

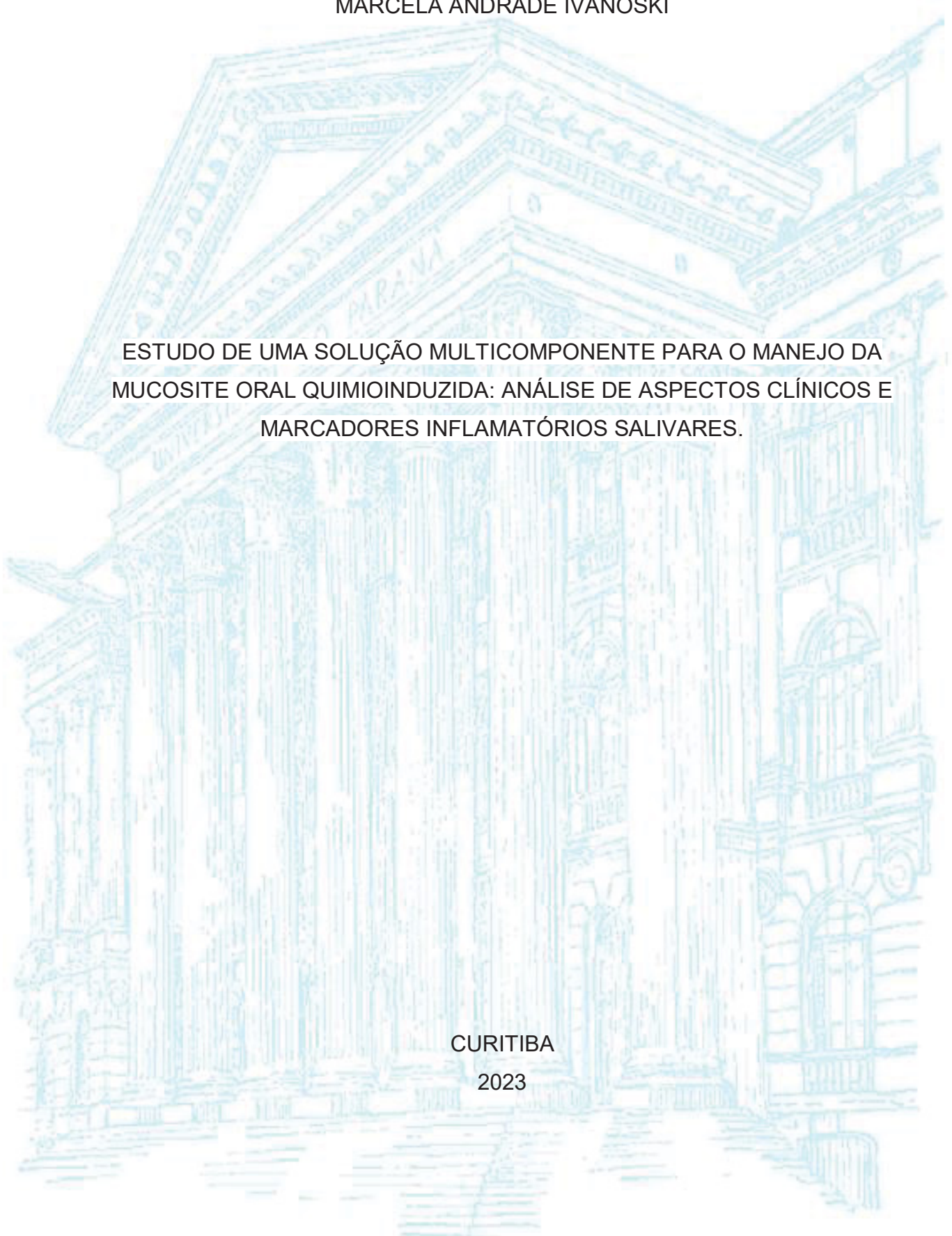
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARCELA ANDRADE IVANOSKI

ESTUDO DE UMA SOLUÇÃO MULTICOMPONENTE PARA O MANEJO DA
MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA: ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS E
MARCADORES INFLAMATÓRIOS SALIVARES.

CURITIBA

2023



MARCELA ANDRADE IVANOSKI

ESTUDO DE UMA SOLUÇÃO MULTICOMPONENTE PARA O MANEJO DA
MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA: ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS E
MARCADORES INFLAMATÓRIOS SALIVARES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia, nível Mestrado, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Odontologia, área de concentração Estomatopatologia.

Orientadora: Prof. Dra. Melissa Rodrigues de Araujo

CURITIBA

2023

Ivanoski, Marcela Andrade

Estudo de uma solução multicomponente para o manejo da mucosite oral quimioinduzida [recurso eletrônico]: análise de aspectos clínicos e marcadores inflamatórios salivares / Marcela Andrade Ivanoski – Curitiba, 2023.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Profa. Dra. Melissa Rodrigues de Araujo

1. Estomatite. 2. Saliva. 3. Citocinas. I. Araujo, Melissa Rodrigues de. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 617.634

Maria da Conceição Kury da Silva CRB 9/1275



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ODONTOLOGIA -
40001016065P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação ODONTOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **MARCELA ANDRADE IVANOSKI** intitulada: **ESTUDO DE UMA SOLUÇÃO MULTICOMPONENTE PARA O MANEJO DA MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA: ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS SALIVARES.**, sob orientação da Profa. Dra. MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 30 de Outubro de 2023.

Assinatura Eletrônica

31/10/2023 13:58:38.0

MELISSA RODRIGUES DE ARAUJO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

31/10/2023 16:00:48.0

MARCELO RODRIGUES PINTO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE DE UBERABA)

Assinatura Eletrônica

31/10/2023 16:03:22.0

ANTONIO ADILSON SOARES DE LIMA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Av. Prof. Lothário Meissner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil

CEP 80210-170 - Tel: (41) 3360-4134 - E-mail: posodonto@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 325099

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://siga.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 325099

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos pacientes e suas famílias com a determinação de que meu trabalho seja útil e proveitoso para todos.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Paraná (UFPR) e ao Programa de Pós-graduação em Odontologia (PPGO) da UFPR, à sua coordenação, secretaria e a todos os professores por todo o apoio e dedicação com os discentes deste programa.

À minha orientadora Profa. Dra. Melissa Rodrigues de Araujo, por auxiliar minha jornada profissional. Poder ter tido a oportunidade de observá-la em sua atuação foi uma experiência valiosa e enriquecedora. Sua paixão pelo ensino e dedicação aos alunos contribuíram significativamente para meu aprendizado e crescimento. Você é verdadeiramente um modelo a ser seguido como profissional, pesquisadora e educadora.

Ao Dr. Marcos Vinícius Silva, ao Dr Marcelo Rodrigues Pinto e ao Dr Chambertan Souza Desidério pela disponibilidade, pelos momentos de discussão, de contribuição, e por dispor os recursos necessários para a realização deste trabalho.

A todos os pacientes e suas famílias que confiaram em nosso trabalho e aceitaram participar conosco dessa jornada.

Ao Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), que permitiu e incentivou a realização do nosso trabalho.

À equipe de médicos e enfermeiros da Oncologia, da Hematologia e da Oncologia Pediátrica do HUEM. O reconhecimento da atuação do Cirurgião Dentista no ambiente hospitalar é de fundamental importância para o cuidado do paciente oncológico.

Ao laboratório de Análises Clínicas do HUEM e especialmente a equipa da microbiologia, que tanto me ajudaram com o manejo dos equipamentos e das amostras coletadas.

À Dra Carina Germer, pela ajuda com as análises estatísticas.

À Juliana Boal, pela parceria, ajuda nas coletas, pela disposição de sempre. Por ser uma pessoa humana, empática, honesta e muito profissional.

Às minhas colegas da estomatologia pela parceria e descontração nos momentos de dificuldade. Amizades que levarei no coração.

À minha família, minha fonte de inspiração para almejar sempre mais. Sou muito grata e orgulhosa de todos vocês.

Por fim, agradeço ao meu esposo Samir Junior e meu filho Samir Neto, por todo apoio, amor e amparo. Todas as noites que não dormimos juntos, todas as refeições não compartilhamos e todos os fins de semana que não ficamos juntos não foram em vão. Na ascensão de um, todos encontram o seu alvorecer.

*“Mesmo quando tudo pede um pouco mais de calma
Até quando o corpo pede um pouco mais de alma
A vida é tão rara, tão rara
Eu sei, a vida não para
A vida não para não”*

Lenine

RESUMO

A mucosite oral (MO) é uma condição dolorosa, inflamatória e ulcerativa da mucosa, comumente associada às terapias contra o câncer, quimioterapia, radioterapia em região de cabeça e pescoço e transplante de células tronco-hematopoiéticas. O objetivo deste estudo foi avaliar a frequência e a severidade da MO com o uso da solução multicomponente (SM) e da terapia de fotobiomodulação (TFBM) em pacientes sob quimioterapia de risco para MO. Metodologia: Foram recrutados 35 pacientes que receberam quimioterapia com risco para MO durante a internação hospitalar. Os participantes foram aleatoriamente divididos em 3 grupos: Grupo 1: TFBM. Grupo 2: TFBM e SM. Grupo 3: SM. Todos tratamentos iniciaram antes do paciente receber a quimioterapia e foram mantidos por 5 dias. Dados clínicos e amostras de saliva foram coletados nos dias D0, D3 e D5 após início do tratamento. Foi avaliado o índice de placa visível, o pH da saliva, a ocorrência e classificação da MO (OMS) e a concentração das citocinas TNF- α , IL-8, IL-1 β e IL-4 na saliva. Resultados: A ocorrência de MO na amostra total foi de 25,7%, sendo 1 caso de MO no grupo 1 (11,1%), 3 casos de MO nos pacientes do grupo 2 (33,3%) e 5 casos de MO no grupo 3 (55,5%). A placa visível estava presente em apenas 15,26% das avaliações. Os valores médios do pH salivar se mantiveram próximos da normalidade em todos os grupos e tempos estudados. Os valores de TNF α diminuíram com o passar do tempo nos três grupos estudados. Os valores de IL-4 se mantiveram próximos de zero nos grupos 1 e 2. Os valores de IL-8 sofreram poucas variações ao longo dos 3 tempos nos grupos 1 e 2 e houve aumento em D3 no grupo 3. Em todos os grupos houve aumento gradativo dos valores de IL-1 β em D3 e D5, mas não houve diferença significativa entre os grupos. Conclusão: Não houve diferença na frequência e severidade da MO com emprego da TFBM, a SM e a associação destes tratamentos.

Palavras-chave: mucosite oral; saliva; citocinas.

ABSTRACT

Oral mucositis (OM) is a painful, inflammatory, and ulcerative condition of the mucosa, commonly associated with cancer therapies, chemotherapy, head and neck radiotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. The aim of this study was to assess the frequency and severity of OM using photobiomodulation therapy (PBMT) and multicomponent mouthwash (MM) in patients undergoing chemotherapy with risk for OM. Methodology: Thirty-five patients at risk for OM during hospitalization were recruited. Participants were randomly assigned to 3 groups: Group 1: PBMT, Group 2: PBMT and MM, Group 3: MM. All lasted for 5 days and started before the patient received chemotherapy. Clinical data and saliva samples were collected on days D0, D3, and D5 after the start of chemotherapy. Visible plaque index, saliva pH, occurrence and classification of OM (WHO), and concentrations of cytokines TNF- α , IL-8, IL-1 β , and IL-4 in saliva were evaluated. Results: The overall occurrence of OM was 25.7%, with 01 case in Group 1 (11.1%), 03 cases in Group 2 (33.3%), and 05 cases in Group 3 (55.5%). Visible plaque was present in only 15.26% of assessments. Mean salivary pH values remained close to normal in all groups and times studied. TNF- α values decreased over time in all three groups. IL-4 values remained close to zero in Groups 1 and 2. IL-8 values showed few variations over the 3 time points in Groups 1 and 2 and increased at D3 in Group 3. In all groups, there was a gradual increase in IL-1 β values at D3 and D5, but no difference between groups. Conclusion: There was no difference in the frequency and severity of OM with the use of PBMT, MM, and the combination of these treatments.

Key-Words: oral mucositis; saliva; cytokines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

QUADRO 1	Agentes quimioterápicos indicados no tratamento de neoplasias malignas e a taxa de toxicidade oral.....	15
FIGURA 1	Coleta de amostras com o Salivette®	28
FIGURA 2	Fluxograma dos pacientes do estudo	29
TABELA 1	Dados sociodemográficos dos Grupos 1, 2 e 3.....	30
TABELA 2	Frequência e grau de MO nos grupos 1, 2 e 3.....	31
TABELA 3	Placa visível nos grupos 1, 2, e 3 nos tempos D0, D3 e D5.....	31
TABELA 4	Média dos valores de pH nos tempos D0, D3 e D5....	31
FIGURA 3	Concentração de citocinas em D0. (A) TNF- α , (B) IL-1 β , (C) IL-4 e (D) IL-8 na saliva.....	32
FIGURA 4	Concentração de citocinas em D3. (A) TNF- α , (B) IL-1 β , (C) IL-4 e (D) IL-8 na saliva.....	33
FIGURA 5	Concentração de citocinas em D5. (A) TNF- α , (B) IL-1 β , (C) IL-4 e (D) IL-8 na saliva.....	33
FIGURA 6	Pontos de aplicação da fotobiomodulação.....	51
FIGURA 7	Material e laboratório em que foram feitas as análises do pH das amostras de saliva.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ATP	Adenosina trifosfato
CCE	Ciclo-celular específicos
CCNE	Ciclo-celular não específicos
DNA	Ácido desoxirribonucleico
HUEM	Hospital Universitário Evangélico Mackenzie
IL-1 β	Interleucina 1- β
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IPVM	Índice de Placa Visível Modificado
MASCC/ISOO	Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Câncer/Sociedade Internacional de Oncologia Oral
MO	Mucosite oral
NK	Células natural killer
OMS	Organização Mundial da Saúde
RNA	Ácido ribonucleico
SM	Solução multicomponente
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFBM	Terapia de Fotobiomodulação
TLR	Receptores Toll-Like
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1. Quimioterapia.....	14
2.2. Mucosite oral.....	16
2.3. O papel das citocinas na MO.....	16
2.4. Terapia de fotobiomodulação.....	18
2.5. Solução Multicomponente.....	19
2.6. Análise salivar.....	21
3. OBJETIVOS.....	22
3.1. Objetivo geral.....	22
3.2. Objetivos específicos	22
4. ARTIGO.....	23
4.1. Folha de rosto.....	23
4.2. Resumo.....	24
4.3. Introdução.....	25
4.4. Métodos.....	26
4.5. Resultados.....	29
4.6. Discussão.....	33
4.7. Conclusão.....	36
4.8. Referências.....	36
5. CONCLUSÃO.....	41
6. REFERÊNCIAS	42
7. APÊNDICE.....	50
7.1. Material e métodos.....	50
7.2. Normas para publicação.....	56
8. ANEXOS.....	61
ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	61
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO PAIS E/OU RESPONSÁVEIS LEGAIS.....	63
ANEXO 3 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	65
ANEXO 4 – FICHA CLÍNICA.....	68

1. INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma condição dolorosa, inflamatória e ulcerativa da mucosa, comumente associada às terapias contra o câncer, quimioterapia, radioterapia em região de cabeça e pescoço e transplante de células tronco-hematopoiéticas. Os pacientes com MO deixam de comer devido a dor causada pelas lesões, levando a perda significativa de peso, hospitalizações e redução da qualidade de vida (SILVA, *et al.*, 2015). Além da dificuldade de alimentação, as lesões de MO também são porta de entrada para infecções oportunistas e risco de bacteremia (BEZERRA *et al.*, 2021).

Pacientes com MO devem ser acompanhados minuciosamente para que o grau de toxicidade e a terapêutica adequada possam ser empregadas. O manejo desses pacientes é fundamental para que o tratamento quimioterápico seja administrado sem atrasos ou interrupções (SUNG *et al.*, 2017), pois nos casos mais severos pode ser necessária a suspensão do tratamento, aumentando o tempo de hospitalização e consequentemente os custos (MIRANDA-SILVA *et al.*, 2020).

A MO ocorre em aproximadamente 20-40% dos pacientes em quimioterapia convencional; 80% dos pacientes em quimioterapia de alta dose; e 100% dos pacientes recebendo radioterapia em região de cabeça e pescoço (GOURSAND *et al.*, 2006). As áreas mais afetadas pela MO são o assoalho da boca, lateral e ventre da língua, mucosa jugal e palato mole (THIEME *et al.*, 2019).

Em relação à fisiopatologia da MO, os radicais livres ativados pela quimioterapia são supostamente responsáveis pela regulação positiva de certos genes pela via NF- κ B, levando à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (SONIS, 2004; AKHTER *et al.*, 2021). As alterações nos níveis de mediadores inflamatórios salivares antes e depois do tratamento oncológico sugerem que esses mediadores podem ser candidatos para predizer a MO e sua gravidade em pacientes com câncer. (SALVADOR *et al.*, 2017).

As citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel significativo em várias fases da MO, não apenas contribuindo para a amplificação do dano primário causado pela quimioterapia, mas também induzindo danos aos tecidos bucais (SONIS, 1998). Estudos têm relatado uma associação positiva entre os níveis de citocinas no plasma sanguíneo e os efeitos colaterais não hematológicos da quimioterapia (HOLLER *et al.*,

1996; HALL *et al.*, 2000). Essas descobertas ressaltam o potencial das citocinas como elementos diagnósticos, prognósticos e terapêuticos (TEGG *et al.*, 2000; DINARELLO *et al.*, 2007). Além disso, os níveis salivares de citocinas como a IL-8 e IL-6 podem representar potenciais biomarcadores diagnósticos para o câncer de boca e alterações bucais potencialmente malignas (CHIAMULERA *et al.*, 2021).

O emprego de diferentes modalidades terapêuticas que visem prevenir a MO é importante no manejo de pacientes sob tratamento oncológico. Diante do exposto o presente estudo visa avaliar a frequência e a severidade da MO com o uso de uma solução multicomponente (SM) e da terapia de fotobiomodulação (TFBM) profilaticamente em pacientes recebendo quimioterapia de risco para MO.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Quimioterapia

A quimioterapia tem como base a interrupção do ciclo de replicação celular, com o objetivo de bloquear a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) das células cancerosas, atuando em diferentes estágios da mitose celular (ALMEIDA *et al.*, 2014). Entretanto seus efeitos não se restringem unicamente às células cancerosas, afetando também os tecidos saudáveis que possuem uma taxa elevada de renovação celular, como a mucosa oral, o trato gastrointestinal e a medula óssea. Isso acarreta comprometimento das defesas mucosas, aumentando os riscos de complicações para o paciente (KOSTLER *et al.*, 2001).

