

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

VIVIAN PALATA VIOLA

**Avaliação do efeito do uso de enxaguante bucal a base de ftalocianina em  
pacientes submetidos a tratamento oncológico de cabeça e pescoço com  
mucosite oral**

BAURU

2023

VIVIAN PALATA VIOLA

**Avaliação do efeito do uso de enxaguante bucal a base de ftalocianina em  
pacientes submetidos a tratamento oncológico de cabeça e pescoço com  
mucosite oral**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Estomatologia, Imaginologia e Radiologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

BAURU

2023

Viola, Vivian Palata

Avaliação do efeito do uso de enxaguante bucal a base de ftalocianina em pacientes submetidos a tratamento oncológico de cabeça e pescoço com mucosite oral / Vivian Palata Viola. -- Bauru, 2023.

77 p. : il. ; 31 cm.

Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP

Protocolo n°:

Data:



Universidade de São Paulo  
Faculdade de Odontologia de Bauru

Assistência Técnica Acadêmica  
Serviço de Pós-Graduação

## FOLHA DE APROVAÇÃO


Dissertação apresentada e defendida por  
**VIVIAN PALATA VIOLA**  
e aprovada pela Comissão Julgadora  
em 09 de novembro de 2023.

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **MARIELA PERALTA MAMANI**  
FACOPH

Prof. Dr. **FREDERICO BUHATEM MEDEIROS**

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **MARIANA SCHUTZER RAGGHIANI ZANGRANDO**  
FOB-USP

Prof. Dr. **PAULO SERGIO DA SILVA SANTOS**  
Presidente da Banca  
FOB - USP

  
**Prof. Dr. Marco Antonio Hungaro Duarte**  
Presidente da Comissão de Pós-Graduação  
FOB-USP



USP  
FACULDADE  
DE  
ODONTOLOGIA  
DE  
BAURU



Al. Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 | Bauru-SP | CEP 17012-901



[www.posgraduacao.fob.usp.br](http://www.posgraduacao.fob.usp.br)



[posgraduacaofobusp](https://www.facebook.com/posgraduacaofobusp)



[fobuspoficial](https://www.youtube.com/fobuspoficial)



14 3235-8223



[posgrad@fob.usp.br](mailto:posgrad@fob.usp.br)



[@posgradfobusp](https://www.instagram.com/posgradfobusp)



[@FobPos](https://twitter.com/FobPos)

---

---

## DEDICATÓRIA

*Este trabalho e todo o esforço aqui depositado são dedicados aos pacientes que tive e tenho o privilégio de cuidar. Serão sempre minha maior motivação.*

*À Deus, por ser minha força e meu refúgio,  
me sustentando até aqui.*

*Aos meus pais, por tanto amor e apoio em todos os momentos e por serem a base sólida do meu crescimento.*

---

---

---

---

“Confia no Senhor e faz o bem.  
Coloca Nele a tua alegria.  
E Ele realizará os desejos do teu coração”

*Salmo 37, 3-4*

---

---

---

---

## AGRADECIMENTOS

À Deus e a Sagrada Família, por me auxiliarem e guiarem em todos os momentos. Por iluminarem os meus caminhos e me ensinarem a melhor forma de fazer com todo amor o que precisa ser feito. Por fortalecerem em cada amanhecer a minha fé, me ensinando que esta é a minha maior força.

Aos meus pais, Luisa Cristina e Antonio, por serem minha motivação, por torcerem por mim a cada pequena vitória e me ajudarem a me levantar em cada tropeço. Tenho orgulho em dizer que foram os que me ensinaram o que é cuidar com dedicação, amor e responsabilidade do outro, dando o melhor que posso oferecer em cada detalhe e sendo forte para evoluir com cada erro. Sou infinitamente grata a Deus por ter me permitido viver esta vida sendo filha de vocês.

Ao meu irmão, João Luiz, por ser meu amigo, meu primeiro exemplo de resiliência e crescimento. João, agradeço por cada oração e pensamentos de força e fé que dedica por mim. Saber que tenho um parceiro de vida e um ombro amigo sempre que preciso traz paz ao coração, e eu sou muita grata a você por isso.

Aos meus pacientes, por me permitirem fazer parte de momentos tão delicados de vossas vidas. Por estarem sempre abertos aos meus cuidados e por me ensinarem sobre a verdadeira vontade, força e alegria de viver. Vocês são a verdadeira motivação e inspiração para cada nova etapa que escolho percorrer neste caminho. Estarei sempre pronta para oferecer o melhor cuidado que eu puder oferecer, da melhor maneira que puder, por todas as vezes necessárias.

Agradeço aos meus amigos, que compartilharam comigo todos os momentos vividos durante a realização deste trabalho. Em especial aos amigos que fiz e reencontrei no programa de pós graduação da disciplina de estomatologia: Aloízio, Aristéa, Bernardo, Brena, Ed, Gabriela, Guilherme, Isabela, Kaique, Leticia, Ludimila, Lukas, Mailon, Mariel, Mattheus, Milenka, Patricia, Raquel, Reyna e Verônica. Espero não ter esquecido ninguém, não deixando de mencionar também todos aqueles que pude conhecer durante este período vivido na FOB/USP. Sou grata por ter conhecido pessoas como vocês durante esta etapa tão importante de minha vida. Também agradeço aos alunos de graduação da disciplina de estomatologia e radiologia do curso de odontologia, por terem compartilhado comigo os meus primeiros passos na docência.

---

---

---

---

À minha amiga Renata Varanda, que esteve comigo desde os primeiros passos nesta área da odontologia e que se tornou uma pessoa tão importante em minha vida. Compartilhou comigo todos os bons e maus momentos, me aconselhou e me ouviu com o carinho de uma irmã. Sem esse apoio e amizade tudo teria sido mais difícil. Sou e serei sempre grata por tudo!

Ao meu orientador, professor Dr Paulo Sérgio da Silva Santos, que é um dos meus exemplos e grande incentivador na área da Estomatologia e Odontologia Hospitalar. Professor, muito obrigada por todos os ensinamentos sobre odontologia, sobre fazer ciência, sobre cuidar e sobre a vida. É uma honra poder ter tido a chance de aprender e crescer tanto sob a orientação do senhor.

À todos os professores do Departamento de Cirurgia, Estomatologia, Patologia e Radiologia Oral da FOB/USP, por todo conhecimento, vivência, experiências e carinho. Sem a orientação de mestres como vocês tenho certeza que não teria aprendido tanto, meu eterno muito obrigada!

À todos os funcionários da FOB/USP, pela convivência, auxílio e disponibilidade em todos os momentos que passei por ai. Lembrarei de todos com muito carinho e gratidão.

Ao Hospital de Amor de Barretos e a todo o Departamento de Odontologia da instituição: titulares, residentes, assistentes e todo aqueles que fazem parte do meu cotidiano. Agradeço imensamente todo o auxílio que tive de vocês durante a execução deste trabalho e pelo convívio diário. É um prazer e uma honra imensa fazer parte deste lugar e compartilhar o trabalho com pessoas tão especiais! Agradeço especialmente meus coordenadores, Dr Fábio Coracin e Dr Victor Tieghi, por todo apoio, compreensão, companheirismo e por dividirem vosso conhecimento e experiências sempre que preciso.

