresponsavel.pdf	03/04/2016 23:52:04	Marize campos Valadares	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_obtencaoeplicacaoTCLE.pdf	03/04/2016 23:51:15	Marize campos Valadares	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_finalidadeprojeto.pdf	03/04/2016 23:49:34	Marize campos Valadares	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_orientadoresdoutorado.pdf	03/04/2016 23:48:58	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	Termodeanuencia_radioterapia.pdf	03/04/2016 23:47:56	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	apendice_fichadadosclinicos.pdf	03/04/2016 23:46:16	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	anexo_escalaanalogicavisual.pdf	03/04/2016 23:45:11	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	Anexo_questionarioqualidadevida.pdf	03/04/2016 23:43:54	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Ricardo.pdf	03/04/2016 23:34:39	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Nicoana.pdf	03/04/2016 23:34:12	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Marize.pdf	03/04/2016 23:33:45	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Elismauro.pdf	03/04/2016 23:33:13	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Diego.pdf	03/04/2016 23:32:40	Marize campos Valadares	Aceito
Outros	CurriculoLattes_Aline.pdf	03/04/2016 23:31:55	Marize campos Valadares	Aceito
Parecer Anterior	ParecerCEP_anteriorplataforma.pdf	03/11/2015 12:49:11	Marize campos Valadares	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto_projeto.pdf	27/10/2015 21:23:42	Marize campos Valadares	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Alameda Flamboyant, Qd. K, Edifício K2 - Agência UFG de Inovação - Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação
 Bairro: Campus Samambaia, UFG CEP: 74.690-970
 UF: GO Município: GOIANA
 Telefone: (62)3521-1215 Fax: (62)3521-1163 E-mail: cep.prpj.ufg@gmail.com



Continuação do Parecer: 2.957.419

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

GOIÂNIA, 11 de Outubro de 2018

Assinado por:
João Batista de Souza
(Coordenador(a))

Endereço: Alameda Flamboyant, Qd. K, Edifício K2 - Agência UFG de Inovação - Pró-Reitoria de Pesquisa e Inovação
Bairro: Campus Samambaia, UFG **CEP:** 74.690-970
UF: GO **Município:** GOIÂNIA
Telefone: (62)3521-1215 **Fax:** (62)3521-1163 **E-mail:** cep.pepi.ufg@gmail.com

ANEXO G “PATENTE DE INVENÇÃO”




REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102013003316-2

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 102013003316-2

(22) Data do Depósito: 13/02/2013

(43) Data da Publicação Nacional: 13/10/2015

(51) Classificação Internacional: A61K 36/9066; A61K 36/28; A61K 31/12; A61P 1/04; A61P 1/02.

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ANTIINTÓRIAS, PROLIFERATIVAS, PROTETORAS E MUÇOADESIVAS, SOLÚVEIS E ESTÁVEIS; SEU USO NO TRATAMENTO DOS QUADROS DE MUCOSITE E PROCESSO DE OBTENÇÃO; COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE BASE PARA O PREPARO DAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E SEU PROCESSO DE OBTENÇÃO

(73) Titular: F.B.M. INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.. CGC/CPF: 01571702000198. Endereço: Rua vp 3D, Módulo 09/21 Qd- 08B, Goiânia, GO, BRASIL(BR), 75132-085; UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS - UFG. CGC/CPF: 01567601000143. Endereço: Campus II s/nº, Samambaia, Goiânia, GO, BRASIL(BR), 74001-970

(72) Inventor: MARIZE CAMPOS VALADARES BOZINIS; ELIANA MARTINS LIMA; ALINE CARVALHO BATISTA; RICARDO NEVES MARRETO; ELISMAURO FRANCISCO DE MENDONÇA.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 13/02/2013, observadas as condições legais

Expedida em: 23/03/2021

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