De maneira geral, esses medicamentos apresentam janelas terapêuticas estreitas, o que significa que as diferenças entre as doses que resultam em efeitos antitumorais e aquelas que causam toxicidade são bastante reduzidas. Como resultado, a quimioterapia está associada a uma variedade de efeitos colaterais, incluindo vômitos, diarreia, dermatites, supressão da medula óssea, danos ao fígado e MO (CSORDAS *et al.*, 2014). O aprimoramento da quimioterapia está ligado à ampliação da distância entre as curvas de 'dose-resposta' e 'dose-toxicidade' (LIU *et al.*, 2014).

A ação dos quimioterápicos pode ser dividida em dois tipos: os ciclo-celular específicos (CCS), que afetam células em fases específicas do ciclo celular; e aqueles que atacam células tumorais independentemente da fase do ciclo celular em que se encontram, os ciclo-celular não específicos (CCNS) (RAJSKI *et al.*, 1998). Um dos tipos de quimioterápico CCS são os agentes antimetabólitos cujo mecanismo de ação é bloquear a síntese de DNA na fase S (SPENSE *et al.*, 2001). Exemplos de drogas desse grupo são o metotrexato, citarabina e fludarabina, frequentemente associados ao desenvolvimento de MO (CSORDAS *et al.*, 2014; RAJSKI *et al.*, 1998).

Os CCNS incluem agentes alquilantes, produtos naturais e compostos derivados da platina. Agentes alquilantes têm a capacidade de criar ligações interfilamentosas no DNA, um processo altamente citotóxico que requer mecanismos complexos de reparação e pode inibir a replicação do DNA. Exemplos desses agentes incluem ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano e bussulfan, que também são

responsáveis por causarem MO (RAJSKI *et al.*, 1998, ALMEIDA *et al.*, 2005; CURRA 2016).

Os produtos naturais, outro subgrupo dos CCNS, agem de três maneiras principais: alterando a fluidez e o transporte de íons na membrana celular; gerando radicais livres de oxigênio e semiquinonas por meio de redução enzimática e; formam ligações interfilamentosas no DNA, o que bloqueia a síntese de DNA e ácido ribonucleico (RNA). Exemplos desses produtos incluem vincristina, etoposide e daunorrubicina (CURRA, 2016; ALMEIDA *et al.*, 2005).

A toxicidade dos quimioterápicos está relacionada à sua forma de ação, à dose administrada e às interações com outros medicamentos em um protocolo. Pacientes com neoplasias hematológicas têm um risco maior de desenvolver MO em comparação aos pacientes com tumores sólidos, devido às características das drogas utilizadas nesse grupo de neoplasias (SURESH *et al.*, 2010; CURRA, 2016). Os protocolos de tratamento consideram fatores como a origem e o tipo do tumor, a disseminação da doença, o volume tumoral e as características laboratoriais que afetam o prognóstico (ALMEIDA *et al.*, 2005).

De acordo com o tipo e origem do tumor, disseminação e volume tumoral, vários protocolos quimioterápicos podem ser empregados. O quadro 1 cita os principais agentes quimioterápicos com maior toxicidade oral (CURRA, 2016).

Quadro 1: Agentes quimioterápicos indicados no tratamento de neoplasias malignas e a taxa de toxicidade oral.

Neoplasia	Quimioterápico	Toxicidade oral
Leucemias	Metotrexato	Alta
	Ciclofosfamida	Alta
	Carmustina	Alta
	Etoposide	Baixa
	Citarabina	Alta
Linfomas	Ciclofosfamida	Alta
	Ifosfamida	Alta
	Citarabina	Alta
	Cisplatina	Baixa
Sarcomas	Cisplatina	Baixa
	Ciclofosfamida	Alta
	Metotrexato	Alta

Fonte: Adaptada de Curra, 2016.

2.2. Mucosite Oral

A MO é uma condição dolorosa, inflamatória e ulcerativa da mucosa oral, comumente associada às terapias contra o câncer. Os pacientes com MO deixam de comer devido a dor causada pelas lesões, levando a perda significativa de peso, hospitalizações e redução da qualidade de vida (SILVA, *et al.*, 2015).

A etiologia da MO é complexa, envolvendo mudanças desde a expressão gênica até as interações entre o tecido epitelial e sub-epitelial. As citocinas desempenham um papel importante na MO quimioinduzida, uma vez que estão envolvidas na resposta inflamatória do corpo (BOWEN *et al.*, 2007).

Segundo o modelo de Sonis (1998), a evolução da MO é dividida em cinco fases: (1) Fase de iniciação: eventos moleculares resultantes da agressão dos agentes quimioterápicos e/ou radioterapia causam danos direto ao DNA das células do epitélio oral ou acarretam intensa produção de espécies reativas ao oxigênio. (2) Fase de resposta primária a injúria: as células basais do epitélio oral estão irreversivelmente danificadas ou em apoptose, e não ocorre regeneração tecidual. (3) Fase de amplificação de sinal: ocorre intensa produção de citocinas pró-inflamatórias; (4) Fase de ulceração: ocorre a perda do epitélio de revestimento, (5) fase de reparo: ocorre intensa angiogênese e tecido de granulação, que permite migração de células epiteliais para região (SONIS, 1998).

2.3. O papel das citocinas na MO

As citocinas são moléculas de baixo peso molecular que desempenham um papel fundamental na comunicação entre as células, regulando e induzindo respostas do sistema imunológico. Elas são produzidas por diversas células e desempenham um papel crucial na modulação da resposta inflamatória, tanto estimulando quanto suprimindo, e também desempenham funções essenciais nos processos de cicatrização e na remodelação dos tecidos (JANEWAY JR *et al.*, 1997).

Durante episódios inflamatórios, as citocinas pró-inflamatórias tendem a ser encontradas em níveis elevados na corrente sanguínea, enquanto as citocinas anti-inflamatórias são geralmente encontradas em quantidades menores (MEIROVITZ *et al.*, 2010). A fisiopatologia da MO está relacionada a expressão de diversas citocinas inflamatórias como interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α),

interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) (BASSO *et al.*, 2015; FIGUEIREDO *et al.*, 2013).

Um estudo conduzido por Fall-Dickson *et al.* (2007) examinou a eficácia de métodos de biologia molecular para medir os níveis de TNF- α na saliva, sangue e mucosa oral, bem como sua relação com a intensidade da dor e a ocorrência de MO em 13 pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Os resultados revelaram uma elevada concentração de TNF- α na saliva no nono dia após o enxerto e sugeriram que a saliva pode ser um meio útil para a detecção de marcadores inflamatórios associados à MO.

Quando a quimioterapia é administrada ocorrem danos celulares na mucosa oral. Esse dano celular leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α e IL-1 β (XANTHINAKI *et al.*, 2008; D'HONDT *et al.*, 2006). Essas citocinas são mediadoras eficazes da lesão, e o aumento dos níveis dessas citocinas nos tecidos está correlacionada à toxicidade não-hematológica dos quimioterápicos (MORALES-ROJAS *et al.*, 2012).

A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória liberada por várias células, como macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, monócitos, queratinócitos, células endoteliais, epiteliais e linfócitos. Ela desempenha um papel significativo na atração de neutrófilos, e também afeta outras células, como macrófagos, basófilos e linfócitos T (SALVADOR *et al.*, 2017). No contexto da MO, a IL-8 tem uma relação importante, pois está envolvida na patogênese dessa condição (SAHIBZADA *et al.*, 2017). A presença aumentada de IL-8 na mucosa oral durante a MO está associada à inflamação, à formação de úlceras e à dor associada à condição (CITRIN *et al.*, 2012).

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória com um papel central na imunidade antimicrobiana. O TNF- α é predominantemente produzido por macrófagos como resposta inicial à sinalização dos receptores "Toll-Like" (TLR), bem como por células T ativadas, células natural killer (NK), células endoteliais e fibroblastos (SEDGER *et al.*, 2014). Geralmente, é uma das primeiras citocinas a serem produzidas durante processos inflamatórios, desencadeando a ativação de outras citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6 e o próprio TNF- α (SONIS, 2004).

A IL-1 β está associada ao recrutamento de neutrófilos e à ativação de osteoclastos, devido à sua capacidade de induzir a produção de quimiocinas e ativar os osteoclastos (PRESHAW *et al.*, 2011). A IL-1 β é uma proteína produzida por monócitos e macrófagos, desempenhando um papel fundamental como mediadora da

inflamação. Quando atua em conjunto com o TNF- α , compartilha diversas propriedades biológicas. Durante a fase de amplificação, a ativação de fatores de transcrição leva a um aumento na regulação dos genes responsáveis por modular a resposta ao dano. Isso resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF- α , pelos macrófagos, que, por sua vez, causam agressões adicionais ao tecido (MEIROVITZ *et al.*, 2010).

A interleucina 4 (IL-4), produzida por células T Helper-2, desempenha um papel significativo na regulação da proliferação celular e apoptose em diversos tipos celulares, como linfócitos, células mieloides, fibroblastos e células epiteliais (LUZINA *et al.*, 2012).

2.4. Terapia de fotobiomodulação

A TFBM é uma abordagem que utiliza a interação da luz com os tecidos biológicos para estimular processos celulares (KARU *et al.*, 2001). Isso ocorre porque a luz, quando aplicada em comprimentos de onda específicos, é absorvida por moléculas chamadas cromóforos presentes nas mitocôndrias, resultando no aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP) através da cadeia respiratória, o que permite uma maior síntese proteica e, conseqüentemente, proliferação celular (KARU *et al.*, 2001).

Os lasers de baixa potência apresentam comprimento de onda vermelho (625-740 nm) e infravermelho (750-1000 nm) (VLADIMIROV *et al.*, 2004). A escolha entre essas faixas de luz depende dos tecidos que se pretende atingir. A profundidade tecidual alcançada é proporcional aos parâmetros físicos, como a potência, o comprimento de onda e o tempo de exposição. Ao utilizar comprimento de onda maior, maior é a capacidade de penetração (CRUZ, 2014). O laser infravermelho é utilizado quando se deseja atingir estruturas mais profundas, como nervos, vasos sanguíneos e ossos (CHOW *et al.*, 2007). Por outro lado, a emissão de luz vermelha é mais comum quando o alvo são estruturas superficiais, como o epitélio e a lâmina própria do tecido conjuntivo, sendo amplamente empregada para promover a reparação tecidual (GAL *et al.*, 2008).

A quantidade de energia aplicada é expressa em Joules sobre a área expressa em cm². A absorção tecidual da luz depende da densidade tecidual, de sua

dureza, maleabilidade e pigmentação. A aplicação é pontual e perpendicular ao tecido irradiado (CARVALHO *et al.*, 2011).

Um dos efeitos importantes da TFBM é a capacidade de modular a resposta inflamatória. Ela pode reduzir a liberação de substâncias pró-inflamatórias e aumentar a produção de substâncias anti-inflamatórias, contribuindo para a redução da inflamação nos tecidos (OTON-LEITE *et al.*, 2015). Além disso, a TFBM pode melhorar a circulação sanguínea local, o que é benéfico para o transporte de oxigênio e nutrientes para as células, bem como para a remoção de produtos metabólicos e toxinas (CHOW *et al.*, 2007). Ademais, a TFBM pode aliviar a dor, induzindo a liberação de endorfinas e reduzindo a sensibilidade dos receptores de dor (KINGSLAY *et al.*, 2014).

Outro aspecto relevante é a capacidade de promover a proliferação celular e acelerar a cicatrização de tecidos. Isso é particularmente útil nos casos de MO (FLORENTINO *et al.*, 2016). Segundo o Grupo de Estudo sobre Mucosite da Associação Multinacional de Cuidados de Suporte no Câncer/Sociedade Internacional de Oncologia Oral, (MASCC/ISOO) o alívio da dor, o suporte nutricional e a prevenção de infecções secundárias desempenham um papel fundamental no tratamento do paciente com MO. Atualmente, o maior progresso na busca por uma terapia eficaz para a MO tem ocorrido no campo da TFBM (ELAD *et al.*, 2020).

Segundo Köster *et al.*, a TFBM reduz a incidência e acelera a epitelização oral de lesões de MO em pacientes submetidos à quimioterapia, sem efeitos colaterais notáveis, sendo considerada uma ferramenta importante no manejo dessas lesões (KÖSTLER *et al.*, 2001). A TFBM modula as respostas de reparação de tecidual, bem como os níveis de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (OTON-LEITE *et al.*, 2015).

2.5. Solução Multicomponente

O uso de medicação tópica é uma abordagem comum no tratamento da MO, com objetivo de aliviar a dor, reduzir a inflamação e promover a cicatrização das lesões (SENCER *et al.*, 2012). Foi proposto o uso da (SM) de uso tópico para o manejo da MO composta por difenidramina, dexametasona, nistatina, morfina, lidocaína 2%, vitaminas do complexo B e soro fisiológico como diluente (COSTA *et al.*, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2018; LIMEIRA, 2018).

A difenidramina é considerada um anti-histamínico de primeira geração. Este medicamento é conhecido por causar sedação significativa e bloquear os receptores colinérgicos (WYNGAARDEN *et al.* 1951, AKBARI *et al.*, 2020, WOLFSON *et al.*, 2022). Os autores justificaram a inclusão na solução multicomponente, administrada topicamente, pelo potencial de minimizar possíveis reações adversas causadas pelos outros componentes da solução (COSTA *et al.*, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2018; LIMEIRA, 2018).

No contexto da MO, que é um processo inflamatório, a dexametasona, um corticosteroide que atua em todas as fases do processo inflamatório, desempenha um papel importante no tratamento das úlceras na mucosa, prevenindo a progressão da resposta inflamatória e a destruição do tecido. Portanto, sua inclusão na solução multicomponente é justificada devido ao seu efeito direto no tecido afetado (RIBEIRO *et al.*, 2017).

A nistatina também é um componente da solução devido à sua eficácia no tratamento de infecções fúngicas, como a candidíase. Em caso de MO, a solução proposta com nistatina é recomendada para prevenir ou tratar o agravamento da infecção fúngica (DAUGÉLAITE *et al.*, 2019; GÓRDON-NÚÑEZ *et al.*, 2010; ROTHWELL *et al.*, 1990).

Os complexos vitamínicos desempenham um papel importante na redução da severidade dos sintomas da MO, possivelmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias (PERES *et al.*, 2013). As vitaminas do complexo B, presentes na solução multicomponente, também têm um efeito auxiliar no processo de reparação tecidual (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Em razão da repercussão dos sintomas da MO na qualidade de vida dos pacientes, o uso de analgésicos e anestésicos locais é mencionado por alguns autores (SARVIZADEH *et al.*, 2015; VAN KUILENBURG *et al.*, 2013). A lidocaína é empregada para o alívio imediato da dor causada pelas lesões da MO pois bloqueia a geração e condução dos impulsos nervosos, reduzindo a permeabilidade da membrana neuronal aos íons sódio (MADDEN *et al.*, 2017; CERCHIETTI *et al.*, 2001, ELAD *et al.*, 2011).

2.6 Análise salivar

A detecção precoce das doenças é de fundamental importância para o bom prognóstico de seu tratamento, no entanto, na maioria das vezes, o diagnóstico é feito somente após o aparecimento dos sinais e sintomas, quando as enfermidades já estão em estágios mais avançados (MENDONÇA, 2017). Por essa razão, há um esforço significativo de profissionais de saúde e pesquisadores para identificar biomarcadores moleculares que permitam a detecção precoce de doenças, antes que elas causem danos irreparáveis (LEE *et al.*, 2009).

A saliva tem emergido como um meio promissor para essa finalidade (ZHANG *et al.*, 2013; KHURSHID *et al.*, 2018). Ela é um fluido biológico produzido pelas glândulas salivares maiores (parótidas, submandibulares, sublinguais) e menores, e contém moléculas, proteínas, metabólitos e microbiota que podem ser analisados e fornecer valiosas informações sobre mecanismos fisiológicos ou patológicos (KHURSHID *et al.*, 2018; LEE *et al.*, 2009).

Considerada como um ‘espelho’ refletindo o estado fisiológico e patológico do corpo, a saliva tem uma variedade de efeitos benéficos na mucosa, incluindo lubrificação, limpeza, tamponamento, ação antimicrobiana e proteção (DERRUAU *et al.*, 2020). Distúrbios na qualidade e a quantidade da saliva observadas durante o tratamento oncológico podem causar consequências deletérias para a mucosa oral (DERRUAU *et al.*, 2020). A saliva desempenha um papel crucial na MO, não apenas para o conforto bucal, mas também para a proteção contra infecções, a digestão e a cicatrização das lesões. A redução na produção ou qualidade da saliva pode agravar os sintomas e a gravidade da MO, tornando o cuidado bucal e a manutenção da saliva o foco importante no manejo dessa condição (COSTA *et al.*, 2013).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar a frequência e a severidade da MO com o uso da SM e da TFBM em pacientes sob quimioterapia de risco para MO.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a frequência da MO e o grau de acordo com a escala da OMS.
- Avaliar as alterações do pH salivar.
- Avaliar o índice de placa dental.
- Avaliar as concentrações salivares de IL-1 β , IL-4, IL-8 e TNF- α .

4. ARTIGO

Artigo seguindo as normas da revista Supportive Care in Cancer.

4.1 Folha de rosto

USO DE UMA SOLUÇÃO MULTICOMPONENTE E DA TERAPIA DE
FOTOBIMODULAÇÃO PARA PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL
QUIMIOINDUZIDA: ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS E MARCADORES
INFLAMATÓRIOS SALIVARES.

Marcela Andrade Ivanoski 1

Juliana Glaser Boal 2

Marcelo Rodrigues Pinto 3, 4

Chambertan Souza Desidério 3

Rafael Obata Trevisan 3

Melissa Rodrigues de Araujo 1

1 Programa de Pós Graduação em Odontologia. Universidade Federal do Paraná, (Departamento de Estomatologia), Curitiba, (Paraná), Brasil.

2 Estudante de Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Paraná, (Departamento de Estomatologia), Curitiba, (Paraná), Brasil.

3 Laboratório de Imunologia, Universidade Federal do Triangulo Mineiro, (Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia), Uberaba, (Minas Gerais), Brasil.