À TRIALS – Oral Health & Technologies, empresa parceira na realização deste trabalho, responsável pelo fornecimento dos enxaguantes bucais utilizados, e ao professor Dr Fabiano Vieira Vilhena pela parceria e confiança.

De modo geral, agradeço a todos que direta e indiretamente fizeram parte deste momento tão intenso e importante de minha vida. Todos foram essenciais para a concretização deste sonho, meu sincero muito obrigada!

---

---



---

---

## RESUMO

Este estudo clínico prospectivo randomizado triplo cego teve como objetivo verificar a resposta clínica anti-inflamatória da ftalocianina de ferro autoativada como substância ativa de um bochecho adjuvante no tratamento e controle da mucosite oral (MO) em indivíduos em tratamento para câncer de cabeça e pescoço (CCP) com radioterapia (RT) e, secundariamente, foi também realizado a avaliação da qualidade de vida (QV) dos mesmos. **Materiais e métodos:** Participaram deste estudo 28 indivíduos em tratamento para CCP no Hospital de Câncer de Barretos – Hospital de Amor, randomizados em 2 grupos, sendo 21 incluídos, 10 do grupo ftalocianina (GF) e 11 do grupo substância não ativa (GNA). Foram orientados a realizar bochecho de 1 minuto com 5ml da solução oferecida, diariamente, 3 vezes ao dia, da 1ª até sua última sessão de RT e avaliados clinicamente em 3 momentos para graduação de MO a partir da escala de MO da Organização Mundial da Saúde (OMS) e OMS Modificada e em 4 momentos para avaliação da QV a partir dos questionários European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck (EORTC – QLQ H&N43) e Oral Health Impact Profile (OHIP-14). **Resultados:** Tratando-se de avaliação de MO, nenhum grupo atingiu o score máximo segundo os critérios OMS. Quando avaliados segundo os critérios da escala OMS Modificada, a maioria dos participantes que atingiram o grau máximo da escala faziam parte do grupo GNA, sendo 2 no tempo I, 3 no tempo II e 2 no tempo III. Possivelmente devido ao número de participantes e heterogeneidade da amostra a maioria das análises estatísticas apresentaram valor de  $p = n.s.$  durante as avaliações dos graus de MO. Quanto as avaliações da QV, pode-se observar uma variância de impacto leve a moderado em ambos os grupos nos tempos I e II, e nos tempos III e IV foi possível notar crescente aumento nos impactos moderado a grave dentre as dimensões avaliadas. O tempo III de avaliação foi o que apresentou maiores diferenças entre os valores das médias. Avaliando descritivamente os dados obtidos pode-se observar uma relação entre a piora dos índices de MO e também da QV em ambos os grupos. **Conclusão:** Este pode ser considerado um estudo inicial para o conhecimento geral da atuação da ftalocianina na resposta clínica inflamatória da MO e sua eficácia. Quanto a QV, é notável o impacto do tratamento do CCP nesse aspecto, podendo ser possível visualizar que o período de maior gravidade dos quadros são os momentos finais de tratamento radioterápico.

**Palavras chave:** câncer de cabeça e pescoço, radioterapia, qualidade de vida, mucosite oral, ftalocianina.

---

---

---

---

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE EFFECT OF THE USE OF PHTHALOCYANINE-BASED MOUTHWASH IN PATIENTS UNDERGOING HEAD AND NECK CANCER TREATMENT WITH ORAL MUCOSITIS

The aim of this prospective randomized triple-blind clinical study was to verify the clinical anti-inflammatory response of self-activated iron phthalocyanine as the active substance of an adjuvant mouthwash in the treatment and control of oral mucositis (OM) in individuals undergoing treatment for head and neck cancer (HNC) with radiotherapy (RT) and, as a second stage, to evaluate their quality of life (QoL). **Materials and methods:** 28 individuals undergoing treatment for HNC at the Barretos Cancer Hospital - Hospital de Amor were randomized into 2 groups, 21 of which were included, 10 in the phthalocyanine group (GF) and 11 in the non-active substance group (GNA). They received instructions to rinse their mouths for 1 minute with 5ml of the solution offered, 3 times a day, from the 1st to the last RT session and were clinically evaluated at 3 moments to grade OM using the World Health Organization (WHO) and Modified WHO OM scales and at 4 moments to evaluate QoL using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck (EORTC - QLQ H&N43) and Oral Health Impact Profile (OHIP-14) questionnaires. **Results:** When it came to assessing OM, no group achieved the maximum score according to the WHO criteria. When assessed according to the criteria of the Modified WHO scale, most of the participants who reached the maximum score on the scale were in the GNA group, 2 at time I, 3 at time II and 2 at time III. **Results:** In relation to OW evaluation, no group reached the maximum score according to the WHO criteria. When evaluated according to the criteria of the Modified WHO scale, most of the participants who reached the maximum score on the scale were part of the GNA group, 2 at time I, 3 at time II and 2 at time III. Possibly due to the number of participants and the heterogeneity of the sample, most of the statistical analyses showed a p-value = n.s. when evaluating the degrees of OM. With the evaluations of QoL, it was possible to observe a range of mild to moderate impacts in both groups at times I and II, and at times III and IV it was possible to observe a progressive increase in moderate to severe impacts among the dimensions evaluated. Time III showed the biggest differences between the mean values. A descriptive evaluation of the data obtained indicates a relationship between the worsening of OM indices and QoL in both groups. **Conclusion:** This can be considered an initial study to understand the general role of phthalocyanine in the clinical inflammatory response of OM and its efficacy. As for QoL, the impact of HNC treatment on this aspect is notable, and it can be seen that the period of most severe symptoms are the final moments of radiotherapy treatment.

**Key words:** head and neck cancer, radiotherapy, quality of life, oral mucositis, phthalocyanine.

---

---

---

---

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### - FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Tempos de aplicação dos questionários de QV.....	33
<b>Figura 2:</b>	Tempos de avaliação dos graus de MO.....	33

### - GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b>	Tratamentos combinados.....	39
<b>Gráfico 2:</b>	Tipos de terapias combinadas.....	39
<b>Gráfico 3:</b>	Modalidades de tratamento radioterápicos utilizados.....	40
<b>Gráfico 4:</b>	Uso de soluções adjuvantes pelos grupos.....	43