4 Programa de Pós Graduação em Odontologia, Universidade de Uberaba, Uberaba, (Minas Gerais), Brasil.

Corresponding author

Melissa Rodrigues de Araújo, DDS, PhD

Departamento de Estomatologia, Universidade Federal do Paraná

Av. Lothário Meissner 632 Jardim Botânico. Curitiba - Paraná – Brazil. CEP: 80210-170. Telephone: +55 41 3360-4024; Fax: +55 41 33604053

E-mail: melissararaujo@ufpr.br

4.2. Resumo

Objetivo: avaliar a frequência e a severidade da mucosite oral (MO) em uso profilático de solução multicomponente (SM) e da terapia de fotobiomodulação (TFBM) em pacientes sob quimioterapia de risco para MO. Métodos: 35 pacientes em quimioterapia com risco para MO foram recrutados e divididos em 3 grupos: Grupo 1: TFBM. Grupo 2: TFBM e SM. Grupo 3: SM. Amostras de saliva foram coletadas nos dias D0, D3 e D5 após início do tratamento. Foi avaliado o índice de placa visível, o pH da saliva, ocorrência de MO e a concentração das citocinas TNF- α , IL-8, IL-1 β e IL-4 na saliva. Resultados: A frequência de MO na amostra foi de 25,7%. A placa visível estava presente em 15,26% das avaliações. Os valores médios do pH salivar se mantiveram próximos da normalidade. Os valores de TNF α , IL-4, IL-8 e IL-1 β sofreram variações nos tempos e grupos estudados. Conclusão: A TFBM, a SM e a associação destes tratamentos foram eficazes em prevenir a MO e não houve diferença na frequência da MO.

Palavras-chave: mucosite oral; saliva; citocinas; quimioterapia.

4.3. Introdução

A MO é uma condição dolorosa, inflamatória e ulcerativa da mucosa que comumente está associada a tratamentos contra o câncer, como quimioterapia, radioterapia em áreas como a cabeça e o pescoço, e transplante de células tronco-hematopoiéticas. Os pacientes que sofrem de MO enfrentam desafios na alimentação devido à dor resultante das lesões, o que leva à perda de peso substancial, hospitalizações e uma redução na qualidade de vida [1]. Além disso, as lesões de MO podem ser uma porta de entrada para infecções oportunistas e aumentar o risco de bacteremia [2].

Os radicais livres ativados pela quimioterapia desempenham um papel significativo na fisiopatologia da MO, regulando positivamente certos genes por meio da via NF- κ B. Isso leva à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como IL- 1β , IL-6 e TNF- α [3]. As alterações nos níveis de mediadores inflamatórios salivares antes e depois do tratamento oncológico sugerem que esses mediadores podem ser candidatos para prever a MO e sua gravidade em pacientes com câncer [2].

As citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel importante em várias fases da MO, não apenas contribuindo para a amplificação do dano inicial causado pela quimioterapia, mas também induzindo danos aos tecidos bucais [4]. Estudos têm apontado uma associação entre os níveis de citocinas no sangue e os efeitos colaterais não hematológicos da quimioterapia [5,6], enfatizando o potencial das citocinas como elementos de diagnóstico, prognóstico e tratamento [7,8,9].

A TFBM tem demonstrado a capacidade de reduzir a incidência e acelerar a cicatrização das lesões de MO em pacientes submetidos à quimioterapia, sem efeitos colaterais notáveis, tornando-se uma ferramenta valiosa no manejo dessas lesões [10, 11]. A TFBM influencia as respostas de reparo tecidual, bem como os níveis de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias [2,10,11]. O uso preventivo da TFBM pode ajudar a reduzir o risco de desenvolver mucosite oral em pacientes em tratamento oncológico [12,13].

A aplicação de medicação tópica é uma abordagem comum no tratamento da MO, visando aliviar a dor, reduzir a inflamação e promover a cicatrização das lesões [14,15,16]. O uso de uma solução medicamentosa de aplicação tópica para o manejo da MO, composta por difenidramina, dexametasona, nistatina, morfina, lidocaína 2%,

vitaminas do complexo B e soro fisiológico como diluente tem sido proposta como opção para tratamento e prevenção da MO [17,18,19].

A utilização de diversas abordagens terapêuticas com o objetivo de prevenir a MO é essencial no cuidado de pacientes submetidos a tratamentos oncológicos. Nesse contexto, o presente estudo tem como finalidade avaliar a incidência e a gravidade da MO ao utilizar uma solução medicamentosa tópica e a terapia de fotobiomodulação de forma profilática em pacientes com risco de desenvolver MO durante o tratamento quimioterápico.

4.4. Métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Paraná e do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (CAAE 51411621.2.0000.0102 O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo. Os critérios de inclusão foram pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de neoplasia maligna, submetidos ao tratamento quimioterápico com risco para MO durante a internação hospitalar: metotrexato, cisplatina, etoposideo, ifosfamida, fludarabina, ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina, citarabina [20,21]. Foram excluídos pacientes que apresentarem neoplasia maligna em boca e/ou infecção grave em cavidade bucal; pacientes submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço; pacientes que relataram alergia ou sensibilidade a algum dos fármacos presentes da solução multicomponente e aqueles que apresentarem qualquer situação grave que poderia impedir a participação no estudo.

A amostra foi coletada por conveniência. Os pacientes foram voluntariamente recrutados e aleatorizados em 3 grupos:

Grupo 1: TFBM – A TFBM iniciou no primeiro dia da quimioterapia e continuou por 5 dias corridos. Foi utilizado o equipamento Therapy XT (DMC®, São Carlos, Brazil) cm², O protocolo utilizado foi: 660nm (comprimento de onda vermelho) energia de 1J, 100mW, tempo 10 segundos por ponto, área do feixe de 0,0434, densidade de energia de 23,25J/cm². A aplicação foi pontual, perpendicular e em contato com o tecido). Foram irradiados 78 pontos intraorais distribuídos entre palato, língua, assoalho, lábios e mucosa jugal.

Grupo 2: TFMB e SM - Os pacientes deste grupo receberam a TFMB conforme descrito no grupo 1. Os bochechos com a SM iniciaram antes de receber a infusão do quimioterápico e continuaram por cinco dias corridos. O paciente recebeu 10 mL, três vezes ao dia para fazer bochechos por 01 minuto e sem engolir ao final. A solução foi manipulada na farmácia do próprio hospital e ofertada aos pacientes, seguindo a formulação: Nistatina 20 mL + Decadron (Dexametasona) 2 mg/mL 01 ampola de 1 mL + Morfina 10 mg/mL 1 ampola de 1 mL + Difenidramina 50 mg/mL 01 ampola de 1 mL + Lidocaína 2% 10 mL + Complexo B 1 ampola de 1 mL + Soro Fisiológico 0,9% 250 mL (COSTA *et al.*, 2013; RIBEIRO *et al.*, 2018; LIMEIRA, 2018).

Grupo 3: SM - Os pacientes deste grupo receberam somente a SM conforme descrito no grupo 2.

Todos os pacientes passaram por avaliação odontológica e foram orientados sobre a importância de manterem adequada higiene bucal durante o tratamento oncológico e realizarem pelo menos 2 escovações diárias antes de iniciar o estudo. Os participantes do estudo receberam o tratamento (SM associada ou não à TFMB) diariamente por 05 dias.

Dados clínicos e amostras de saliva foram coletados nos dias D0, D3 e D5. A higiene oral foi avaliada por meio do Índice de Placa Visível Modificado (IPVM): presença ou ausência de placa supragengival visível na face vestibular dos incisivos centrais superiores [22]. O grau de mucosite foi avaliado de acordo com a escala da OMS: grau 0 - sem mucosite presente; grau 1 - Irritação da mucosa com dor, sem ulceração evidente, dieta normal; grau 2 - feridas evidentes na mucosa oral, paciente ainda é capaz de engolir alimentos sólidos; grau 3 - sensibilidade extrema ao engolir alimentos sólidos, dieta líquida necessária; grau 4 - incapacidade de engolir, nutrição parenteral ou alimentação por sonda necessária [11].

Para avaliação das alterações salivares foram avaliados marcadores inflamatórios presentes na saliva. Amostras de saliva foram coletadas usando Salivette® (Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha), segundo as orientações do fabricante (FIGURA 1).

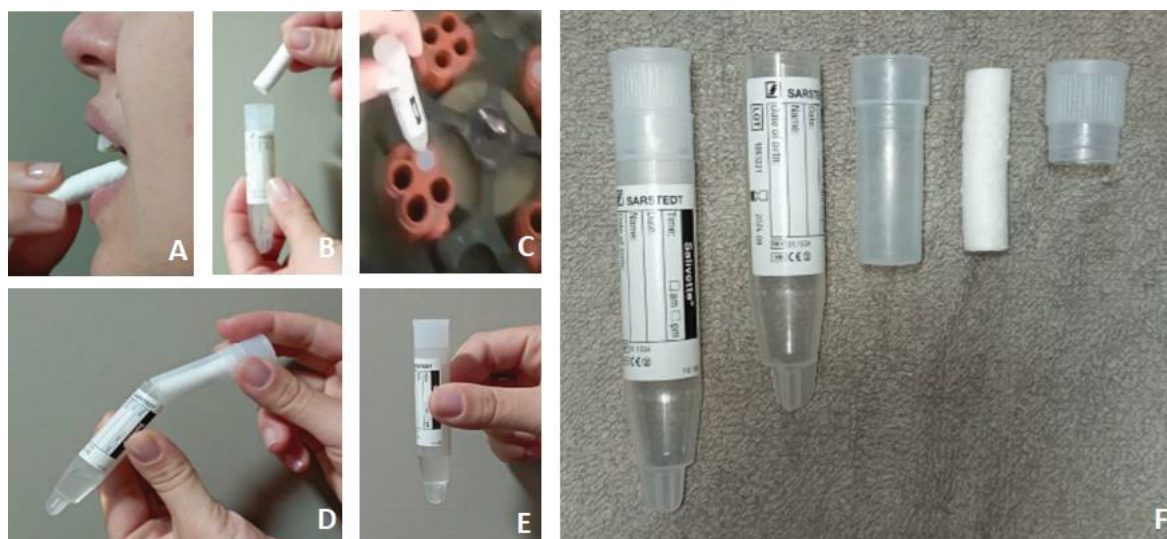


FIGURA 1: Coleta das amostras com o Salivette®. **A.** O paciente mastiga o algodão até que esteja encharcado. **B.** O algodão é acondicionado dentro do porta algodão. **C.** Centrifugação do Salivette® para extrair a saliva. **D.** Remoção e descarte do porta algodão com o algodão dentro. **E.** Amostra de saliva. **F.** Componentes do Salivette®: dispositivo completo, tubo coletor, porta algodão com furo para parte inferior, algodão e tampa. FONTE: autoria própria.

Etapa laboratorial para avaliação da saliva

As amostras de saliva foram centrifugadas durante dois minutos a 1000 rpm para extrair a saliva para o tubo exterior, conforme instruções do fabricante dos Salivettes® (FIGURA 1). Após a centrifugação o pH de cada amostra foi aferido utilizando tiras teste Combur10 (Roche Diagnostics GmbH) e um analisador de bancada semi-automático COBAS U 411 (Roche Diagnostics GmbH). Logo após, as amostras foram armazenadas em temperatura de -20° Celsius para posterior análise das citocinas.

As concentrações de citocinas TNF- α , IL- 8, IL-1 β e IL-4 foram determinados com kits BD ELISA OptEIA® específicos para cada citocina, seguindo recomendações do fabricante. Os resultados foram obtidos usando o EnSpire® Espectrofotômetro Multimode Plate Reader em um comprimento de onda de 460 a 540 nm [23].

Análise estatística

Os dados clínicos coletados foram submetidos à análise estatística com o software IBM SPSS versão 25. As variáveis categóricas sexo, tipo de câncer, cor da pele, índice de placa visível, pH salivar e frequência de MO estão apresentados de forma descritiva por meio de distribuição das frequências nos grupos visto que o teste

estatístico Qui-quadrado não foi aplicável pois havia mais de uma célula com tamanho menor que 5.

Os dados laboratoriais foram analisados utilizando os programas GraphPad Prism 9.0 e Jamovi 2.5.1 para elaboração de tabelas e avaliação de análises de variáveis qualitativas, incluído análise de contingência utilizando teste de Qui-quadrado. Como a distribuição foi não gaussiana pelo teste de Shapiro-Wilk, os valores estão representados como medianas. Foi utilizado o teste de Grubbs para remoção de Outliers e teste não paramétrico de Kruskal Wallis com post teste de Dunn para três ou mais grupos e teste Mann-Whitney para comparações entre dois grupos. Foram consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$.

4.5. Resultados

O período de coleta de dados da pesquisa foi de dezembro de 2021 a dezembro de 2022. Do total de 112 avaliações a pacientes internados em quimioterapia, 74 pacientes atendiam aos critérios de inclusão para participarem da pesquisa. Destes, 35 concluíram todas as etapas do estudo. O fluxograma a seguir mostra o processo de amostragem:

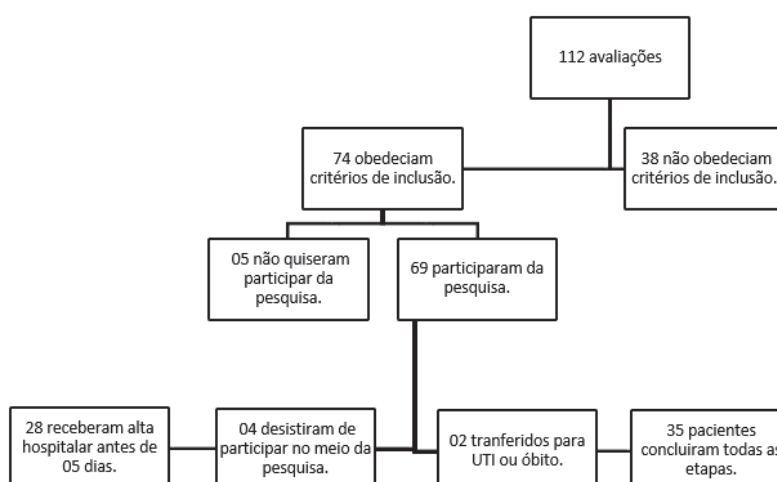


FIGURA 2: Fluxograma de participantes do estudo. Fonte: autoria própria.

Os 35 pacientes participantes foram divididos aleatoriamente em 3 grupos do estudo, resultando em 10 participantes no Grupo 1 (TFBM), 16 participantes no Grupo

2 (TFBM+ SM) e 9 participantes no Grupo 3 (SM). Os dados sociodemográficos da amostra estão representados na tabela a seguir:

TABELA 1: Dados sociodemográficos dos pacientes dos Grupos 1, 2 e 3.

	GRUPO 1 N= 10	GRUPO 2 N=16	GRUPO 3 N= 9
SEXO	FEMININO 40% (n= 4) MASCULINO 60% (n= 6)	FEMININO 38% (n=6) MASCULINO 62% (n= 10)	FEMININO 66% (n=6) MASCULINO 33% (n=3)
IDADE	05-10 ANOS 33% (n= 3) 11-20 ANOS 55% (n= 5) > 60 ANOS 22% (n=2)	05-10 ANOS 19% (n= 3) 11-20 ANOS 44% (n= 7) 41-50 ANOS 25% (n=4) > 60 ANOS 22% (n=2)	21-30 ANOS 33% (n=3) 41-50 ANOS 33% (n=3) > 60 ANOS 33% (n=3)
COR DA PELE	BRANCO 70% (n= 7) PARDO 30% (n=3)	BRANCO 67% (n= 11) PARDO 33% (n=5)	BRANCO 55% (n= 5) PARDO 22% (n=2) NEGRO 22% (n=2)
DIAGNÓSTICO	LEUCEMIA 30% (n=3) LINFOMA 20% (n=2) MM* 10% (n=1) CARCINOMA 10 % (n=1) OSTEOSS**. 20% (n=2) MED. *** 10% (n=1)	LEUCEMIA 81% (n=13) CARCINOMA 07% (n=1) MEDULOB. 1% (n=2)	LEUCEMIA 33% (n=3) LINFOMA 22% (n=2) MM* 22% (n=2) CARCINOMA 11 % (n=1) MICOSE F. * 11% (n=1)

Legenda: * Mieloma Múltiplo. **Osteossarcoma. *** Meduloblastoma

A ocorrência de MO em todos os participantes do estudo foi de 25,7%, sendo 22% de MO no grupo 1, 55% no grupo 2 e 22% no grupo 3. A distribuição dos casos de MO em relação aos grupos estudados e o grau de severidade estão descritos na tabela 2 a seguir:

TABELA 2. Frequência e grau de MO nos grupos 1, 2 e 3.

GRUPO	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Gru 3	Grau 4
Grupo 1	80%	10 %	10%	-	-
Grupo 2	68,7%	-	6,2%	25%	-
Grupo 3	77,7%	-	11,1%	11,1%	-

A presença de placa visível em cada grupo nos tempos estudados está representada na tabela 3:

TABELA 3: Frequência de placa visível nos grupos 1, 2 e 3 nos tempos D0, D3 e D5.

	GRUPO	Ausente	Presente
Placa visível em D0	Grupo 1	90%	10%
	Grupo 2	69%	31%
	Grupo 3	88%	22%
Placa visível em D3	Grupo1	100%	-
	Grupo 2	81%	19%
	Grupo 3	100%	-
Placa visível em D5	Grupo1	100%	-
	Grupo 2	63%	37%
	Grupo 3	100%	-

Os valores médios de pH em cada grupo e tempos estudados estão representados na tabela 4:

TABELA 4: Média dos valores do pH salivar nos tempos D0, D3 e D5.

GRUPO	D0	D3	D5
G1	7,71	7,50	7,07
G2	6,84	6,71	6,70
G3	6,66	6,50	6,11

A avaliação da concentração das citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-4 e IL-8 nas amostras de saliva coletadas no D0, D3 e D5 antes da infusão da quimioterapia nos grupos 1, 2 e 3, estão representadas nos gráficos a seguir (FIGURAS 3, 4 e 5).

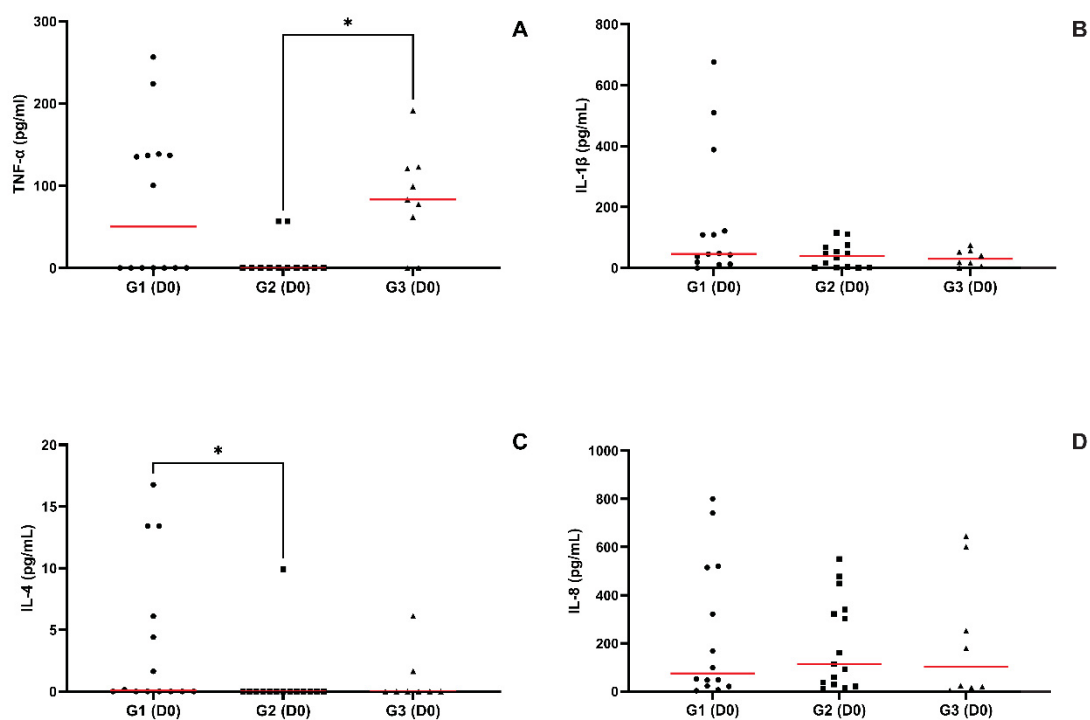


FIGURA 3: Concentração de citocinas em D0 nos grupos G1, G2 e G3. (A) TNF- α , (B) IL-1 β , (C) IL-4 e (D) IL-8 na saliva. As linhas vermelhas representam a mediana; $p < 0.05$.

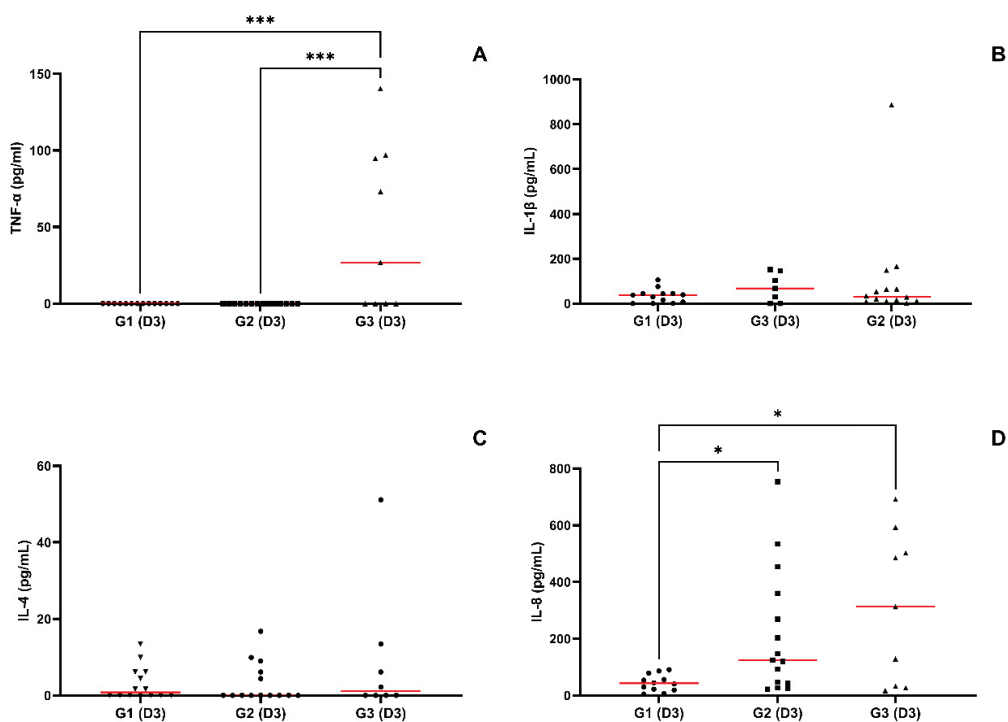


FIGURA 4: Concentração de citocinas em D3: (A) TNF- α , (B) IL-1 β , (C) IL-4 e (D) IL-8 na saliva. As linhas vermelhas representam a mediana; $p < 0.05$.

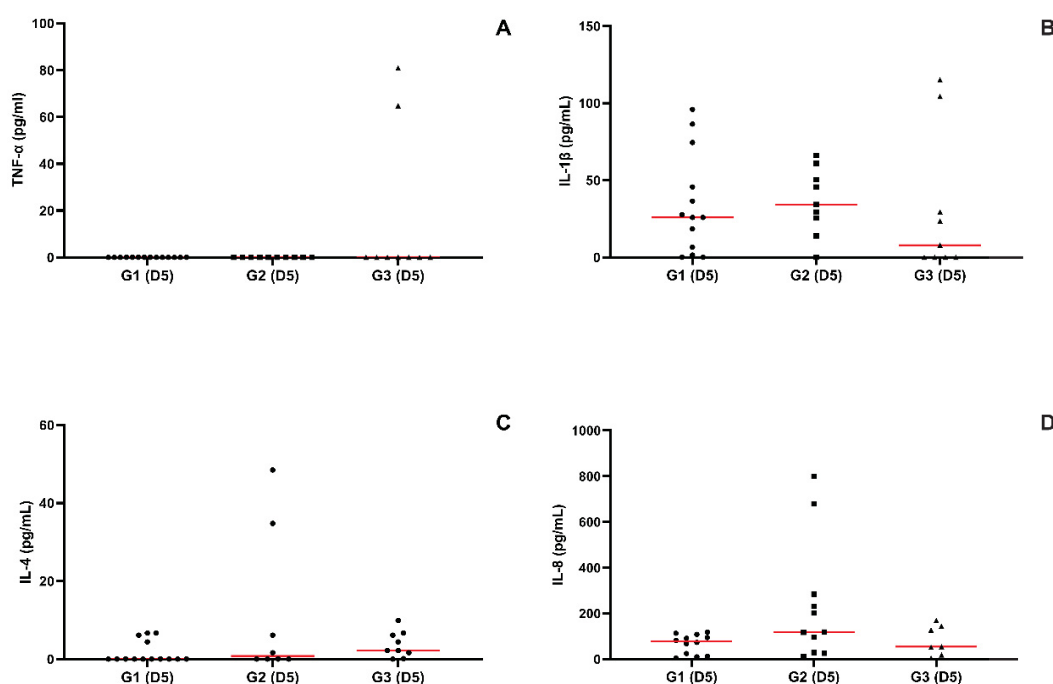


FIGURA 5: Concentração de citocinas em D5. (A) TNF- α , (B) IL-1 β , (C) IL-4 e (D) IL-8 na saliva. As linhas vermelhas representam a mediana; $p < 0.05$.

4.6. Discussão

Este estudo avaliou a frequência da MO em pacientes que receberam quimioterapia com risco para MO submetidos a três diferentes regimes de tratamento profiláticos, além de aspectos salivares em três tempos (D0, D3 e D5). A MO é uma condição dolorosa, inflamatória e ulcerativa da mucosa oral, comumente associada às terapias contra o câncer [1]. Considerando quão desconfortáveis são as lesões de MO, é altamente recomendado que a prevenção seja realizada durante o curso do tratamento oncológico, auxiliando numa melhora significativa da qualidade de vida, menos dor e mais conforto ao paciente [24].

A TFBM é uma intervenção baseada em luz segura e eficaz que demonstrou prevenir e tratar a MO em pacientes oncológicos [10,11]. A modulação celular depende de alguns fatores como: fonte de luz, protocolo utilizado, local, tempo de aplicação e tipo de células envolvidas [25]. A luz desencadeia ativação, proliferação e

diferenciação celular e resulta em um processo de regeneração acelerado, aciona vias que regulam o controle inflamatório e causam redução da dor [26,27]. Este estudo observou as frequências da MO em pacientes que receberam a SM e a TFBM, visto que há protocolos clínicos bem estabelecidos na literatura empregando esta modalidade [2,11,25].

A falta de um protocolo universal exige que equipes médicas e odontológicas compartilhem experiências para melhorar protocolos existentes ou estabelecer tratamentos para MO [17]. A solução multicomponente para a mucosite oral inclui nistatina, dexametasona, difenidramina, morfina, lidocaína e complexo de vitamina B, que permite aos pacientes alívio dos sintomas, evita a progressão da resposta inflamatória e previne infecções oportunistas [17,18,19].

Os resultados mostraram 25,7% de frequência de MO nos pacientes observados da amostra. Outros autores descrevem resultados semelhantes, com 27,2% de ocorrência de MO [1]; e diferentes: 81% dos pacientes recebendo TFBM tiveram MO grau 1 e 18% MO grau 2 [2].

Sabe-se que a saliva e o biofilme bucal são fatores de risco para inflamação e ulceração das lesões [17,28,29,30]. As diretrizes da MASCC e um relatório do National Cancer Institute recomendam cuidados bucais básicos como uma prática padrão para prevenir infecções [30,31,32]. Em nosso estudo, todos os pacientes passaram por uma consulta com um cirurgião dentista, recebendo instruções de higiene oral e cuidados com a cavidade bucal durante o tratamento quimioterápico, e em todas as avaliações a importância da higiene oral era ressaltada. A placa visível estava presente em apenas 15,26% das avaliações, o que corrobora com a incidência de lesões de MO encontrada neste estudo e está de acordo com outros trabalhos [14,19,33].

Embora muitos estudos demonstrem que o pH saliva tende a ser mais ácido em pacientes recebendo quimioterapia [28,29,34], a análise do pH da saliva dos pacientes mostrou o pH neutro entre os três grupos não apresentou diferença significativa entre as amostras. Estes achados corroboram com o estudo de Costa *et al.* 2018 que demonstrou que o pH da saliva de pacientes oncológicos pediátricos se manteve neutro [17].

Os resultados mostraram que os valores de TNF α diminuíram com o passar do tempo nos três grupos estudados. Houve diferença estatística entre os grupos 1 e 2 comparado ao 3, mas não se repetiu em D5. Esse achado está em acordo com

outras publicações que relataram menores valores de TNF α em pacientes recebendo TFBM durante quimioterapia de risco para MO [11,13,35].

A IL-4, produzida por células T Helper-2, desempenha um papel significativo na regulação da proliferação celular e apoptose em diversos tipos celulares, como linfócitos, células mieloides, fibroblastos e células epiteliais [36]. Nos três tempos avaliados, a média dos valores de IL-4 se manteve próxima de zero nos grupos 1 e 2. Já no grupo 3 houve um aumento gradativo. A IL-4 correlaciona-se negativamente com a severidade da MO [37].

A IL-8 é uma citocina pró-inflamatória liberada por várias células, como macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, monócitos, queratinócitos, células endoteliais, epiteliais e linfócitos. A IL-8 resulta no recrutamento de células inflamatórias e pode refletir na inflamação local [38]. Os valores de IL-8 sofreram poucas variações ao longo dos 3 tempos nos grupos 1 e 2. No grupo 3, houve aumento em D3, com diferença significativa entre os grupos, mas não se manteve em D5. O aumento da IL-8 é relacionado aos casos de MO severa, mas o emprego da TFBM diminuiu os valores de IL-8 salivares [2].

A IL-1 β é uma proteína produzida por monócitos e macrófagos, desempenhando um papel fundamental como mediadora da inflamação. Durante a fase 2 da MO, chamada de amplificação de sinal, a ativação de fatores de transcrição leva a um aumento na regulação dos genes responsáveis por modular a resposta ao dano. Isso resulta na produção de mais citocinas pró-inflamatórias, que causam agressões adicionais ao tecido [39].

Em todos os grupos houve aumento gradativo dos valores de IL-1 β em D3 e D5, mas não houve diferença estatística significativa entre os grupos. A TFBM diminuiu a concentração salivar de IL-1 β de pacientes em tratamento oncológico [11,35]. A IL-1 β está relacionada à gravidade da MO, até podendo ser considerada um preditor da mucosite oral [39].

Esse estudo apresentou limitações relacionadas ao tamanho amostral. Esperava-se alcançar um número de 20 participantes em cada grupo para apresentar dados estatisticamente significantes [15,16,40]. Sendo assim, mais estudos prospectivos, randomizados e controlados são encorajados para e desenvolver o emprego da SM como prevenção e tratamento de MO.

4.7. Conclusão

Diante dos resultados obtidos, conclui-se que a TFBM, o uso da solução multicomponente e a associação dessas foram eficazes em prevenir a mucosite oral quimioinduzida. A média do pH da saliva se manteve normal em todos os grupos. A placa visível estava ausente na maioria das avaliações. O TNF α diminuiu em todos os grupos. A IL-1 β aumentou em todos os grupos. A IL-4 e IL-8 aumentaram quando apenas a SM foi empregada.

4.8. Referências

1. SILVA MJS, O'DWYER G, OSORIO-DE-CASTRO CGS (2019) Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. BMC Cancer. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6190-3>
2. SALVADOR DRN, SOAVE DF, SACONO NT, DE CASTRO EF, SILVA GBL, SILVA LP, BATISTA AC (2017) Effect of photobiomodulation therapy on reducing the chemo-induced oral mucositis severity and on salivary levels of CXCL8/interleukin 8, nitrite, and myeloperoxidase in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. Lasers in medical science. <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2263-1>
3. SONIS ST (2004) The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer. <https://doi.org/10.1038/nrc1318>
4. SONIS ST (1998) Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. OralOncol. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(97\)00053-5](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(97)00053-5)
5. HOLLER E, KOLB HJ, MÖLLER A, KEMPENI J, LIESENFELD S, PECHUMER H, LEHMACHER W, RUCKDESCHEL G, GLEIXNER B, RIEDNER C (1990) Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha presence major complications of bone marrow transplantation. Blood. <https://doi.org/10.1182/blood.V75.4.1011.1011>
6. HALL PD, BENKO H, HOGAN KR (1995) The influence of serum tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 concentrations on nonhematologic toxicity and hematologic recovery in patients with acute myelogenous leukemia. Exp. Hematol. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7589279/>
7. CHIAMULERA MMA, ZANCAN CB, REMOR AP, CORDEIRO MF, GLEBERNETTO FO, BAPTISTELLA AR (2021) Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer:

a systematic review and meta-analysis. BMC cancer. <https://doi.org/10.3390/ijms22136795>

8. TEGG EM, GRIFFITHS AE, LOWENTHAL RM, TUCK DM, HARRUP R, MARSDEN KA, JUPE DM, RAGG S, MATTHEWS JP (2001) Association between high interleukin-6 levels and adverse outcome after autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703272>

9. KHURSHID Z, ZAFAR MS, KHAN RS, NAJEEB S, SLOWEY PD, REHMAN IU (2018) Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. *Adv Clin Chem*. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.05.002>

10. KÖSTLER WJ, HEJNA M, WENZEL C, ZIELINSKI CC (2001) Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. <https://doi.org/10.3322/canjclin.51.5.290>

11. OTON-LEITE AF, SILVA GB, MORAIS MO, SILVA TA, LELES CR, VALADARES MC, PINEZI JC, BATISTA AC, MENDONÇA EF (2015) Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med*. <https://doi.org/10.1002/lsm.22349>

12. ZANIN T, ZANIN F, CARVALHOSA AA, CASTRO PH, PACHECO MT, ZANIN IC, BRUGNERA JRA (2010) Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Photomedicine and laser surgery*. <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2242>

13. THIEME S, RIBEIRO JT, DOS SANTOS BG, DE ALMEIDA ZR, SEVERO MLB, MARTINS MAT, MATTÉ C, MARTINS MD (2020) Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. *Support Care Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04889-9>

14. ALBUQUERQUE ILS, CAMARGO TC (2007) Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Rev. Bras. Cancerol*. <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2007v53n2.1815>

15. MOTALLEBNEJAD M, AKRAM S, MOGHADAMNIA A, MOULANA Z, OMIDI, S (2008) The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2008.751>

16. BISWAL BM, ZAKARIA A, AHMAD NM (2003) Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Supportive care in cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0443-y>

17. COSTA RC, BEZERRA PMM, DAMASCENA LCL, RIBEIRO ILA, BONAN PRF, DE SOUSA SA, ALMEIDA LFD, VALENÇA AMG (2018) Impact of Saliva and Cariogenic Microbiota on the Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Oncopediatric Patients: A Preliminary Longitudinal Study. *Int J Dent*. <https://doi.org/10.1155/2020/1243953>
18. LIMEIRA RRT, CARVALHO LGA, BONAN P, VALENÇA AMG, RIBEIRO ILA (2018) Associação terapêutica no manejo da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos. *Revista Família Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social*. <https://doi.org/10.18554/refacs.v6i2.2823>
19. RIBEIRO ILA, CASTRO RD, COSTA RC, DAMASCENA LCL, LUCENA NNN, MARACAJA PMB, SANTOS FG, SERPA EBM, SOUSA SA, VALENÇA AMG (2021) Integrated oral care contributes positively to the course of treatment of oncopediatric patients. *European Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04024-z>
20. CURRA M, SOARES JUNIOR LAV, MARTINS MD, SANTOS PSS (2018) Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein*. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082018rw4007>
21. NISHIMURA N, NAKANO K, UEDA K, KODAIRA M, YAMADA S, MISHIMA Y (2012) Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. *Support Care Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1314-6>
22. MOHEBBI SZ, VIRTANEN JI, MURTOMAA H, VAHID-GOLPAYEGANI M, VEHKALAHTI MM (2008) Mothers as facilitators of oral hygiene in early childhood. *International Journal of pediatric Dentistry*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2007.00861.x>
23. JANARDHANAM SB, PRAKASAM S, SWAMINATHAN VT, KODUMUDI KN, ZUNT SL, SRINIVASAN M (2012) Differential expression of TLR-2 and TLR-4 in the epithelial cells in oral lichen planus. *Archives of Oral Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.10.013>
24. RIBEIRO ILA, LIMERIA RRT, CASTRO RD, BONAN PRF, VALENÇA AMG (2017) Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph14121468al>
24. MORALES-ROJAS T, VIERA N, MORÓN-MEDINA A, ALVAREZ CJ, ALVAREZ A (2012) Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Paediatr Dent*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2011.01175.x>