---

---

---

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b>	Escala de mucosite oral segundo a OMS .....	25
<b>Tabela 2:</b>	Escala de mucosite oral modificada a partir da proposta pela OMS.....	25
<b>Tabela 3:</b>	Inclusão e Exclusão dos participantes.....	37
<b>Tabela 4:</b>	Hábitos tabagistas.....	38
<b>Tabela 5:</b>	Hábitos etilistas .....	38
<b>Tabela 6:</b>	Divisão entre grupos a partir da localização tumoral.....	38
<b>Tabela 7:</b>	Tratamentos combinados.....	39
<b>Tabela 8:</b>	Tipos de terapias combinadas.....	39
<b>Tabela 9:</b>	Modalidades de tratamento radioterápicos utilizados .....	40
<b>Tabela 10:</b>	Quantidade total de radiação envolvida no tratamento .....	41
<b>Tabela 11:</b>	Quantidade de frações de RT.....	41
<b>Tabela 12:</b>	Fármacos e soluções adjuvantes utilizadas.....	43
<b>Tabela 13:</b>	Graus de MO no TI de avaliação entre os grupos.....	44
<b>Tabela 14:</b>	Graus de MO no TII de avaliação entre os grupos .....	45
<b>Tabela 15:</b>	Graus de MO no TIII de avaliação entre os grupos .....	46
<b>Tabela 16:</b>	Médias dos grupos na avaliação das dimensões do questionário QLQ- H&N43 no tempo I.....	48
<b>Tabela 17:</b>	Médias dos grupos na avaliação das dimensões do questionário QLQ- H&N43 no tempo II. ....	49
<b>Tabela 18:</b>	Médias dos grupos na avaliação das dimensões do questionário QLQ- H&N43 no tempo III.....	50
<b>Tabela 19:</b>	Médias dos grupos na avaliação das dimensões do questionário QLQ- H&N43 no tempo IV.....	51

---

---

---

---

<b>Tabela 20:</b>	Distribuição do impacto da condição da saúde bucal entre os grupos na primeira avaliação .....	53
<b>Tabela 21:</b>	Distribuição do impacto da condição da saúde bucal entre os grupos na segunda avaliação.....	54
<b>Tabela 22:</b>	Distribuição do impacto da condição da saúde bucal entre os grupos na terceira avaliação.....	55
<b>Tabela 23:</b>	Distribuição do impacto da condição da saúde bucal entre os grupos na quarta avaliação.....	56
<b>Tabela 24:</b>	Comparação das médias do questionário EORTC-QLQ&N43 entre grupos .....	57
<b>Tabela 25:</b>	Comparação dos impactos avaliados pelo questionário OHIP-14 entre grupos .....	58

---

---

---

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCP	câncer de cabeça e pescoço
CEC	carcinoma espinocelular
RT	radioterapia
QT	quimioterapia
IMRT	técnicas moduladas por intensidade
MO	mucosite oral
ORN	osteorradionecrose
QV	qualidade de vida
HO	higiene oral
OMS	Organização Mundial de Saúde
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
GF	grupo em uso de ftalocianina
GNA	grupo em uso de substância não ativa
POP	Protocolo Operacional Padrão
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
OHIP-14	Oral Health Impact Profile
EORTC-QLQ H&N43	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module

---

---

---

---

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>21</b>
2.1	MUCOSITE ORAL.....	21
2.1.1	HIGIENE ORAL.....	23
2.1.2	AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS .....	23
2.1.3	FOTOBIMODULAÇÃO COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA.....	24
2.2	ESCALAS DE AVALIAÇÃO PARA MUCOSITE ORAL .....	24
2.3	FTALOCIANINAS.....	25
<b>3</b>	<b>PROPOSIÇÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>30</b>
4.1	DESENHO DO ESTUDO .....	30
4.2	METODOLOGIA .....	32
4.2.1	AVALIAÇÕES CLÍNICAS .....	32
4.2.2	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA .....	32
4.3	PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	34
4.3.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE.....	34
4.3.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	34
4.4	RANDOMIZAÇÃO .....	35
4.5	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	35
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>37</b>
5.1	PARTICIPANTES .....	37
5.2	TABAGISMO E ETILISMO.....	37
5.3	TRATAMENTO ONCOLÓGICO.....	38
5.3.1	LOCALIZAÇÃO TUMORAL E REGIÃO DE TRATAMENTO .....	38
5.3.2	TIPOS DE TRATAMENTO .....	39
5.3.2.1	TRATAMENTO RADIOTERÁPICO .....	40
5.3.2.2	DOSE TOTAL DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO .....	40

---

---

---

---

5.3.2.3	FRACIONAMENTO .....	41
5.4	TRATAMENTO ODONTOLÓGICO .....	42
5.4.1	TRATAMENTO ODONTOLÓGICO DURANTE O TRATAMENTO RADIOTERÁPICO.....	41
5.5	AVALIAÇÃO DE MUCOSITE ORAL.....	44
5.5.1	TEMPO I .....	44
5.5.2	TEMPO II .....	45
5.5.3	TEMPO III.....	46
5.6	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA .....	47
5.6.1	EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE HEAD AND NECK (EORTC- QLQ&N43) .....	47
5.6.1.1	TEMPO I .....	48
5.6.1.2	TEMPO II .....	49
5.6.1.3	TEMPO III.....	50
5.6.1.4	TEMPO IV.....	51
5.6.2	ORAL HEALTH IMPACT PROFILE (OHIP-14) .....	52
5.6.2.1	TEMPO I .....	52
5.6.2.2	TEMPO II .....	53
5.6.2.3	TEMPO III.....	54
5.6.2.4	TEMPO IV.....	56
5.6.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA DA COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS.....	57
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>66</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>68</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>73</b>

---

---



# **1 INTRODUÇÃO**

---

---

## **1 INTRODUÇÃO**

Considerado o principal problema de saúde pública no mundo, estando entre as quatro principais causas prematuras de mortes na maioria dos países, o câncer apresenta índices de incidência e mortalidade que vêm aumentando no mundo todo. A estimativa do ano de 2018, a mais recente mundialmente, mostra que, no mundo, 18 milhões de casos novos e 9,6 milhões de óbitos estão associados ao câncer. (BRAY F. et al., 2018).

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é tradicionalmente definido como carcinoma espinocelular (CEC), sabendo-se que na sua grande maioria 90% dos casos são definidos histologicamente dentro desta classificação, podendo possuir diferentes níveis de diferenciação e tendência para metástases linfonodais. Sua heterogeneidade fenotípica, biológica, clínica e etiológica também fazem parte de suas características. (RIVERA et al., 2015; THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK, 2015)

As apresentações mais comuns de CCP são lesões em borda ventro-lateral de língua (40% dos casos), assoalho de boca (30%) e lábio inferior, sendo lesões muitas vezes diagnosticadas em estágio avançado pela falta de conhecimento do paciente ou do profissional que o acompanha. (RIVERA et al., 2015)

Cirurgia, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) e terapia combinada estão entre as modalidades terapêuticas do CCP. A escolha do método terapêutico leva em consideração vários fatores como localização da lesão, tamanho e estágio do tumor, comorbidades apresentadas pelo paciente, estado nutricional, sua tolerabilidade ao tratamento e os efeitos colaterais do mesmo. (THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK, 2015; RIVERA et al., 2015)

Entre os principais efeitos colaterais das terapias antineoplásicas pode-se citar alterações substanciais de fala, deglutição e mastigação, dor e desconforto. Causas e exacerbação da dor podem ser justificadas pelos efeitos colaterais agudos da terapia empregada, os mediadores no ambiente microtumoral, falta de terapia paliativa, inervação trigeminal densa e função oral contínua durante o tratamento. (RIVERA et al., 2015; GALBIATTI et al., 2013)

O tipo de tratamento para o paciente diagnosticado com CCP irá depender do estágio da lesão no momento do seu diagnóstico. Em estágios iniciais, como I e II, o tratamento pode ser unimodal com base na cirurgia e/ou RT, com taxas de cura de altos índices. Já nos estágios III