25. CHOW RT, DAVID MA, ARMATI PJ (2007) 830 nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830 nm laser. *J Peripher Nerv Syst.* <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2007.00114.x>.
26. KINGSLEY J, DEMCHAK T, MATHIS R (2014) Low-level laser therapy as a treatment for chronic pain. *Frontiers in Physiology.* <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00306>.
27. HEGDE AM, JOSHI S, RAI K, SHETTY S (2011), Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic children. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry.* <https://doi.org/10.17796/jcpd.35.3.u5kx28q33m760834>
28. KAPOOR G, GOSWAMI M, SHARMA S, MEHTA A, DHILLON JK (2019) Assessment of oral health status of children with Leukemia: a cross-sectional study. *Spec Care Dentist.* <https://doi.org/10.1111/scd.12419>
29. SENCER SF, ZHOU T, FREEDMAN LS, IVES JA, CHEN Z, WALL D, NIEDER ML, GRUPP SA, YU LC, SAHDEV I, JONAS WB, WALLACE JD, OBERBAUM M (2012). Traumeel S in preventing and treating mucositis in young patients undergoing SCT: a report of the Children's Oncology Group. *Bone Marrow Transplant.* <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.30>
30. ELAD S, CHENG KKF, LALLA RV, YAROM N, HONG C, LOGAN RM, BOWEN J, GIBDON R, SAUNDERS DP, ZADIK Y, ARIYAWARDANA A, CORREA ME, RANNA V, BOSSI P (2020) MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>
31. LALLA RV, BOWEN J, BARASCH A, ELTING , EPSTEIN J, KEEFE DM, MCGUIRE DB, MIGLIORATI C, NICOLATOU-GALITIS O, PETERSON DE, RABER-DURLACHER JE, SONIS ST, ELAD S (2014) MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>
32. BEZERRA PMM, SAMPAIO MEA, DOS SANTOS FG, RIBEIRO ILA, SANTIAGO BM, DE SOUSA SA, VALENÇA AMG (2021) The effectiveness of an oral health education and prevention program on the incidence and severity of oral mucositis in pediatric cancer patients: a non-randomized controlled study. *Supportive care in câncer.* <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06387-3>

33. NEMETH O, KIVOVICS M, PINKE I, MARTON K, KIVOVICS P, GARAMI M (2014) Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors. *Journal of the American College of Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.834802>
34. XANTHINAKI A, NICOLATOU-GALITIS O, ATHANASSIADOU P, GONIDI M, KOULOULIAS V, SOTIROPOULOU-LONTOU A, PISSAKAS G, KYPRIANOU K, KOUVARIS J, PATSOURIS E (2008) Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report. *Support Care Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0379-8>
35. LUZINA IG, KEEGAN AD, HELLER NM, ROOK GA, SHEA-DONOHUE T, ATAMAS SP (2012) Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of alternatives. *J Leukoc Biol*. <https://doi.org/10.1189/jlb.0412214>
36. XU J, YANG G, NA W, WANG W, LI F, MENG Y, WANG X (2023) Correlations between the severity of radiation-induced oral mucositis and salivary epidermal growth factor as well as inflammatory cytokines in patients with head and neck cancer. *Head & Neck*. <https://doi.org/10.1002/hed.27313>.
37. CITRIN DE, HITCHCOCK YJ, CHUNG EJ, FRANDBSEN J, URICK ME, SHIELD W, GAFFNEY D (2012) Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. *Radiat Oncol*. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-64>.
38. BASSO FG, PANSANI TN, SOARES DG, SCHEFFEL DL, BAGNATO VS, DE SOUZA COSTA CA, HEBLING J. Biomodulation of Inflammatory Cytokines Related to Oral Mucositis by Low-Level Laser Therapy (2015) *Photochemistry and Photobiology*. <https://doi.org/10.1111/php.12445>.
39. HOWLADER D, SINGH V, MOHAMMAD S, GUPTA S, PAL US, PAL M (2019) Effect of Topical Application of Pure Honey in Chemo-radiation-Induced Mucositis and Its Clinical Benefits in Improving Quality of Life in Patients of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. <https://doi.org/10.1007/s12663-017-1077-9>.

5. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, conclui-se que a TFBM, o uso da solução multicomponente e a associação dessas foram eficazes em prevenir a mucosite oral quimioinduzida. A média do pH da saliva se manteve normal em todos os grupos. A placa visível estava ausente na maioria das avaliações. O TNF α diminuiu em todos os grupos. A IL-1 β aumentou em todos os grupos. A IL-4 e IL-8 aumentaram quando apenas a SM foi empregada.

6. REFERÊNCIAS

AKHTER, N.; WILSON, A.; THOMAS, R.; AL-RASHED, F.; KOCHUMON, S.; AL-ROUB, A.; AREFANIAN, H.; AL-MADHOUN, A.; AL-MULLA, F.; AHMAD, R.; SINDHU, S. ROS/TNF- α Crosstalk Triggers the Expression of IL-8 and MCP-1 in Human Monocytic THP-1 Cells via the NF- κ B and ERK1/2 Mediated Signaling. **Int J Mol Sci**, v. 22, n.19, p.10519, 2021. DOI: 10.3390/ijms221910519.

AKBARI, N.; ASADIMEHR, N.; KIANI, Z. The effects of licorice containing diphenhydramine solution on recurrent aphthous stomatitis: A double-blind, randomized clinical trial. **Complement Ther Med**, v. 50, 2020. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102401

ALBUQUERQUE, I. L. S.; CAMARGO, T. C. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Rev. Bras. Cancerol*, v. 53, n. 2, p. 195-209, 2007. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1815>

BASSO, F. G.; PANSANI, T. N.; SOARES, D. G.; SCHEFFEL, D. L.; BAGNATO, V. S.; DE SOUZA COSTA, C. A.; HEBLING, J. Biomodulation of Inflammatory Cytokines Related to Oral Mucositis by Low-Level Laser Therapy. **Photochemistry and Photobiology**, v. 91, n. 4, p. 952–956, 2015. DOI: 10.1111/php.12445

BEZERRA, P. M. M.; SAMPAIO, M. E. A.; DOS SANTOS, F. G.; RIBEIRO, I. L. A.; SANTIAGO, B. M.; DE SOUSA, S. A.; VALENÇA, A. M. G. The effectiveness of an oral health education and prevention program on the incidence and severity of oral mucositis in pediatric cancer patients: a non-randomized controlled study. *Supportive care in câncer*, v. 29, n. 12, p. 7877–7885, 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06387-3>

BISWAL, B. M.; ZAKARIA, A.; AHMAD, N. M. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Supportive care in cancer*, v. 11, n. 4, p. 242–248, 2003. DOI <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0443-y>

BOWEN, J.; GIBSON, R.; CUMMINS, A.; TYSKIN, A.; KEEFE D. Irinotecan changes gene expression in the small intestine of the rat with breast cancer. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 59, p. 337–348, 2007. DOI: 10.1007/s00280-006-0275-9

CASTELL, A. P.; DENCÁS, M. A. B.; CREUS VILES, M.; PINO GAYA, B DEL.; BLASCO, G. C.; GENER, G. V.; TORNER, M. Q. G.; PEREA, N. M.; JACOMET, M. A. P.; MOMBLONA, S. J. M.; ALTISEN, T. M.; FERNÁNDEZ, V. R. L. Prevencio´ n y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematolo´ gico. **Farm Hosp (Madr)** v. 25, n. 3, p. 139–149, 2001. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-8356>

CERCHIETTI, L. C.; NAVIGANTE, A. H.; BONOMI, M. R.; ZADERAJKO, M. A.; MENÉNDEZ, P. R.; POGANY, C. E.; ROTH, B. M. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. **Cancer**, v. 95, n. 10, p.2230-2236, 2001. DOI: 10.1002/cncr.10938

CHIAMULERA, M. M. A., ZANCAN, C. B., REMOR, A. P., CORDEIRO, M. F., GLEBER-NETTO, F. O., & BAPTISTELLA, A. R. Salivary cytokines as biomarkers of oral cancer: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 21, n. 1, p. 205, 2021. DOI: 10.1186/s12885-021-07932-3

CITRIN, D. E.; HITCHCOCK, Y. J.; CHUNG, E. J.; FRANDSEN, J.; URICK, M. E.; SHIELD, W.; GAFFNEY, D. Determination of cytokine protein levels in oral secretions in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancies. **Radiat Oncol**, v. 26, n. 7, p. 64, 2012. DOI: 10.1186/1748-717X-7-64

COSTA, R. C.; BEZERRA, P. M. M.; DAMASCENA, L. C. L.; RIBEIRO, I. L. A.; BONAN, P. R. F.; DE SOUSA, S. A.; ALMEIDA, L. F. D.; VALENÇA, A. M. G.; Impact of Saliva and Cariogenic Microbiota on the Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Oncopediatric Patients: A Preliminary Longitudinal Study. **Int J Dent**, v. 1, p. 1-8, 2018. DOI: 10.1155/2020/1243953

COSTA, R. C.; LIMEIRA, R. R. T.; CARVALHO, L. G. A.; BONAN, P. R. F.; VALENÇA, A. M. G.; RIBEIRO, I. L. A. ANGHINONI M. Efeito da quimioterapia pré-operatória com 5-fluorouracil endovenoso na regeneração hepática induzida por hepatectomia extensa em ratos. **Curitiba**; 2013. Disponível em <http://hdl.handle.net/1884/34839>.

CRUZ, E. P. **Estudo clínico, bioquímico e histológico da terapia fotodinâmica na mucosite oral induzida por 5-fluoracil em hamsters**. Dissertação (Mestrado em Odontologia) Programa de Pós-Graduação em Odontologia. São Paulo, São Paulo, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06387-3>

CURRA, M. **Análise de fatores de risco associados à mucosite bucal em pacientes submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas e em pacientes Oncológicos pediátricos**. Tese (Doutorado em Odontologia) – Programa de Pós Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. Disponível em <http://hdl.handle.net/10183/147103>

CURRA, M.; SOARES JUNIOR L. A. V.; MARTINS, M. D.; SANTOS, P. S. S.; Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. **Einstein**, v. 16, n. 1, 2018. DOI: 10.1590/s1679-45082018rw4007

DAUGÉLAITÉ, G.; UŽKURAITYTĖ, K.; JAGELAVIČIENĖ, E.; FILIPAUSKAS, A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. **Medicina**, v. 55, n. 2, p. 25, 2019. DOI: 10.3390/medicina55020025

DERRUAU, S.; ROBINET, J.; UNTEREINER, V.; PIOT, O.; SOCKALINGUM, G. D.; LORIMIER, S. Vibrational Spectroscopy Saliva Profiling as Biometric Tool for Disease Diagnostics: A Systematic Literature. **Molecules**, v. 25, n. 18, 4142, 2020. DOI: 10.3390/molecules25184142

DINARELLO, C. A. Historical insights into cytokines. **European Journal of Immunology**, v. 37, n. 1, p. 34–45, 2007. DOI: 10.1002/eji.200737772 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016

ELAD, S.; CHENG, K. K. F.; LALLA, R. V.; YAROM, N.; HONG, C.; LOGAN, R. M.; BOWEN, J.; GIBSON, R.; SAUNDERS, D. P.; ZADIK, Y.; ARIYAWARDANA, A.; CORREA, M. E.; RANNA, V.; BOSSI, P. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 19, p. 4423-4431, 2020. DOI: 10.1002/cncr.33100

ELAD, S.; COHEN, G.; ZYLBER-KATZ, E.; FINDLER, M.; GALILI, D.; GARFUNKEL, A. A Systemic absorption of lidocaine after topical application for the treatment of oral mucositis in bone marrow transplantation patients. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 28, p. 170-172, 2011. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1999.tb02018.x

FIGUEIREDO, A. L. P.; LINS, L.; CATTONY, A. C.; FALÇÃO, A. F. P. Laserterapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 467-474, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.08.003>

FLORENTINO, A. C. A.; MACEDO, D. R.; DAVID, E. F.; CARVALHO, K.; GUEDES, C. C. F. V. Tratamento da mucosite oral com laser de baixa potência: revisão sistemática de literatura. **Rev. ciênc. Méd.**, v. 24, n. 2, p. 85-92, 2006. DOI: <https://doi.org/10.24220/2318-0897v24n2a2959>

GÓRDON-NÚÑEZ, M. A.; FRANCISCO, L.; SILVA JÚNIOR, H. C.; GALVÃO, L. B.; SOUZA, L. P. P. Neutropenia e mucosite oral: fatores de risco para candidíase em crianças com câncer. **Revista Odontológica do Brasil Central**, v. 19, n. 48, 2010. DOI: <https://doi.org/10.36065/robrac.v19i48.416>

GOURSAND, D.; BORGES, C. M.; ALVES, K. M.; NASCIMENTO, A. M.; WINTER, R. R.; MARTINS, L. H. P. M. Seqüelas bucais em crianças submetidas à terapia antineoplásica: causas e definição do papel do cirurgião dentista. **Arq Odontol**, v. 42, n. 3, p. 161-256, 2006. Disponível em: <https://periodicos.ufmg.br/index.php/arquiosemodontologia/article/view/3402>. Acesso em: 13 set. 2023.

HALL, P. D.; BENKO, H.; HOGAN, K. R. The influence os serum tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 concentrations on nonhematologic toxicity and hematologic recovery in patients with acute myelogenous leukemia. **Exp. Hematol**, v. 23, n. 12, p. 1256-60, 1995. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7589279/>

HEGDE, A. M.; JOSHI, S.; RAI, K.; SHETTY, S. Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 35, n. 3, p. 319-323, 2011. DOI: 10.17796/jcpd.35.3.u5kx28q33m760834

HOLLER, E.; KOLB, H. J.; MÖLLER, A.; KEMPENI, J.; LIESENFELD, S.; PECHUMER, H.; LEHMACHER, W.; RUCKDESCHEL, G.; GLEIXNER, B.; RIEDNER, C. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha presence major complications of bone marrow transplantation. *Blood*, v. 75, n.4, p. 1011-6, 1990. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2405918/>.

HOWLADER, D.; SINGH, V.; MOHAMMAD, S.; GUPTA, S.; PAL, U. S.; PAL, M. Effect of Topical Application of Pure Honey in Chemo-radiation-Induced Mucositis and Its Clinical Benefits in Improving Quality of Life in Patients of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, v. 18, n. 1, p. 73–79, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12663-017-1077-9>.

JANEWAY JR, C. A.; TRAVERS, P. *Imunobiologia: O Sistema Imunológico na Saúde e na Doença*. 20 ed., Artes Médicas, Porto Alegre, 1997.

KAMODYOVÁ, N.; CELEC, P. Salivary markers of oxidative stress and Salivette collection systems. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 49, n. 11, p. 1887-1890, 2011. <https://doi.org/10.1515/cclm.2011.677>.

KAPOOR, G.; GOSWAMI, M.; SHARMA, S.; MEHTA, A.; DHILLON, J. K. Assessment of oral health status of children with Leukemia: a cross-sectional study. **Spec Care Dentist**. V. 39, n. 6, p. 564–71, 2019. DOI: 10.1111/scd.12419

KHURSHID, Z.; ZAFAR, M. S.; KHAN, R. S.; NAJEEB, S.; SLOWEY, P. D.; REHMAN, I. U. Role of Salivary Biomarkers in Oral Cancer Detection. **Adv Clin Chem**, v. 86, n. 23, p. 70, 2018. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.05.002

KINGSLEY, J.; DEMCHAK, T.; MATHIS, R. Low-level laser therapy as a treatment for chronic pain. *Frontiers in Physiology*, v. 5, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00306>.

KÖSTLER, W. J.; HEJNA, M.; WENZEL, C.; ZIELINSKI, C. C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. **CA Cancer J Clin**, v. 51, n. 5, p. 290-315, 2001. DOI: 10.3322/canjclin.51.5.290

LALLA, R. V., BOWEN, J., BARASCH, A., ELTING, L., EPSTEIN, J., KEEFE, D. M., MCGUIRE, D. B., MIGLIORATI, C., NICOLATOU-GALITIS, O., PETERSON, D. E., RABER-DURLACHER, J. E., SONIS, S. T., ELAD, S., & Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453–1461. <https://doi.org/10.1002/cncr.28592>

LEE, Y. H; WONG, D. T. Saliva: an emerging biofluid for early detection of diseases. **Am J Dent**, v. 22, n. 4, p. 241–8, Aug. 2009. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19824562/>

LIMEIRA, R. R. T.; CARVALHO, L. G. A.; BONAN, P.; VALENÇA, A. M. G.; RIBEIRO, I. L. A. Associação terapêutica no manejo da mucosite oral quimioinduzida em pacientes pediátricos. **Revista Família Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social**, v.6, n. 2, p. 256, 2018. DOI: <https://doi.org/10.18554/refacs.v6i2.2823>

LUZINA, I. G.; KEEGAN, A. D.; HELLER, N. M.; ROOK, G. A. W.; SHEA-DONOHUE, T.; ATAMAS, S. P. Regulation of inflammation by interleukin-4: a review of alternatives”. **J Leukoc Biol.**, v. 92, n. 4, p. 753–64, 2012. DOI: 10.1189/jlb.0412214

MADDEN, K. L.; BROWN, S. D.; LUU, Y.; OGLE, A.; HUFFMAN, J.; LEWIS, P. O.; Beyond-use dating of lidocaine alone and in two "magic mouthwash" preparations. **Am J Health System Pharm**, v. 74, n. 9, p. 202-210, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp160214>

MEIROVITZ, A.; KUTEN, M.; BILLAN, S.; ABDAH-BORTNYAK, R.; SHARON, A.; PERETZ, T.; SELA, M.; SCHAFFER, M.; BARAK, V. Cytokines levels, severity of acute mucositis and need of PEG tube installation during chemo-radiation for head and neck cancer – a prospective pilot study. **Radiation Oncology**, v. 5, n. 16, 2010. DOI:10.1186/1748-717X-5-16.

MENDONCA, S. M. S. Análise de citocinas na saliva de indivíduos com lupus eritematoso sistêmico e periodontite crônica. Tese (Doutorado em Odontologia)-Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2017. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/44749/1/SANTUZA%20MENDONCA%20A7A%20TESE%20REPOSITO%20%81RIO%2010-21.pdf>

MIRANDA-SILVA, W.; GOMES-SILVA, W.; ZADIK, Y.; YAROM, N.; AL-AZRI A. R.; HONG, C. H. L.; ARIYAWARDANA, A.; SAUNDERS, D. P.; CORREA, M.E.; ARANY, P. R.; BOWEN, J.; CHENG, K. K.F.; TISSING, W. J. E.; BOSSI, P.; ELAD, S. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. **Support Care Cancer**, v. 29, n. 7, p. 3539-3562, 2021. DOI: [10.1007/s00520-020-05803-4](https://doi.org/10.1007/s00520-020-05803-4)

MOHEBBI, S. Z.; VIRTANEN, J. I.; MURTOMAA, H.; VAHID-GOLPAYEGANI, M.; VEHKALAHTI, M. M.; Mothers as facilitators of oral hygiene in early childhood. **International Journal of pediatric Dentistry**, v. 18, n. 1, p. 48-55, 2008. DOI: 10.1111/j.1365-263X.2007.00861.x

MORALES-ROJAS, T.; VIERA, N.; MORÓN-MEDINA, A.; ALVAREZ, C.J.; ALVAREZ, A. Proinflammatory cytokines during the initial phase of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukaemia. **Int J Paediatr Dent**, v. 22, n. 3, p. 191-196, 2012. DOI: 10.1111/j.1365-263X.2011.01175.x

MOTALLEBNEJAD, M.; AKRAM, S.; MOGHADAMNIA, A.; MOULANA, Z.; OMIDI, S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. **J Contemp Dent Pract**, v. 9, n. 3, p. 40–47, 2008. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18335118/

NEMETH, O.; KIVOVICS, M.; PINKE, I.; MARTON, K.; KIVOVICS, P.; GARAMI, M. Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 33, n. 3, p. 186–191, 2014. DOI: 10.1080/07315724.2013.834802

NISHIMURA, N.; NAKANO, K.; UEDA, K.; KODAIRA, M.; YAMADA, S.; MISHIMA, Y. Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by

conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas. **Support Care Cancer**, v. 20, n. 9, p. 2053-2059, 2012. DOI: 10.1007/s00520-011-1314-6

OTON-LEITE, A. F.; SILVA, G. B.; MORAIS, M. O.; SILVA, T. A.; LELES, C. R.; VALADARES, M. C.; PINEZI, J. C.; BATISTA, A.C.; MENDONÇA, E.F.; Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. **Lasers Surg Med**, v. 47, n. 4, p. 296-305, 2015. DOI: 10.1002/lsm.22349

PERES, P.; QUEIROZ, A.; MOREIRA, M.; FAQUIM, J.; FERRARI, M. Pediatric dentistry applied to childhood cancer-clinical manifestations and protocol service. **J Manage Prim Health Care**, v. 4, n. 3, p. 191-199, 2013. DOI: 10.14295/jmphc.v4i3.188.

PIMENTA AMARAL, T. M.; CAMPOS, C. C.; MOREIRA DOS SANTOS, T. P.; LELES, C. R.; TEIXEIRA, A. L.; TEIXEIRA, M. M.; BITTENCOURT, H.; SILVA, T. A. Effect of salivary stimulation therapies on salivary flow and chemotherapy-induced mucositis: a preliminary study. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 113, n. 5, p. 628–637, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.10.012>

PRESHAW, P. M.; TAYLOR, J. J. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? **J Clin Periodontol**, v. 38, SUPPL. 11, p. 60–84, 2011 DOI: 10.1111/j.1600-051X.2010.01671.x

REOLON, L. Z.; RIGO, L.; CONTO, F.; CÉ, L. C. Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 46, n. 1, p. 19-27, 2017. DOI: 10.1590/1807-2577.09116

RIBEIRO, I. L. A. Dentistry in Pediatric Oncology 2. ed. Bilingue (Port/Ing). - João Pessoa: **Ideia**. 2018; 223.

RIBEIRO, S. B.; DE ARAÚJO, A. A.; ARAÚJO JÚNIOR, R. F.; BRITO, G. A. C.; LEITÃO, R. C.; BARBOSA, M. M.; GARCIA, V. B.; MEDEIROS, A. C.; MEDEIROS, C. A. C. X. Protective effect of dexamethasone on 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. **PloS one**, v. 12, n. 10, 2017. Disponível em <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/123456789/27208>.

RIBEIRO, I. L. A.; CASTRO, R.D.; COSTA, R.C.; DAMASCENA, L.C.L.; LUCENA, N.N.N.; MARACAÇA, P.M.B.; SANTOS, F.G.; SERPA, E.B.M.; SOUSA, S.A.; VALENÇA, A.M.G. Integrated oral care contributes positively to the course of treatment of oncopediatric patients. *European Journal of Pediatrics*, v180, p. 2757-2764, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04024-z>

ROTHWELL, B. R.; SPEKTOR, W. S. Palliation of radiation-related mucositis. **Spec Care Dentist**, v. 10, n. 1, pag 21-25, 1990. DOI: 10.1111/j.1754-4505.1990.tb01082.x

SAHIBZADA, H. A.; KHURSHID, Z.; KHAN, R. S.; NASEEM, M.; SIDDIQUE, K. M.; MALI, M.; ZAFAR, M. S. Salivary IL-8, IL-6 and TNF- α as Potential Diagnostic

Biomarkers for Oral Cancer. **Diagnostics**, v. 9, n. 7, p. 21, 2017. DOI: 10.3390/diagnostics7020021

SALVADOR, D. R. N.; SOAVE, D. F.; SACONO, N. T.; DE CASTRO, E. F.; SILVA, G. B. L.; E SILVA, L. P.; SILVA, T. A.; VALADARES, M. C.; MENDONÇA, E. F.; BATISTA, A. C. Effect of photobiomodulation therapy on reducing the chemo-induced oral mucositis severity and on salivary levels of CXCL8/interleukin 8, nitrite, and myeloperoxidase in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. **Lasers in medical science**, v. 32, n. 8, p. 1801–1810, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2263-1>

SARVIZADEH, M.; HEMATI, S.; MEIDANI, M.; ASHOURI, M.; ROAYAEI, M.; SHAHSANAI, A. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. **Adv Biomed Res**, v. 4, n. 44, 2015. DOI: [10.4103/2277-9175.151254](https://doi.org/10.4103/2277-9175.151254)

SEDDER, L. M.; MCDERMOTT, M. F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants - past, present and future. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 25, n. 4, p. 453–72, 2014. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.016

SENCER, S. F.; ZHOU, T.; FREEDMAN, L. S.; IVES, J. A.; CHEN, Z.; WALL, D.; NIEDER, M. L.; GRUPP, S. A.; YU, L. C.; SAHDEV, I.; JONAS, W. B.; WALLACE, J. D.; OBERBAUM, M. Traumeel S in preventing and treating mucositis in young patients undergoing SCT: a report of the Children's Oncology Group. **Bone Marrow Transplant**, v. 47, n. 11, p. 1409-14, 2012. DOI: 10.1038/bmt.2012.30

SEVERINO, V. O. **COMPARAÇÃO DOS NÍVEIS DE CITOCINAS NO FLUIDO CREVICULAR PERIIMPLANTAR E NA SALIVA DA GLÂNDULA PARÓTIDA DE PACIENTES CONTROLE, COM MUCOSITE OU COM PERI-IMPLANTITE**. Tese (doutorado em Patologia Humana) Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, 2015.

SILVA M. J. S.; O'DWYER, G.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G, S. Cancer care in Brazil: structure and geographical distribution. **BMC Cancer**, v. 19, p. 987, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6190-3>

SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **OralOncol**, v. 34, p. 39-43, 1998. DOI: 10.1016/s1368-8375(97)00053-5

SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Nat Rev Cancer**, v. 4, n. 4, p. 277-284, 2004. DOI: 10.1038/nrc1318

SUNG L, ROBINSON P, TREISTER N, BAGGOTT T, GIBSON P, TISSING W, WIERNIKOWSKI J, BRINKLOW J, DUPUIS LL. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. **BMJ Support Palliat Care**, v. 7, n. 1, p. 7-16, 2017. DOI: 10.1136/bmjspcare-2014-000804

TEGG, E. M.; GRIFFITHS, A. E.; LOWENTHAL, R. M.; TUCK, D.M.; HARRUP, R.; MARSDEN, K. A.; JUPE, D. M.; RAGG, S.; MATTHEWS, J. P. Association between high interleukin-6 levels and adverse outcome after autologous haemopoietic stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant**, v 28, n. 10, p. 929-33, 2001. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703272

THIEME, S.; RIBEIRO, J. T.; DOS SANTOS, B. G.; DE ALMEIDA, Z. R.; SEVERO, M. L. B.; MARTINS, M. A. T.; MATTÉ, C.; MARTINS, M. D. Comparison of photobiomodulation using either an intraoral or an extraoral laser on oral mucositis induced by chemotherapy in rats. **Support Care Cancer**, v. 28, n. 2, p. 867-876, 2020. DOI: 10.1007/s00520-019-04889-9

VAN KUILENBURG, A. B.; MARING, J.G.; Evaluation of 5-fluorouracil pharmacokinetic models and therapeutic drug monitoring in cancer patients. **Pharmacogenomics**, v. 14, n. 7, p. 199-811, 2013. DOI: 10.2217/pgs.13.54

WALKER, R.; ROBINSON, J.; ROBERTS, S.; FORD, P.; RIAD-FAHMY, D. Experience with the Sarstedt Salivette® in Salivary Steroid Determinations. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 27, p. 503-505, 1990. DOI: <https://doi.org/10.1177/000456329002700517>.

WOLFSON, A. R.; WONG, D; ABRAMS, E. M; WASERMAN, S.; SUSSMAN, G. L. Diphenhydramine: Time to Move on?. **The journal of allergy and clinical immunology in practice**, v.10, n. 12, p. 3124–3130, 2022. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.07.018

WYNGARDEN, J.B.; SEEVERS, M. H. The toxic effects of antihistaminic drugs. **JAMA**, v. 145, p. 277-82, 1951. DOI: 10.1001/jama.1951.02920230001001

XU, J.; YANG, G.; NA, W.; WANG, W.; LI, F.; MENG, Y.; WANG, X. Correlations between the severity of radiation-induced oral mucositis and salivary epidermal growth factor as well as inflammatory cytokines in patients with head and neck cancer. **Head & Neck**, v. 45, n. 5, p. 1122-1129, 2023. DOI: 10.1002/hed.27313.

XANTHINAKI. A.; NICOLATOU-GALITIS, O.; ATHANASSIADOU, P.; GONIDI, M.; KOULOULIAS, V.; SOTIROPOULOU-LONTOU, A.; PISSAKAS, G.; KYPRIANOU, K.; KOUVARIS, J.; PATSOURIS, E. Apoptotic and inflammation markers in oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: preliminary report. **Support Care Cancer**, v. 16, n. 9, p. 1025-1033, 2008. DOI: 10.1007/s00520-007-0379-8

ZANIN, T.; ZANIN, F.; CARVALHOSA, A. A.; CASTRO, P. H.; PACHECO, M. T.; ZANIN, I. C.; BRUGNERA JR, A. Use of 660-nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Photomedicine and laser surgery**, v. 28, n. 2, p. 233–237, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1089/pho.2008.2242>

ZHANG, A.; SUN, H.; WANG, P.; WANG, X. Salivary proteomics in biomedical research, **Clin. Chim. Acta** 415, p. 261-265, 2013. DOI: 10.1016/j.cca.2012.11.001

7. APÊNDICE

7.1. Material e métodos

Trata-se de um estudo clínico prospectivo realizado no Hospital Universitário Evangélico Mackenzie (HUEM), localizado em Curitiba, Paraná, Brasil. O estudo obedeceu a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que normatiza a pesquisa envolvendo seres humanos, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Paraná e do HUEM, CAAE 51411621.2.0000.0102.

Os critérios de inclusão para o estudo foram pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico de neoplasia maligna, submetidos ao tratamento quimioterápico com risco para MO durante a internação hospitalar: metotrexato, cisplatina, etoposídeo, ifosfamida, fludarabina, ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina, citarabina (CURRA *et al.* 2018; NISHIMURA *et al.* 2012).

Foram excluídos pacientes que apresentarem neoplasia maligna em boca e/ou infecção grave em cavidade bucal; pacientes submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço; pacientes que relataram alergia ou sensibilidade a algum dos fármacos presentes da solução multicomponente e aqueles que apresentarem qualquer situação grave que poderia impedir a participação no estudo.

A amostra foi coletada por conveniência. Durante o período de coletas, de dezembro de 2021 até dezembro de 2022, os pacientes foram voluntariamente recrutados e aleatorizados em 3 grupos.

Ao internar um paciente para receber tratamento quimioterápico, a equipe médica assistente (Oncologia Clínica, Oncologia pediátrica e Hematologia) solicitava a avaliação e acompanhamento odontológico. Durante essa avaliação os pacientes foram orientados sobre a importância de manterem adequada higiene bucal durante todo o tratamento oncológico e de realizarem pelo menos 2 escovações diárias com escova dental macia e dentífrico fluoretado e uso do fio dental caso as condições sistêmicas permitissem (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007). Após esta consulta inicial realizada pela cirurgiã dentista, os pacientes foram convidados pela pesquisadora para participar do estudo. Os pacientes que não aceitaram participar da pesquisa também foram acompanhados pelo Cirurgião-Dentista durante tratamento, de acordo com as necessidades de cada caso.

Os pacientes que aceitaram participar da pesquisa, após a assinatura dos termos de consentimento foram distribuídos por sorteio em três grupos: grupo 1 pacientes que receberam TFBM profilática para MO, grupo 2 pacientes que receberam TFBM e SM para prevenção de MO e grupo 3 pacientes que receberam somente a SM para prevenção de MO.

Grupo 1: TFBM

Foi utilizado o equipamento Therapy XT (DMC®, São Carlos, Brazil) cm2, O protocolo utilizado foi: 660nm (comprimento de onda vermelho) energia de 1J, 100mW, tempo 10 segundos por ponto, área do feixe de 0,0434, densidade de energia de 23,25J/cm². A aplicação foi pontual, perpendicular e em contato com o tecido). Foram irradiados 78 pontos intraorais distribuídos entre palato, língua, assoalho, lábios e mucosa jugal (FIGURA 6).

Antes de cada sessão foi realizada a desinfecção do equipamento com álcool 70% sob fricção, seguindo as normas de biossegurança do hospital e as recomendações do fabricante. Após a desinfecção, a ponta do equipamento foi envolta por um filme de PVC com apenas uma camada bem esticada, evitando assim perdas de energias pela refração ou absorção da luz. Durante todo o procedimento o operador e o paciente usaram óculos de proteção devidamente higienizados.



FIGURA 6: Pontos de aplicação da fotobiomodulação.

Grupo 2: TFMB e SM

Os pacientes deste grupo receberam a TFMB conforme descrito no grupo 1.

Os bochechos com a SM iniciaram antes de receber a primeira quimioterapia e continuaram por cinco dias corridos. O paciente recebeu 10 mL, três vezes ao dia para fazer bochechos por 01 minuto e sem engolir ao final. A solução foi manipulada na farmácia do próprio hospital e ofertada aos pacientes, seguindo a formulação: Nistatina 20 mL + Decadron (Dexametasona) 2 mg/mL 01 ampola de 1 mL + Morfina 10 mg/mL 1 ampola de 1 mL + Difenidramina 50 mg/mL 01 ampola de 1 mL + Lidocaína 2% 10 mL + Complexo B 1 ampola de 1 mL + Soro Fisiológico 0,9% 250 mL (COSTA *et al.*, 2013; RIBEIRO *et al.*, 2018; LIMEIRA, 2018).

Grupo 3: SM

Os pacientes deste grupo receberam somente a SM conforme descrito no grupo 2.

Coleta de Dados:

Os participantes do estudo receberam o tratamento (SM associada ou não à TFMB) diariamente por 05 dias. Dados clínicos e amostras de saliva foram coletados nos dias D0 (antes da infusão da quimioterapia), D3 (terceiro dia após o início da quimioterapia) e D5 (quinto dia após o início da quimioterapia).

A higiene oral foi avaliada por meio do Índice de Placa Visível Modificado (IPVM): presença ou ausência de placa supragengival visível na face vestibular dos incisivos centrais superiores (MOHEBBI *et al.*, 2008). Para o exame, foi utilizada a iluminação do ambiente e/ou uma lanterna, espelho clínico e espátula de madeira.

O grau de mucosite foi avaliado de acordo com a escala da OMS adaptada por Reolon *et al.* (2017): grau 0 - sem mucosite presente; grau 1 - Irritação da mucosa com dor, sem ulceração evidente, dieta normal; grau 2 - feridas evidentes na mucosa oral, paciente ainda é capaz de engolir alimentos sólidos; grau 3 - sensibilidade extrema ao engolir alimentos sólidos, dieta líquida necessária; grau 4 - incapacidade de engolir, nutrição parenteral ou alimentação por sonda necessária.

Para avaliação das alterações salivares após a infusão da quimioterapia, foram avaliados marcadores inflamatórios presentes na saliva. O paciente foi orientado a não comer ou beber uma hora antes da coleta (KAMADYOVÁ *et al.*, 2011; KHURSHID *et al.*, 2018). Amostras de saliva foram coletadas usando Salivette® (Sarstedt, Nümbrecht, Alemanha), que consiste em um tubo de plástico com um algodão dentro. O paciente foi instruído a mastigar o algodão por cerca de 2 minutos ou até que ficasse totalmente encharcado com saliva, em seguida colocar no respectivo tubo e fechar. O paciente foi orientado a não comer ou beber uma hora antes da coleta (KAMADYOVÁ *et al.*, 2011; KHURSHID *et al.*, 2018).

Etapa laboratorial para avaliação da saliva

As amostras de saliva foram centrifugadas durante dois minutos a 1000 rpm para extrair a saliva para o tubo exterior, conforme instruções do fabricante dos Salivettes® (FIGURA 1).