---

---

a IV, as taxas de cura são menores e a terapia multimodal com RT, QT e cirurgia combinadas são as modalidades de escolha. (MAZERON R. et al., 2009; WINQUIST E. et al, 2017)

Em alguma etapa do tratamento oncológico a grande maioria dos pacientes portadores de CCP irão receber RT, e, por esse motivo, as técnicas de planejamento e distribuição de doses passaram por grandes mudanças desde a sua implementação. (GRÉGOIRE V. et al., 2015; MALLICK I. & WALDRON J.N., 2009) A rápida proliferação celular foi a base para a introdução da radiação ionizante no tratamento local das neoplasias, sabendo-se que as células em rápida proliferação são mais sensíveis aos danos ao DNA. O princípio dos cinco Rs da radiobiologia (reparo, rearranjo, repovoamento, reoxigenação e radiosensibilidade) trazem todo o objetivo terapêutico da RT. (FORMENTI S.C. & DEMARIA S., 2009)

O tratamento bidimensional com máquinas de cobalto a aceleradores lineares modernos foi um progresso grande que vem acompanhando o tratamento com radiação ionizante. Hoje são disponibilizadas técnicas moduladas por intensidade (IMRT), definidas por tomografias computadorizadas tridimensionais, levando a um melhor controle das doses diretas aos tecidos tumorais e menores doses aos tecidos adjacentes, evitando assim o agravamento dos efeitos colaterais agudos e tardios. (GRÉGOIRE, V. et al., 2009; MAZERON R. et al., 2009)

Os tratamentos radioterápicos mais comuns para o CCP podem ser divididos em regimes chamados hiperfracionados e de fracionamento acelerado. O regime com hiperfração oferece geralmente duas frações por dia, separadas por 6 horas ou mais, com uma dose reduzida por fração. A entrega de uma dose de radiação maior para o tumor sem o aumento da toxicidade crônica é a base para essa técnica. O regime de fracionamento acelerado oferece mais frações de tratamento durante a semana, tratando também nos finais de semana ou oferecendo duas ou mais frações em alguns dias da semana, e tem como base o encurtamento do tempo para a distribuição de radiação para a potencial redução no impacto do repovoamento das células tumorais. (MALLICK I. & WALDRON J.N., 2009; MAZERON R. et al., 2009)

O dano causado pela radiação aos tecidos adjacentes irá depender da natureza e do volume do tecido a ser irradiado, da dose de radiação administrada e da associação de terapia, principalmente com quimioterápicos. Esses efeitos colaterais são divididos em agudos e crônicos, e incluem mucosite oral (MO), xerostomia, disfagia, odinofagia, osteorradionecrose (ORN), entre outros. (MALLICK I. & WALDRON, J.N., 2009; MAZERON R. et al., 2009)

A MO é um dos efeitos colaterais agudos mais comuns e debilitantes do tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço. Manifestando-se como eritema e feridas na

---

---

mucosa bucal, a MO pode impactar significativamente na nutrição, nos cuidados bucais e na qualidade de vida do paciente, podendo até ser motivo de interrupção do tratamento. Mesmo com vários estudos realizados ainda não se existe um consenso sobre uma única estratégia de tratamento para tal condição. Os métodos sugeridos para o manejo da MO atualmente envolvem a ênfase das orientações da higiene oral, uso de enxaguatórios bucais, aplicação tópica de anestésicos e utilização de agentes anti-inflamatórios. (AGHA-HOSSEINI F. et al., 2021; SONIS S. T., 2011)

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

## **2 REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 MUCOSITE ORAL**

Indivíduos que recebem RT, combinada ou não com QT, tem, em quase todos os casos, a chance do desenvolvimento de lesões na mucosa bucal em diferentes intensidades, decorrentes das toxicidades. Regimes de associação de tratamento podem aumentar a gravidade, intensidade e duração deste efeito colateral agudo e já na primeira semana de tratamento pode-se notar o início da inflamação nas mucosas com sinais de eritema associado a queixas de sintomatologia de queimação difusa e desconforto. (NAGARAJAN K. et al., 2015; SANTOS R. C. S. et al., 2011).

A mucosite oral (MO), nome dado a esta condição de inflamação, tem seu curso associado a fatores relacionados ao tratamento e ao paciente. Quanto ao tratamento pode-se citar a localização da lesão tumoral, a dose total, o tipo de regime de fracionamento e o volume de radiação oferecidos ao tecido. Quanto ao paciente, considera-se fatores como hábito tabagista ou etilista, higiene bucal irregular, comorbidades já observadas antes do tratamento antineoplásico e a qualidade e quantidade do fluxo salivar. Sabe-se que o comportamento da MO está também relacionado a genes que impactam diferencialmente as vias envolvidas na patogênese da doença. (FRANCO P. et al., 2017; NAGARAJAN K. et al., 2015; SONIS, S. T., 2013).

A dificuldade de higienização bucal, a alteração na quantidade e qualidade do fluxo salivar somadas a dor na região da cavidade bucal podem resultar num quadro de risco aumentado para doença periodontal, cáries, e infecções oportunistas, podendo levar no comprometimento do curso do tratamento e, principalmente, na qualidade de vida (QV) do paciente. (LALLA R. V. et al., 2014).

As lesões de MO geralmente se desenvolvem na região de mucosa jugal, ventre lingual, borda de língua, assoalho de boca e palato mole, sendo menos comum seu aparecimento nas mucosas mais queratinizadas. (SONIS S. T., 2011).

Diferente do que se pensava antes, hoje sabemos que a MO não é resultado apenas da lesão celular direta aos tecidos, mas também envolve uma série de eventos biológicos celulares complexos envolvendo a geração de espécies reativas prejudiciais de oxigênio, ativação de

---

---

fatores de transcrição (fator nuclear kB) e antiinflamatórios, ativação de vias como a da cicloxigenase e regulação de citocinas pró inflamatórias (fator de necrose tumoral TNF-alfa e interleucina IL-1beta). (LALLA R. V. et al., 2014; SONIS S. T., 2011).

Sonis S.T., em 2011, desenvolveu um modelo de definição para as cinco fases da MO, classificando-as como: iniciação, geração de resposta, sinalização e amplificação, ulceração e, por fim, reparo.

A fase de iniciação tem como característica o desenvolvimento de espécies reativas de oxigênio e conseqüente estresse oxidativo, que desempenha um papel importante na indução de fatores de transcrição que ocasionam a ativação de genes ligados a citocinas causadoras de danos aos tecidos. A segunda etapa da fase de iniciação envolve o sistema imune inato, onde as células tornadas apoptóticas ou necróticas, em conseqüência das injurias sofridas, podem liberar moléculas de padrão inflamatório associadas a danos endógenos que iniciam a toxicidade de uma forma reminiscente do padrão molecular. Essas moléculas dão início a uma sucessão de eventos biológicos que desempenham um papel na formação das lesões na mucosa. (SONIS S. T.; 2013, 2011).