Após a centrifugação o pH de cada amostra foi aferido utilizando tiras teste Combur10 (Roche Diagnostics GmbH) e um analisador de bancada semi-automático COBAS U 411 (Roche Diagnostics GmbH) (FIGURA 7) Logo após, as amostras foram armazenadas em temperatura de -20° Celsius para posterior análise das citocinas.

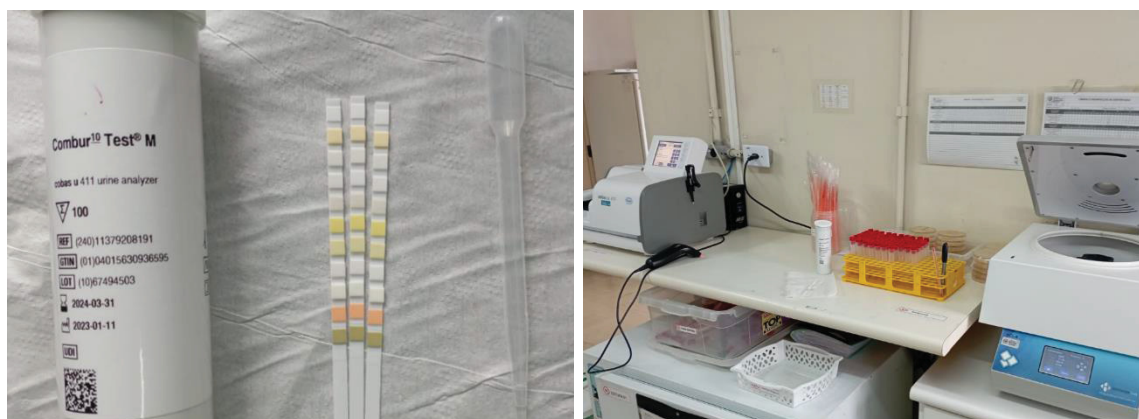


FIGURA 7: Material e laboratório em que foram feitas as análises do pH das amostras de saliva. Na imagem é possível observar as tiras Combur10 Test, a centrífuga e o analisador de bancada semiautomático COBAS U 411.

As concentrações de citocinas (TNF- α , IL- 8, IL-1 β e IL-4) foram determinados por ELISA através da saliva. Kits BD ELISA OptEIA® específicos para cada citocina foram usadas, seguindo recomendações especificadas pelo fabricante. Os resultados foram obtidos usando o EnSpire® Espectrofotômetro Multimode Plate Reader em um comprimento de onda de 460 a 540 nm (SEVERINO, 2015).

As citocinas foram dosadas com uso de kits específicos (R & D Systems®, San Diego, CA) por meio de ensaio imunoenzimático ELISA do tipo “sanduíche” conforme protocolo especificado pelo fabricante. Em resumo, placas de ELISA de alta afinidade a proteínas (Corning-Costar) foram recobertas com anticorpo monoclonal específico de captura (100 μ l) para os alvos de interesse diluídos no coating indicado e incubadas overnight por 12-16 h a 4°C (SEVERINO, 2015).

Após esse procedimento, as placas foram lavadas três vezes com PBS/Tween 0,05 % (Sigma®) em lavador automático de placas (ImmunoWash, BioRadlaboratories®, Hercules, CA) e bloqueadas a temperatura ambiente por 4 h com 200 μ l de “PBS BSA 1%” (Sigma®). Em seguida, as placas foram lavadas novamente, e 100 μ l de amostras ou da curva padrão dos alvos escolhidos, em duplicata, foram colocadas para incubação overnight a 4°C. Após nova lavagem foram adicionados 100 μ l do anticorpo secundário biotilado de detecção e incubados por mais três horas a temperatura ambiente. As placas foram lavadas novamente e

incubadas com uma Peroxidase conjugada à streptoavidina (1,25 ng/mL) (GenzymeDiagnostics®, Cambridge) diluída em “assay diluent” durante 20 min a 37°C (SEVERINO, 2015).

Após três lavagens com PBS Tween, foram adicionados 100 µl de reagente tetrametilbenzidina (TMB - Sigma®) para revelar a reação. A reação foi interrompida com ácido sulfúrico a 2 % e a absorbância medida em um comprimento de onda de 450 nm num leitor de ELISA (EnSpire® Multimode Plate Reader, Waltham, Massachusetts, EUA). A concentração das amostras foi estimada por meio da comparação com uma curva padrão feita com as respectivas proteínas recombinantes, empregadas em diluição seriada específica para cada uma. Os resultados da absorbância foram analisados por regressão linear. Os níveis séricos expressos em picogramas de cada alvo por mililitro de soro (SEVERINO, 2015).

Análise estatística

Os dados clínicos coletados foram submetidos à análise estatística com o software IBM SPSS versão 25. As variáveis categóricas sexo, tipo de câncer, cor da pele, índice de placa visível, pH salivar e frequência de MO foram analisadas por meio do teste Qui-quadrado e foi gerada a razão de prevalência. Os dados estão apresentados de forma descritiva por meio de distribuição das frequências nos grupos visto que o teste estatístico Qui-quadrado não foi aplicável pois havia mais de uma célula com tamanho menor que 5.

Os dados laboratoriais foram tabulados no Excel e exportados para o GraphPad Prism 9.0, utilizado para realizar as análises estatísticas, além do uso do software Jamovi 2.5.1 para elaboração de tabelas e avaliação de análises de variáveis qualitativas, incluído análise de contingência utilizando teste de Qui-quadrado. Como a distribuição foi não gaussiana pelo teste de Shapiro-Wilk, os valores estão representados como medianas. Foi utilizado o teste de Grubbs para remoção de Outliers e teste não paramétrico de Kruskal Wallis com post teste de Dunn para três ou mais grupos e teste Mann-Whitney para comparações entre dois grupos. Foram consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$.

7.2. Normas para publicação

Esse estudo será submetido na revista *Supportive Care in Cancer*, segue abaixo as regras de publicação da revista.

Types of Papers

1. Research – body text is limited to 3500 words. There may be 45 references and no more than six figures/tables.
2. Review – generally solicited by the editors but unsolicited proposals containing an abstract and outline can be sent to the editors for consideration. The word limit for Review Articles is up to 4,000 words for body text (excludes figures, charts, references, abstract). There may be up to 65 references. Methodological guidelines include:
 - CONSORT for randomised clinical trials (e.g. report refusals and drop outs to evaluate bias)
 - STARD for studies of diagnostic accuracy
 - PRISMA or MOOSE for systematic reviews and meta-analysis
 - STROBE for epidemiology
 - COREQ for qualitative research
3. Correspondence – SCC occasionally accepts Correspondence (formerly Letters to the Editor) pertaining to articles published within the last 12 months in the Journal. These should not exceed 1000 words body text and will be passed to the authors of the article to which the comment applies to solicit a response. There may be up to 10 references.
 - Comment – articles should be on innovative areas or opportunities for further research. The body text is limited to 1,000 words. There may be up to 20 references, and one figure or chart.

Important Note:

Supportive Care in Cancer does not normally accept papers reporting on unmet needs, pilot/feasibility studies, or instrument development studies. SCC no longer considers case studies for acceptance, nor study protocol manuscripts. Authors are encouraged to use the Springer Nature Journal Suggester to find a suitable journal for your manuscript: <https://journalsuggester.springer.com>

Title Page

Please make sure your title page contains the following information:

Title - The title should be concise and informative.

Author information - The name(s) of the author(s)

The affiliation(s) of the author(s), i.e. institution, (department), city, (state), country

A clear indication and an active e-mail address of the corresponding author

If available, the 16-digit [ORCID](#) of the author(s)

If address information is provided with the affiliation(s) it will also be published. For authors that are (temporarily) unaffiliated we will only capture their city and country of residence, not their e-mail address unless specifically requested.

Large Language Models (LLMs), such as [ChatGPT](#), do not currently satisfy our [authorship criteria](#). Notably an attribution of authorship carries with it accountability for the work, which cannot be effectively applied to LLMs. Use of an LLM should be properly documented in the Methods section (and if a Methods section is not available, in a suitable alternative part) of the manuscript.

Abstract

Please provide a structured abstract of 150 to 250 words which should be divided into the following sections:

1. Purpose (stating the main purposes and research question)
2. Methods
3. Results
4. Conclusion

For life science journals only (when applicable)

1. Trial registration number and date of registration for prospectively registered trials
2. Trial registration number and date of registration followed by “retrospectively registered”, for retrospectively registered trials

Keywords

Please provide 4 to 6 keywords which can be used for indexing purposes.

Text Formatting

Manuscripts should be submitted in Word.

1. Use a normal, plain font (e.g., 10-point Times Roman) for text.
2. Use italics for emphasis.
3. Use the automatic page numbering function to number the pages.
4. Do not use field functions.
5. Use tab stops or other commands for indents, not the space bar.
6. Use the table function, not spreadsheets, to make tables.
7. Use the equation editor or MathType for equations.
8. Save your file in docx format (Word 2007 or higher) or doc format (older Word versions)

Manuscripts with mathematical content can also be submitted in LaTeX. We recommend using [Springer Nature’s LaTeX template](#).

Headings

Please use no more than three levels of displayed headings.

Abbreviations

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter.

Footnotes

Footnotes can be used to give additional information, which may include the citation of a reference included in the reference list. They should not consist solely of a reference citation, and they should never include the bibliographic details of a reference. They should also not contain any figures or tables.

Footnotes to the text are numbered consecutively; those to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data). Footnotes to the title or the authors of the article are not given reference symbols.

Always use footnotes instead of endnotes.

Acknowledgments

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be placed in a separate section on the title page. The names of funding organizations should be written in full

Citation

Reference citations in the text should be identified by numbers in square brackets. Some examples:

1. Negotiation research spans many disciplines [3].
2. This result was later contradicted by Becker and Seligman [5].
3. This effect has been widely studied [1-3, 7].

Reference list

The list of references should only include works that are cited in the text and that have been published or accepted for publication. Personal communications and unpublished works should only be mentioned in the text.

The entries in the list should be numbered consecutively.

If available, please always include DOIs as full DOI links in your reference list (e.g. "<https://doi.org/abc>").

Journal article:

Gamelin FX, Baquet G, Berthoin S, Thevenet D, Nourry C, Nottin S, Bosquet L (2009) Effect of high intensity intermittent training on heart rate variability in prepubescent children. *Eur J Appl Physiol* 105:731-738.

<https://doi.org/10.1007/s00421-008-0955-8>

Ideally, the names of all authors should be provided, but the usage of “*et al*” in long author lists will also be accepted:

Smith J, Jones M Jr, Houghton L *et al* (1999) Future of health insurance. *N Engl J Med* 341:325–329

Article by DOI

Slifka MK, Whitton JL (2000) Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med.* <https://doi.org/10.1007/s001090000086>

Book

South J, Blass B (2001) *The future of modern genomics*. Blackwell, London

Book chapter

Brown B, Aaron M (2001) The politics of nature. In: Smith J (ed) *The rise of modern genomics*, 3rd edn. Wiley, New York, pp 230-257

Online document

Cartwright J (2007) Big stars have weather too. IOP Publishing PhysicsWeb. <http://physicsweb.org/articles/news/11/6/16/1>. Accessed 26 June 2007

Dissertation

Trent JW (1975) *Experimental acute renal failure*. Dissertation, University of California. Always use the standard abbreviation of a journal's name according to the ISSN List of Title Word Abbreviations, see [ISSN.org LTWA](http://www.issn.org/LTWA).

If you are unsure, please use the full journal title.

Authors preparing their manuscript in LaTeX can use the bibliography style file `sn-basic.bst` which is included in the [Springer Nature Article Template..](#)

Ethics approval

Authors of research involving human or animal subjects should include a statement that confirms that the study was approved (or granted exemption) by the appropriate institutional and/or national research ethics committee (including the name of the ethics committee and reference number, if available). For research involving animals, their data or biological material, authors should supply detailed information on the ethical treatment of their animals in their submission. If a study was granted exemption or did not require ethics approval, this should also be detailed in the manuscript.

“This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Ethics Committee of University B (Date.../No....).”

“This is an observational study. The XYZ Research Ethics Committee has confirmed that no ethical approval is required.”

For detailed information on relevant ethical standards and criteria, please refer to the sections on “Research involving human participants, their data or biological material”, “Research involving animals, their data or biological material”.

Consent to participate

For all research involving human subjects, freely-given, informed consent to participate in the study must be obtained from participants (or their parent or legal guardian in the case of children under 16) and a statement to this effect should appear in the manuscript.

Example statement:

“Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.”

“Written informed consent was obtained from the parents.”

Please refer to the section on “Informed Consent” for additional help with completing this information.

Consent to publish

Individuals may consent to participate in a study, but object to having their data published in a journal article. If your manuscript contains any individual person’s data in any form (including any individual details, images or videos), consent for publication must be obtained from that person, or in the case of children, their parent or legal guardian. This is in particular applicable to case studies. A statement confirming that consent to publish has been received from all participants should appear in the manuscript.

Tables

1. All tables are to be numbered using Arabic numerals.
2. Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.
3. For each table, please supply a table caption (title) explaining the components of the table.
4. Identify any previously published material by giving the original source in the form of a reference at the end of the table caption.
5. Footnotes to tables should be indicated by superscript lower-case letters (or asterisks for significance values and other statistical data) and included beneath the table body.

8. ANEXOS

ANEXO 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nós, Melissa Rodrigues de Araujo, Departamento de Estomatologia e Marcela Andrade Ivanoski, aluna de pós-graduação – da Universidade Federal do Paraná, estamos convidando o Senhor(a), a participar de um estudo intitulado “ESTUDO DE UMA SOLUÇÃO MULTICOMPONENTE PARA O MANEJO DA MUCOSITE ORAL QUIMIOINDUZIDA: ANÁLISE DE ASPECTOS CLÍNICOS E MARCADORES INFLAMATÓRIOS SALIVARES”.

Informações aos participantes

Você está sendo convidado(a) para participar voluntariamente do estudo acima citado. Antes de concordar em participar, é importante que entenda os objetivos deste estudo, bem como das possibilidades de riscos e benefícios, e esclareça todas as suas dúvidas. Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) Sr(a), e o pesquisador, assinem duas vias deste documento. A decisão de fazer parte do estudo é **voluntária** e o(a) senhor(a) pode recusar ou retirar-se do estudo a qualquer momento sem nenhum tipo de consequência para o seu tratamento.

Serão convidados para participar do estudo pessoas maiores de 13 anos que iniciarão tratamento quimioterápico com drogas que apresentem alto risco para Mucosite oral.

a) O objetivo desta pesquisa é avaliar se você irá desenvolver ou não a mucosite na boca e o quanto ela será afetada, isto é o grau de mucosite em casos tratados com laser (que é uma luz indolor) ou com uso de um bochecho ou com higiene bucal orientada. Na laserterapia O equipamento de laser emite uma luz que age sobre as moléculas internas do corpo gerando energia para as células e assim ocorre a cicatrização das lesões na boca. A solução para bochecho é manipulada no próprio hospital, que também já é usada, para estimular a cicatrização das lesões na boca associadas ao uso de quimioterápicos.

b) Caso o Senhor(a) concorde em participar da pesquisa, será necessário o comprometimento para realização da coleta da saliva em 4 momentos que são: antes de iniciar a quimioterapia, no terceiro, quinto e décimo dia após iniciar a quimioterapia. Além disso, o senhor(a) terá que responder perguntas sobre a dor que sente na boca, sobre o tipo de comida que consegue comer e a sua condição de higiene oral será avaliada.

c) Para tanto você será avaliado diariamente no seu quarto durante o período que estiver internado o hospital e deverá comparecer às consultas de retorno programadas pela equipe médica e odontológica. (Obs. não há necessidade de deslocamento do participante para outro local).

d) É possível que o(a) senhor(a) experimente algum desconforto e dor na boca. A aplicação do laser é indolor e tem efeito analgésico. É possível que o (a) senhor(a) sinta gosto ruim ao utilizar a solução para bochechos. A solução contém anestésicos e analgésicos em sua composição, aliviando os sintomas na boca.

e) Alguns riscos que podemos citar relacionados ao estudo são possíveis, porém raros. Caso a solução para bochechos seja engolida em grandes quantidades pode causar náuseas, vômitos, edema, diarreia, eritema, coceira e tontura. A laserterapia é um procedimento amplamente utilizado na prática clínica, que não implica em riscos quando são respeitadas as normas para sua utilização. O risco de dano aos olhos é possível quando profissional ou paciente não utilizam óculos de proteção. O risco de manchas na pele pode ocorrer em pessoas que utilizam alguns medicamentos. As formas de minimização são usar sempre óculos de proteção e seguir sempre a indicação clínica e informar ao pesquisador o uso de qualquer medicação.

f) Neste estudo será utilizado um grupo comparador controle. Isto significa que não será realizado procedimento nos participantes, mas será acompanhado e orientado sobre cuidados com a boca durante o tratamento quimioterápico. Caso esteja neste grupo, poderá haver maior tempo até a melhora dos sintomas.

g) Os benefícios esperados com essa pesquisa são a redução da severidade, da dor e da inflamação associada a mucosite decorrente da quimioterapia. O atendimento multiprofissional ao paciente oncológico promove melhorias no controle de sintomas, na adesão ao tratamento e na qualidade de vida do paciente.

h) Os pesquisadores Melissa Rodrigues de Araújo e Marcela Andrade Ivanoski, responsáveis por este estudo poderão ser localizadas no Departamento de Estomatopatologia do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná, Av. Prefeito Lothário Meissner, 632. CEP: 80210-170 - Jardim Botânico- Curitiba (PR), de segunda a sexta das 08:00h as 15:00h , ou através do e-mail ou olivemarcela@gmail.com ou do telefone ou (41) 992022055, para esclarecer eventuais dúvidas que o

senhor(a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo. Em caso de emergência o senhor(a) também pode nos contatar, neste número, em qualquer horário. A qualquer momento o participante da pesquisa terá acesso a todas as informações obtidas a seu respeito no estudo ou a respeito dos resultados gerais do estudo.

i) A sua participação neste estudo é voluntária e se o senhor(a) não quiser mais fazer parte da pesquisa poderá desistir a qualquer momento. A retirada de consentimento não altera o seguimento do tratamento na instituição.

j) O material obtido – amostras de saliva – será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído/descartado após o uso. Os materiais obtidos com a pesquisa (prontuários, dados coletados) serão guardados por 5 anos após o término da pesquisa.

k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas [médico, autoridade sanitária], apenas sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida a confidencialidade.

l) O senhor(a) tem a garantia de que quando os dados/resultados obtidos com este estudo forem publicados, para fins acadêmicos e científicos, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Este projeto foi avaliado e está sendo acompanhado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para garantir que os direitos e bem-estar sejam protegidos. Toda a informação médica coletada para esta pesquisa será sigilosa e somente a equipe do estudo terá acesso, para evitar quebra de confidencialidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Em nenhum momento, o nome do participante, ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer pessoa que não seja da equipe do estudo. **As informações serão confidenciais e utilizadas somente para fins desta pesquisa.** Esse estudo poderá ser interrompido, mediante autorização do CEP e/ou CONEP, ou quando for necessário, para manter a segurança do participante. Informa que se isso acontecer, o participante será informado e continuará sendo acompanhado e tratado pelo tempo que for necessário.

l) As despesas necessárias para a realização da pesquisa não são de sua responsabilidade e o senhor(a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

m) Se o senhor(a) tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, o senhor(a) pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo e-mail cometica.saude@ufpr.br e/ou telefone 41 -3360-7259, das 08:30h às 11:00h e das 14:00h às 16:00h. Para qualquer dúvida geral e/ou relacionada a seus direitos como participante, o participante pode também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie no telefone 41 32405304. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para mim. Fui informado que serei atendido sem custos para mim.