Todos esses eventos levam a segunda fase da MO, a fase de resposta ao dano ou geração de resposta, que tem as conseqüências diretamente relacionadas ao epitélio da mucosa. Citocinas pró inflamatórias, cicloxigenases e fatores de crescimento endotelial são expressos como resultado dessa resposta gerada e o dano à fibrina do tecido conjuntivo leva à ativação de metaloproteinases. Esses eventos acarretam na apoptose das células do tecido basal e a resposta biológica ocorre na terceira fase, de amplificação do sinal. (SONIS S. T.; 2013, 2011).

O regime quimioterápico e a irradiação levam à interrupção da proliferação epitelial como uma resposta à cadeia apoptótica e necrótica provocada ao tecido. Assim, o estreitamento da mucosa é observado, o que se resulta na quarta fase da MO, a ulceração, que pode ultrapassar todo o epitélio. Esta fase pode ser caracterizada por um grande infiltrado de neutrófilos, macrófagos e mastócitos. (SONIS S. T., 2011).

Finalmente ocorre a fase final, a cicatrização, onde a sinalização da matriz extracelular para o epitélio está diretamente relacionada a proliferação, migração e diferenciação do tecido. O tempo de cicatrização geralmente é completo dentro de 4 semanas após a última dose de radiação, associada ou não a QT. (SONIS S. T., 2011).

---

O manejo da MO envolve sua prevenção e redução dos danos da toxicidade, com o controle dos sintomas associados, para que o paciente não tenha que ter seu tratamento oncológico interrompido por complicações envolvendo as lesões bucais. (LALLA R. V. et al., 2014)

A QV dos pacientes acometidos pela MO é significativamente afetada, bem como os custos gerais envolvendo o tratamento oncológico. Essa população passa a não tolerar o consumo de alimentos sólidos e muitas vezes passam a depender de gastrostomia para suplementação nutricional. Outro fator importante é o aumento da quantidade de medicamentos necessários para o controle de dor e desconforto, além das visitas mais frequentes aos centros de tratamento, podendo gerar aumento no número de internações. (JARONESKI L. A., 2006; LALLA R. V. et al., 2014; SONIS S. T., 2011; ELAD S. et al., 2020).

### **2.1.1 HIGIENE ORAL**

Boas instruções para a adequada higiene oral (HO) favorecem a redução da carga microbiana, prevenindo assim infecções secundárias e proporcionando conforto ao paciente. As orientações envolvem técnicas de escovação adequadas, uso do fio dental, e, quando indicado, o uso de enxaguatório antimicrobiano. Recomenda-se também o uso de hidratantes da mucosa bucal para maior conforto. Essas medidas não são utilizadas para tratamento da MO, mas na prevenção das infecções oportunistas e conforto do paciente, que podem agravar o quadro de dor, desconforto e piora na cicatrização das lesões bucais. (ELAD S. et al., 2020)

### **2.1.2 AGENTES ANTI-INFLAMATÓRIOS**

Estudos demonstraram que um agente tópico eficaz na atuação para MO induzida por radiação é a benzidamina, um anti-inflamatório não esteroide que tem sua atividade como modulador de alguns mediadores nas lesões bucais. (ELAD S. et al., 2020; SONIS S. T., 2011). Nota-se a necessidade de estudos para que se encontrem novas substâncias moduladoras da inflamação nesses pacientes, visto esta ser uma complicação diretamente relacionada a processos inflamatórios.

Devido ao seu potencial anti-inflamatório, estudos mostraram efetividade no uso de injeções subcutâneas de citocinas IL-11, alterando favoravelmente o curso da MO induzida por

---

---



quimioterápicos ou radiação, porém seus altos custos e efeitos colaterais tornam a indicação não viável para a maioria dos pacientes. (SONIS S. T., 2013).

O uso de enxaguatórios bucais anti-inflamatórios também tem se mostrado promissores na prevenção e controle da MO devido sua ação local, absorção sistêmica limitada e por ser um tipo de cuidado de fácil implementação para o paciente. Um exemplo são os medicamentos esteroidais, que atuam na supressão da inflamação através da inibição da função dos glóbulos brancos, estabilização das membranas de lisozima, inibição dos ativadores do plasminogênio e redução na síntese de mediadores inflamatórios. Entendendo a fisiopatologia da MO, nota-se a existência de um componente inflamatório durante o seu desenvolvimento, sendo assim, enxaguatórios bucais antiinflamatórios podem ser considerados para a atenuação desta via inflamatória entre a morte celular induzida pela terapia e a erosão e ulceração tecidual. (THORNTON C. P. et al., 2022)

### **2.1.3 FOTOBIMODULAÇÃO COM LASER DE BAIXA POTÊNCIA**

O uso do laser de baixa potência para fotobiomodulação tecidual mostra-se um eficiente tratamento preventivo e curativo para MO. Seu mecanismo de estímulo de respostas biológicas utilizando energia de baixa potência fornece resultados satisfatórios para efeitos anti-inflamatórios e antiálgicos, além de atuar na prevenção do surgimento das lesões. (ELAD S. et al., 2020; LALLA R. V. et al., 2014).

## **2.2 ESCALAS DE AVALIAÇÃO PARA MUCOSITE ORAL**

Existem atualmente várias escalas para a graduação da MO, avaliando as queixas do paciente, estados subjetivos da avaliação (como dor), dados objetivos (como danos ao tecido visíveis ao exame) e funcionais (como odinofagia). A necessidade de uma correta avaliação desta condição é necessária para que se possa oferecer o melhor tipo de manejo possível, trazendo assim QV ao paciente. (CHUNG Y. L. & NEWMAN N. M.P., 2017; JARONESKI L. A., 2006)

Dentre essas escalas já criadas, uma das mais utilizadas é a recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1997, que leva em consideração as observações do exame clínico e as queixas do paciente, tendo quatro graus de avaliação (Tabela 1). Esta escala

---

pode também apresentar-se na sua forma modificada, apresentando cinco graus de avaliação, que tem como foco apenas a avaliação da presença de lesões e injúrias na mucosa oral, não relacionando a sintomatologia e alimentação (Tabela 2) (RIBEIRO I. L. A. et al., 2016).

**Tabela 1:** Escala de mucosite oral segundo a OMS

<b>GRAU DE MUCOSITE ORAL</b>	<b>COMORBIDADE PARA A MUCOSA ORAL</b>
<b>Grau 0</b>	Sem alterações
<b>Grau 1</b>	Eritema, irritação, dor
<b>Grau 2</b>	Eritemas, úlceras, mantendo dieta sólida
<b>Grau 3</b>	Úlceras, apenas dieta líquida
<b>Grau 4</b>	Úlceras, impossibilidade de alimentação

**Tabela 2:** Escala de mucosite oral modificada a partir da proposta pela OMS

<b>GRAU DE MUCOSITE ORAL</b>	<b>COMORBIDADE PARA A MUCOSA ORAL</b>
<b>Grau 0</b>	Nenhum sítio com eritema, ulceração e/ou pseudomembrana
<b>Grau 1</b>	Eritema, ausência de ulceração
<b>Grau 2</b>	Eritema e ulcera e pseudomembrana acometendo apenas 1 sítio
<b>Grau 3</b>	Eritema e ulcera e pseudomembrana acometendo apenas 2 sítios
<b>Grau 4</b>	Eritema e ulcera e pseudomembrana acometendo apenas 3 sítios
<b>Grau 5</b>	Eritema e ulcera e pseudomembrana acometendo mais de 3 sítios

### 2.3 FTALOCIANINAS

As ftalocianinas são classificadas como moléculas químicas que contêm tetrâmeros cíclicos de isoindóis e que formam complexos de coordenação com a maioria dos elementos da tabela periódica. Essas moléculas têm papéis biológicos significativos e importantes nas matérias vivas, com uma ampla gama de aplicações. (HEUGEBART T.S.A. et al., 2012)

Os isoindóis, quando estabilizados e adequadamente indicados têm seu uso aplicado na química medicinal, podendo ser utilizados como agentes antibióticos e grande potencial anti-inflamatório, identificados como inibidores de isoenzimas da ciclooxigenase (COX-2). Já utilizadas comumente como corantes fotossensibilizantes para terapia fotodinâmica, as ftalocianinas são compostos que apresentam grandes propriedades antimicrobianas e antibióticas, associadas a terapia fotodinâmica ou em sua forma livre devido sua boa adesão às células microbianas e alterações causadas nos componentes celulares dos microrganismos.

(LIER J. E. & SPIKEST J. D., 1989; HEUGEBAERT T.S.A. et al., 2012; SANTOS C. A. et al., 2021)

As propriedades químicas como alta geração de oxigênio, alta fototoxicidade, alta estabilidade à luz e absorção propícia na janela fototerapêutica, tornam as ftalocianinas catiônicas mais fotodinamicamente eficazes que as aniônicas e as neutras. (GAOA Y. et al., 2018) A ftalocianina e seus derivados possuem características hidrofóbicas e hidrofílicas, que são essenciais para funções fotossensibilizantes de segunda geração, para processos fotodinâmicos ou de oxidação, quando há uma redução acentuada do rendimento quântico na baixa produção de oxigênio singleto, fato este fortemente ligado a modulação do processo inflamatório. (JIANG Z. et al. 2013; MOUSSARON A. et al., 2013; TEDESCO A.C. et al., 2013)

As ftalocianinas, quando combinadas com um átomo central correto, como por exemplo zinco ou ferro, podem exibir muitas propriedades que as tornam geradoras de moléculas de oxigênio reativo, alta estabilidade, alta flexibilidade na modificação da estrutura, facilidade de síntese e baixa toxicidade. (JIANG Z. et al., 2013; MOUSSARON A. et al., 2013)

Com uma toxicidade inferior ao flúor e carcinogenicidade negativa, os derivados aniônicos da ftalocianina apresentam ação antimicrobiana, promovendo autoativação e produção contínua de oxigênio reativo em ambientes que apresentem oxigênio molecular. (ORCINA B. F. et al., 2021).

Um estudo realizado em 2021 por ORCINA B. F. & SANTOS P. S. S. notou a relação efetiva no uso da ftalocianina de ferro autoativada e cicatrização de lesões bucais ocasionadas por infecção viral, relacionando assim o poder causador de estresse oxidativo desse componente e a inativação de microrganismos na cavidade bucal, o que evidencia também seu grande potencial anti-inflamatório.

Seu potencial para o uso em diferentes áreas da saúde em materiais biológicos mostra suas características positivas para o uso em diversos setores na indústria farmacêutica, onde suas propriedades foram fortemente estudadas, revisadas e se mostrado promissoras. (TEDESCO A.C. et al., 2013; ORCINA B. F., 2021)

---

# **3 PROPOSIÇÃO**

---

---

### **3 PROPOSIÇÃO**

A proposta deste estudo é verificar a resposta clínica anti-inflamatória da ftalocianina de ferro autoativada, avaliando os benefícios do efeito de um enxaguante bucal tendo como substância ativa esse composto químico para uso adjuvante desta solução no manejo do controle da MO em indivíduos em tratamento para CCP com RT associado ou não a outras modalidades terapêuticas.

De forma secundária, a avaliação da QV através de questionários validados para maior compreensão desta importante área a ser considerada durante o tratamento oncológico com RT dos pacientes com CCP.

# **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

---

---

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo clínico prospectivo randomizado controlado longitudinal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital de Câncer de Barretos – Hospital de Amor, sob o número 2284/2021 no CEP-HCB e CAAE 54202221.9.0000.5437 na Plataforma Brasil. Todos os participantes foram esclarecidos e receberam explicações sobre o estudo e realizaram assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Este estudo foi composto por um grupo de 28 participantes que foram randomizados pela plataforma REDCap® e divididos aleatoriamente para uso do enxaguatório bucal em grupo em uso de ftalocianina (GF) e grupo em uso de substância não ativa (GNA). Caracterizado como triplo cego, este estudo foi realizado de maneira que participante, pesquisador principal e estaticista estavam cegos quanto à randomização dos dados e entrega do enxaguante bucal aos pacientes.

Foram convidados a participar do estudo indivíduos diagnosticados com CCP que realizaram tratamento radioterápico, associado ou não a outras modalidades terapêuticas no Hospital de Amor de Barretos – São Paulo, e que passaram por avaliação odontológica, adequação bucal pré-tratamento oncológico e acompanhamento clínico durante o tratamento do câncer segundo o protocolo do Departamento de Odontologia da instituição.

Este protocolo de suporte odontológico envolve a avaliação inicial e adequação bucal do paciente prévio ao tratamento radioterápico:

- Realização de exame de imagem na consulta inicial (radiografia panorâmica de mandíbula e/ou tomografia computadorizada de feixe cônico);
  - Anamnese detalhada;
  - Orientações sobre as alterações bucais possíveis secundárias ao tratamento radioterápico;
  - Instrução de higiene oral;
  - Avaliação da necessidade e execução de extração dentária, tratamento periodontal, restaurador e endodôntico previamente ao tratamento radioterápico segundo o Protocolo Operacional Padrão (POP) do Departamento.
- 
-

Durante o tratamento radioterápico os indivíduos seguiram em acompanhamento odontológico segundo os critérios de suporte ao paciente de acordo com os critérios da instituição, que são:

- Fotobiomodulação com laser de baixa potência (Laser DUO Mm Optics Portátil 660nm – 808nm® e Laser Therapy XT DMC ABC 660nm- 810nm®, sendo para tratamento preventivo para MO a utilização do comprimento de onda vermelho visível (660nm), 1 joule de energia a cada 10 segundos por ponto, potência de 100mW, em dias alternados, e para o tratamento da MO e analgesia o comprimento de onda infravermelho (808/810nm), 2 joules de energia a cada 20 segundos por ponto para o tratamento e 3 joules de energia a cada 30 segundos por ponto para analgesia, potência de 100mW, diariamente. Cada sessão preventiva envolve aproximadamente 39 pontos por toda a cavidade oral (mucosa jugal bilateralmente, língua, assoalho bucal, mucosa labial superior e inferior e palato duro e mole), seguro a distância de 1cm como margem de segurança da área tumoral;
- Orientações de cuidados bucais gerais como hidratação, cuidados com a alimentação, reforço das orientações de higiene bucal, prescrição de analgésicos tópicos ou outras substâncias adjuvantes para o tratamento e manejo da MO;
- Prevenção e manejo de infecções fúngicas e virais oportunistas, com reforço de orientações de higiene bucal, uso de medicações tópicas ou sistêmicas quando necessário, de acordo com POP institucional.