Eu concordo, voluntariamente, em participar deste estudo.

Curitiba, ____ de _____ de _____

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Responsável Legal]

Eu declaro ter apresentado o estudo, explicado seus objetivos, natureza, riscos e benefícios e ter respondido da melhor forma possível às questões formuladas.

[Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE]

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde da
UFPR | CEP/SD Rua Padre Camargo, 285 | 1º andar |
Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060-240 | cometica.saude@ufpr.br – telefone (041)
3360-7259

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PAIS E/OU RESPONSÁVEL LEGAL

A criança ou adolescente sob sua responsabilidade está sendo convidado por nós, Melissa Rodrigues de Araujo, professora no Departamento de Estomatologia e Marcela Andrade Ivanoski, aluna de pós-graduação – da Universidade Federal do Paraná, a participar de uma pesquisa intitulada “Estudo de uma solução multicomponente para o manejo da mucosite oral quimioinduzida: análise de aspectos clínicos e marcadores inflamatórios salivares”.

Informações aos participantes

A criança/adolescente está sendo convidado(a) para participar voluntariamente do estudo acima citado. Antes de concordar em participar, é importante que entenda os objetivos deste estudo, bem como das possibilidades de riscos e benefícios, e esclareça todas as suas dúvidas. Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) Sr(a), ou seu familiar, e o pesquisador, assinem duas vias deste documento. A decisão de fazer parte do estudo é **voluntária** e o(a) senhor(a) pode recusar ou sair do estudo a qualquer momento sem nenhum tipo de consequência para o tratamento da criança/adolescente. Serão convidados para participar do estudo pessoas maiores de 13 anos que iniciarão quimioterapia com alto risco de mucosite oral.

a) O objetivo desta pesquisa é avaliar a resposta clínica de uma solução para bochechos, ou com uso laserterapia (fotobiomodulação) ou com higiene bucal orientada no desenvolvimento da mucosite oral. Na laserterapia O equipamento de laser emite uma luz que age sobre as moléculas internas do corpo gerando energia para as células e assim ocorre a cicatrização das lesões na boca. A solução para bochecho é manipulada no próprio hospital, que também já é usada, para estimular a cicatrização das lesões na boca associadas ao uso de quimioterápicos.

b) Caso o(a) Sr(a) autorize a participação da criança/adolescente será necessário o comprometimento para realização da pesquisa. Será necessário coleta da saliva em 4 momentos que são: antes de iniciar a quimioterapia, no terceiro, no quinto e no décimo dia após iniciar a quimioterapia. Além disso, serão feitas perguntas sobre a dor que a criança/adolescente sente na boca, sobre o tipo de comida que a criança/adolescente consegue comer e a condição de higiene oral da criança/adolescente será avaliada.

c) Para tanto a criança/adolescente será avaliada diariamente no quarto durante o período que estiver internada no hospital e deverá comparecer às consultas de retorno programadas pela equipe assistente. (Obs. não há necessidade de deslocamento do participante para outro local).

d) É possível que a criança/adolescente experimente algum desconforto, cansaço, dor na boca. A aplicação do laser é indolor e tem efeito analgésico. É possível que a criança/adolescente sinta gosto ruim ao utilizar a solução para bochechos. A solução contém anestésicos e analgésicos em sua composição, aliviando os sintomas na boca.

e) Alguns riscos que podemos citar relacionados ao estudo são os possíveis, mas raros efeitos colaterais do da solução para bochechos quando ela for engolida em grandes quantidades, como náuseas, vômitos, edema, diarreia, eritema, coceira e tontura. A laserterapia é um procedimento amplamente utilizado na prática clínica, que não implica em riscos quando são respeitadas as normas de biossegurança para sua utilização. O risco de dano aos olhos é possível quando profissional ou paciente não utilizam óculos de proteção. O risco de manchas na pele pode ocorrer em pessoas que utilizam alguns medicamentos. As formas de minimização são usar sempre óculos de proteção e seguir sempre a indicação clínica e informar ao pesquisador o uso de qualquer medicação.

f) Neste estudo será utilizado um grupo comparador controle. Isto significa que não será realizado procedimento nos participantes, mas será acompanhado e orientado sobre cuidados com a boca durante o tratamento quimioterápico. Se a criança/adolescente participar deste grupo, os riscos podem ser o maior tempo até a melhora dos sintomas.

g) Os benefícios esperados com essa pesquisa são a redução da severidade, da dor e da inflamação associada a mucosite decorrente da quimioterapia. O atendimento multiprofissional ao paciente oncológico promove melhorias no controle de sintomas, na adesão ao tratamento e na qualidade de vida.

h) Os pesquisadores Melissa Rodrigues de Araújo e Marcela Andrade Ivanoski, responsáveis por este estudo poderão ser localizadas no Departamento de Estomatopatologia do Curso de Odontologia da Universidade Federal do Paraná, Av. Prefeito Lothário Meissner, 632. CEP: 80210-170 - Jardim Botânico- Curitiba (PR), de segunda a sexta das 08:00h as 15:00h, ou através do e-mail ou olivemarcela@gmail.com ou do telefone ou (41) 992022055, para esclarecer eventuais dúvidas que o senhor(a) possa ter e fornecer-lhe as informações que queira, antes, durante ou depois de encerrado o estudo. Em caso de emergência o senhor(a) também pode nos contatar, neste número, em qualquer

horário. A qualquer momento o participante da pesquisa terá acesso a todas as informações obtidas a seu respeito no estudo ou a respeito dos resultados gerais do estudo.

i) A participação da criança/adolescente neste estudo é voluntária, portanto é possível desistir a qualquer momento e solicitar que lhe devolvam este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. O tratamento oncológico e odontológico da criança/adolescente está garantido e não será interrompido em caso de desistência de continuar participando.

j) O material obtido – amostras de saliva – será utilizado unicamente para essa pesquisa e será destruído/descartado após o uso. Os materiais obtidos com a pesquisa (prontuários, dados coletados) serão guardados por 5 anos após o término da pesquisa.

k) As informações relacionadas ao estudo poderão ser conhecidas por pessoas autorizadas [médico, autoridade sanitária], apenas sob forma codificada, para que a sua identidade seja preservada e mantida a confidencialidade.

l) O senhor(a) tem a garantia de que quando os dados/resultados obtidos com este estudo forem publicados, para fins acadêmicos e científicos, não aparecerá o nome da criança/adolescente, e sim um código.

Este projeto foi avaliado e está sendo acompanhado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para garantir que os direitos e bem-estar sejam protegidos. Toda a informação médica coletada para esta pesquisa será sigilosa e somente a equipe do estudo terá acesso, para evitar quebra de confidencialidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante. Em nenhum momento, o nome do participante, ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer pessoa que não seja da equipe do estudo. **As informações serão confidenciais e utilizadas somente para fins desta pesquisa.** Esse estudo poderá ser interrompido, mediante autorização do CEP e/ou CONEP, ou quando for necessário, para manter a segurança do participante. Informa que se isso acontecer, o participante será informado e continuará sendo acompanhado e tratado pelo tempo que for necessário.

m) As despesas necessárias para a realização da pesquisa, como as da solução de bochecho, não é de sua responsabilidade e o senhor(a) não receberá qualquer valor em dinheiro pela sua participação.

n) Se a criança/adolescente tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, ela e senhor(a) podem contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo e-mail cometica.saude@ufpr.br e/ou telefone 41 -3360-7259, das 08:30h às 11:00h e das 14:00h às 16:00h. Para qualquer dúvida geral e/ou relacionada aos direitos como participante, o participante pode também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie no telefone 41 32405304. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde).

Eu, _____ li esse Termo de Consentimento e compreendi a natureza e o objetivo do estudo do qual concordei em participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios. Eu entendi que sou livre para interromper a participação da criança/adolescente a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem qualquer prejuízo para criança/adolescente. Fui informado que a criança/adolescente será atendida sem custos para mim.

Eu autorizo, de maneira voluntária, a participação da criança/adolescente sob minha responsabilidade no estudo proposto.

Curitiba, ____ de _____ de _____

[Assinatura do Participante de Pesquisa ou Resp Legal]

Eu declaro ter apresentado o estudo, explicado seus objetivos, natureza, riscos e benefícios e ter respondido da melhor forma possível às questões formuladas.

[Assinatura do Pesquisador Resp ou quem aplicou o TCLE]

Assinatura do pai/mãe ou Responsável Legal.

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Setor de Ciências da Saúde
da UFPR | CEP/SD Rua Padre Camargo, 285 | 1º andar |
Alto da Glória | Curitiba/PR | CEP 80060-240 | cometica.saude@ufpr.br – telefone (041)
3360-7259

ANEXO 3 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Maiores de 12 e menores de 18 anos)

Título: Estudo de uma solução multicomponente para o manejo da mucosite oral quimioinduzida: análise de aspectos clínicos e marcadores inflamatórios salivares.

Pesquisadora responsável: Melissa Rodrigues de Araujo

Local da pesquisa: Hospital Universitário Evangélico Mackenzie.

Endereço: Al Augusto Stelfeld 1908, Centro. Curitiba, Paraná CEP: 80410-140

O que significa assentimento?

a) Assentimento é um termo que nós, pesquisadores, utilizamos quando convidamos uma pessoa da sua idade (criança/ adolescente) para participar de uma pesquisa.

b) Depois de compreender do que se trata o estudo e se concordar em participar dele você pode assinar este documento.

c) Nós te asseguramos que você terá todos os seus direitos respeitados e receberá todas as informações sobre o estudo, por mais simples que possam parecer.

d) Pode ser que este documento denominado TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO contenha palavras que você não entende. Por favor, peça ao responsável pela pesquisa ou à equipe de estudo para explicar qualquer palavra ou informação que você não entenda claramente.

Informação ao participante

a) Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, com o objetivo de avaliar se a solução para bochechos e a laserterapia é eficaz para prevenir e tratar a mucosite oral.

b) Nesta pesquisa iremos utilizar a laserterapia e uma solução para bochechos para prevenir e tratar a mucosite oral que é uma complicação muito desagradável da quimioterapia. Você receberá as sessões de laser e/ou solução para fazer bochecho durante a internação para a quimioterapia. Como as pessoas da sua idade tem altas chances de fazer mucosite quando recebem a quimioterapia você está sendo convidado a participar desta pesquisa.

c) Por que estamos propondo este estudo?

Este estudo está sendo proposto para avaliarmos se a solução para bochechos e a aplicação do laser, sozinhos ou combinados entre si, são efetivos no controle da mucosite oral. Já se sabe muito bem que os efeitos da laserterapia são excelentes. No entanto, ainda precisamos saber se associado a solução para bochecho ele será mais efetivo.

d) Os benefícios da pesquisa são: não deixar que as feridas provenientes da quimioterapia se desenvolvam e atrapalhem a sua alimentação, a fala e sua qualidade de vida, diminuindo assim a dor e desconforto.

e) Alguns riscos relacionados com o estudo são dano aos olhos, se não for o utilizado os óculos de proteção. E risco de manchamento na pele, caso utilize algum medicamento (tetraciclina, sulfamida, ácido retinóico e glicólico). Para não correr este risco avise as pesquisadoras caso você tome algum remédio diferente do que está sendo administrado no hospital. Sobre a solução para bochechos, pode ser que você sinta náuseas, vômitos, edema, diarreia, eritema, coceira e tontura se engolir ao invés de cuspir a solução após o bochecho.

f) O estudo será desenvolvido no hospital em que você está sendo tratado, durante a internação para quimioterapia. Sua boca será avaliada e a saliva será coletada em 4 momentos diferentes. Para a saliva, você simplesmente deverá cuspir em um pote específico que será oferecido a você.

Que devo fazer se eu concordar voluntariamente em participar da pesquisa?

g) Caso você aceite participar será necessário o comprometimento para realização da pesquisa. Será realizada uma avaliação da boca quanto à higiene oral e mucosite e será coletada a saliva em 4 momentos durante a internação hospitalar. Serão realizadas também as sessões de laser, diariamente, durante a internação e você poderá receber uma solução para fazer bochechos 3 vezes ao dia.

h) A sua participação é voluntária. Caso você opte por não participar não terá nenhum prejuízo no seu tratamento oncológico ou odontológico no Hospital.

i) Contudo, para participar, há necessidade de autorização dos seus pais/responsável legal autorizando a sua participação. Mas a decisão final é sua, OK?

Você também pode assinalar o campo a seguir, para receber o resultado desta pesquisa, caso seja de seu interesse:

() quero receber os resultados da pesquisa (e-mail para envio :_____)

() não quero receber os resultados da pesquisa

Contato para dúvidas

Se você ou os responsáveis por você tiverem dúvidas com relação ao estudo ou aos riscos relacionados a ele, você deve contatar o pesquisador principal ou membro de sua equipe Melissa Rodrigues de Araújo melissararaujo@ufpr.br e Marcela Andrade Ivanoski, olivemarcela@gmail.com, pelo celular (41) 992022055.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo e-mail cometica.saude@ufpr.br e/ou telefone 41 -3360-7259, das 08:30h às 11:00h e das 14:00h às 16:00h. Para qualquer dúvida geral e/ou relacionada a seus direitos como participante, o participante pode também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie no telefone 41 32405304. O Comitê de Ética em Pesquisa é um órgão colegiado multi e transdisciplinar, independente, que existe nas instituições que realizam pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil e foi criado com o objetivo de proteger os participantes de

pesquisa, em sua integridade e dignidade, e assegurar que as pesquisas sejam desenvolvidas dentro de padrões éticos (Resolução nº 466/12 Conselho Nacional de Saúde). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você deve contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná.

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como participante de pesquisa, você pode contatar também o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP/SD) do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone 3360-7259.

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO PARTICIPANTE

Eu li e discuti com o pesquisador responsável sobre este estudo e os detalhes deste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar e que posso interromper a minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Eu receberei uma via assinada e datada deste documento.

Local e data

Assinatura do adolescente

Eu declaro ter apresentado o estudo, explicado seus objetivos, natureza, riscos e benefícios e ter respondido da melhor forma possível às questões formuladas.

Assinatura do Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TALE

FORMULÁRIO DE PESQUISA

Estudo de uma solução multicomponente para o manejo da mucosite oral quimioinduzida: análise de aspectos clínicos e marcadores inflamatórios salivares. +

Pesquisador: Melissa Rodrigues Araújo

Orientanda: Marcela Andrade Ivanoski

Atendimento: _____ Prontuário: _____ Data: ____/____/____

Nome: _____ Nome do responsável: _____

Contato telefônico: _____ Sexo (1) Masc (2) Fem Data do nascimento: ____/____/____ Idade: _____

Cor da pele: (1) Branca (2) Preta (3) Amarela (4) Parda (5) Indígena

Histórico de Câncer na família (1) Sim (2) Não. Câncer (res) e Grau de parentesco _____

Diagnóstico histopatológico _____ Alergias _____

História médica pregressa: _____

Medicação de uso contínuo _____

Condições e hábitos de vida relacionados ao câncer _____

É a primeira intervenção de tratamento oncológico? (1) Sim (2) Não

(1) QT (2) RTX (3) QT + RTX (4) Cirurgia (5) TMO () Outras _____

No momento, qual QT _____

Fase do tratamento: (1) Indução (2) Consolidação (3) Manutenção

Caso já tenha feito QT antes, mucosite (1) Sim (2) Não. Se sim, qual _____

Bochecho ou outro tipo de medicação: (1) Sim (2) Não. Qual: _____

Via predominante de alimentação: (1) Via oral (2) Sonda/gastrostomia. Consistência da alimentação: () Sólida + Líquidos () Somente Líquidos

Medicação para dor _____

Manifestações orais relacionados ao tratamento antineoplásico (Ex: Xerostomia, Osteonecrose, Osteoradionecrose, Infecção): _____

ANEXO 4 - FICHA CLÍNICA

	D0	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
PIOR MUCOSSITE LOCAL	() G1 () G2 () G3 () G4			() G1 () G2 () G3 () G4		() G1 () G2 () G3 () G4					() G1 () G2 () G3 () G4
MUCOSITE LASER	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT	() PROFILATIC () TERAPEUT
SOLUÇÃO MUCOSSITE	M T N	M T N	M T N	M T N	M T N	M T N					
HIGIENE ORAL	11: () AUSÊNCIA () PRESENÇA 21: () AUSÊNCIA () PRESENÇA			11: () AUSÊNCIA () PRESENÇA 21: () AUSÊNCIA () PRESENÇA		11: () AUSÊNCIA () PRESENÇA 21: () AUSÊNCIA () PRESENÇA					11: () AUSÊNCIA () PRESENÇA 21: () AUSÊNCIA () PRESENÇA
FIO DENTAL	() S () N			() S () N		() S () N					() S () N
PLAQUETAS											
LUCOCITOS											
NEUTRÓFILOS											
PESCO											
DIETA	() SÓLIDOS () PASADISSO (LÍQ.) () SNE			() SÓLIDOS () PASADISSO (LÍQ.) () SNE		() SÓLIDOS () PASADISSO (LÍQ.) () SNE					() SÓLIDOS () PASADISSO (LÍQ.) () SNE
DOR	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10			0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
COLETA SALIVA PH											
PROTEÍNAS											
LEUCO											