Todas as orientações de cuidados bucais para o período durante o tratamento radioterápico são os preconizados segundo os critérios e protocolos orientados pelo Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC (ELAD, S. et al., 2020);

Após a seleção e aceite para participação do estudo os participantes foram orientados quanto a utilização da substância teste de acordo com a randomização dos grupos participantes da pesquisa do seguinte modo: 30 minutos após a higiene bucal completa, realizada conforme as instruções dadas na primeira consulta odontológica, deveria ser feito um bochecho de duração de 1 minuto, com 5ml da solução oferecida, sem realizar nenhum enxague após ou diluição da solução em água. Os participantes foram orientados a realizar os bochechos diariamente, num período de 8 em 8 horas (3 vezes ao dia), iniciando-se a partir da 1ª sessão de RT até sua última sessão. Ambos os enxaguantes (substância ativa e placebo) estavam

---



envasados em frascos de 650mls, com aparência idêntica, diferenciados apenas pelo número de série de fábrica utilizados para a randomização.

## **4.2 METODOLOGIA**

### **4.2.1 AVALIAÇÕES CLÍNICAS**

Durante o período de uso da solução os participantes foram avaliados exclusivamente pelo pesquisador principal com a frequência de um intervalo de aproximadamente 5 dias, equivalente a 1000cGys entre as avaliações, o que resultou em três momentos (1000cGy – 2000cGy, 3000cGy – 4000cGy, 5000cGy – 7000cGys) (Figura 2).

As avaliações envolveram a realização do exame clínico bucal e graduação da MO a partir da escala de graduação de MO tradicional da OMS (Tabela 1) e da escala OMS Modificada (Tabela 2).

No exame clínico bucal foram avaliadas as condições: higiene bucal, coloração, hidratação e integridade das mucosas, presença de lesões e ou infecções oportunistas em toda a extensão da cavidade bucal. Nestas consultas, quando possível, também foram realizados registros fotográficos de toda cavidade bucal para posterior avaliação das condições bucais encontradas. Os dados coletados foram armazenados na plataforma REDcap®, obedecendo os descritos pela lei geral de proteção de dados.

### **4.2.2 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA**

Foram aplicados os questionários de qualidade de vida: Oral Health Impact Profile (OHIP-14) para avaliação do impacto da saúde bucal na QV (Anexo 1) e European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module (EORTC-QLQ H&N43) para avaliação de QV global, impacto da doença e dos efeitos colaterais decorrentes do tratamento para o CCP (Anexo 2).

Estes questionários foram aplicados pelo pesquisador principal em 4 tempos: no dia de sua 1ª sessão de RT (T1) seguindo até serem completados 4 tempos, tendo sido os outros 3 realizados juntamente com as avaliações clínicas (T2, T3 e T4) (Figura 1).

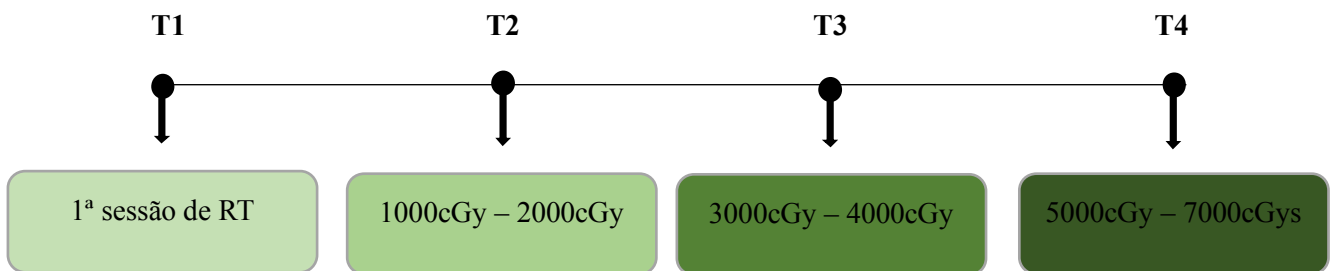
---

---

Para análise de significância estatística na comparação entre os grupos foram avaliados somente os valores das dimensões de T4, visto ser este o período em que os participantes receberam a quantidade total de doses do tratamento radioterápico.

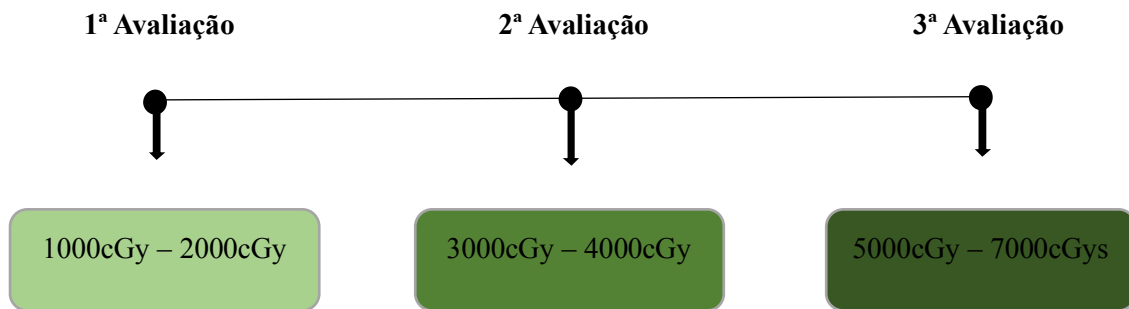
*Cronologia das avaliações*

-Aplicação dos questionários de QV:



**Figura 1:** Tempos de aplicação dos questionários de QV

-Avaliação do grau de MO:



**Figura 2:** Tempos de avaliação dos graus de MO

---

---

### **4.3 PARTICIPANTES DO ESTUDO**

Este estudo foi composto por uma amostra de conveniência de 28 participantes com diagnóstico de CCP que foram submetidos ao tratamento radioterápico, associado ou não a outras modalidades terapêuticas. Estes indivíduos foram divididos em dois grupos: os usuários do enxaguante bucal com ftalocianina (GF) e os usuários do enxaguante bucal com substância não ativa (GNA). Na realização deste estudo ambos os grupos receberam acompanhamento odontológico protocolar do Departamento de Odontologia do Hospital de Câncer de Barretos – Hospital de Amor, conforme citado no campo 4.1.

#### **4.3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

Foram convidados a participar deste estudo indivíduos diagnosticados com CCP que receberam tratamento radioterápico em algum momento do seu plano de tratamento, que nunca haviam realizado tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço, acima de 18 anos, que não tinham histórico de alergia ao princípio ativo estudado, que compreenderam as orientações do uso do enxaguante bucal e que estavam aptos física e cognitivamente a realizar o movimento de bochecho.

#### **4.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos da participação os indivíduos que estivessem recebendo tratamento oncológico em outros sítios que não a região de cabeça e pescoço, mulheres em período gestacional, em tratamento devido recidiva ou segundo tumor primário em região de cabeça e pescoço, aqueles que por motivo de motricidade e/ou cognição não conseguiam fazer uso da solução para bochechos durante 1 minuto e aqueles que não receberam o acompanhamento odontológico protocolar do Departamento de Odontologia antes do tratamento radioterápico.

---

---

#### **4.4 RANDOMIZAÇÃO**

A randomização dos participantes foi realizada por meio do software REDCap® do Hospital de Câncer de Barretos – Hospital de Amor. Tal randomização foi realizada na escala 1:1, sendo um estudo triplo cego, onde paciente, pesquisador e estaticista estiveram cegos quanto a entrega da solução aos pacientes. Foi contado com a ajuda de um participante responsável pela randomização da planilha de dados no software REDCap® e pela entrega das soluções aos participantes.

#### **4.5 MÉTODOS ESTATÍSTICOS**

Inicialmente os dados foram descritos por meio de tabelas com medidas de tendência central e dispersão para as variáveis quantitativas e valores absolutos e relativos para as variáveis qualitativas.

Com a intenção de avaliar a presença de MO entre os 2 grupos randomizados, foram utilizados testes estatísticos para comparação de proporções, tais como Teste Qui-Quadrado ou Exato de Fisher.

Em seguida foram empregadas técnicas de análise longitudinal a fim de observar a variação da qualidade de vida ao longo do tempo entre os dois grupos. Para isso, o Teste de Friedman foi utilizado.

Os dados foram analisados por meio do software SPSS versão 27 adotando o nível de significância de 5%, coletados e armazenados na plataforma REDCap da Fundação Pio XII (Hospital de Câncer de Barretos – Hospital de Amor), obedecendo os descritos da lei geral de proteção de dados pessoais.

---

---

# **5 RESULTADOS**

---

---

## 5 RESULTADOS

### 5.1 PARTICIPANTES

Este estudo foi composto por uma amostra (n) de 28 participantes portadores de CCP, sendo 15 (71,4%) indivíduos do gênero masculino e 6 (28,6%) indivíduos do gênero feminino, com idade média de 57,95 anos, sendo a máxima 76 anos, mínima 37 e mediana de 58 anos.

Deste grupo total foram excluídos 7 (25%) participantes, onde 5 (33,3%) participantes faziam parte do grupo em uso de ftalocianina (GF) e 2 (15,4%) faziam parte do grupo em uso de substância não ativa (GNA), representando 25% do valor total dos participantes desta pesquisa (Tabela 3). Os motivos que levaram à exclusão desses participantes foram: não adesão ao método de utilização do enxaguante bucal, ardência em mucosas após o início do uso da solução e não adesão ao tratamento oncológico.

**Tabela 3:** Inclusão e Exclusão dos participantes

	Grupo					
	GF		GNA		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Incluídos</b>	10	66,7%	11	84,6%	21	75,0%
<b>Excluídos</b>	5	33,3%	2	15,4%	7	25,0%

### 5.2 TABAGISMO E ETILISMO

Tratando-se dos hábitos dos participantes foram considerados para este estudo o tabagismo e etilismo. Quanto ao hábito de tabagismo 5 (23,8%) referiram-se como não fumantes; 8 (38,1%) referiram-se ex-fumantes e 8 (38,1%) declararam-se fumantes ativos (Tabela 4). Quanto ao hábito do etilismo 8 (38,1%) declararam não consumirem bebidas alcoólica, 5 (23,8%) referiram-se como ex-etilistas e 8 (38,1%) declararam-se como etilistas ativos (Tabela 5).

Tabela 4: Hábitos tabagistas

<b>Tabagismo</b>						
	<b>GF</b>		<b>GNA</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Não</b>	1	10,0%	4	36,4%	5	23,8%
<b>Ex-tabagista</b>	4	40,0%	4	36,4%	8	38,1%
<b>Tabagista ativo</b>	5	50,0%	3	27,3%	8	38,1%

Tabela 5: Hábitos etilistas

<b>Etilismo</b>						
	<b>GF</b>		<b>GNA</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Não</b>	3	30,0%	5	45,5%	8	38,1%
<b>Ex-etilista</b>	3	30,0%	2	18,2%	5	23,8%
<b>Etilista ativo</b>	4	40,0%	4	36,4%	8	38,1%

## 5.3 TRATAMENTO ONCOLÓGICO

### 5.3.1 LOCALIZAÇÃO TUMORAL E REGIÃO DE TRATAMENTO

As regiões tumorais e áreas de tratamento dos pacientes incluídos nesta pesquisa incluíram tumores em cavidade bucal, tumores em cavidade nasal e tumores com envolvimento de linfonodos submandibulares. Foram identificados 16 (76,20%) pacientes que receberam RT em cavidade bucal, 2 (9,5%) em cavidade nasal e 3 (23,8%) em região de linfonodos submandibulares (Tabela 6).

Tabela 6: Divisão entre grupos a partir da localização tumoral

<b>Localização Tumoral</b>						
	<b>GF</b>		<b>GNA</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Boca</b>	10	100%	6	54,60%	16	76,20%
<b>Cavidade Nasal</b>	0	0,00%	2	18,20%	2	9,50%
<b>Linfonodos Submandibulares</b>	0	0,00%	3	27,30%	3	23,80%

### 5.3.2 TIPOS DE TRATAMENTO

Em relação ao número total de participantes do estudo, 20 (95,2%) realizaram tratamentos combinados que abrangiam cirurgia, RT e QT, e 1 (4,8%) recebeu apenas tratamento radioterápico exclusivo, que fazia parte do grupo GF (10% de todo o grupo). Dos que receberam a modalidade combinada 9 (90%) faziam parte do grupo GF e 11 (100%) do grupo GNA. As modalidades terapêuticas combinadas (cirurgias, quimioterápicos e tipo de RT) realizadas podem ser visualizados nas tabelas 7 e 8 e gráficos 1 e 2.

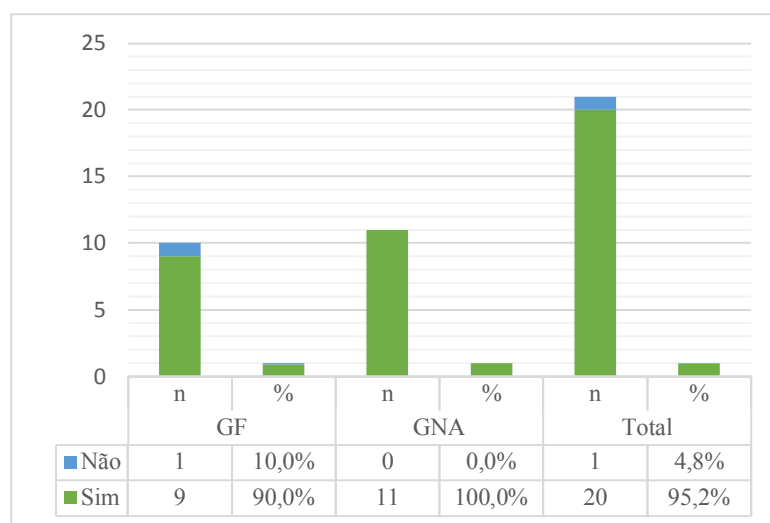


Tabela 7 e Gráfico 1: Tratamentos combinados

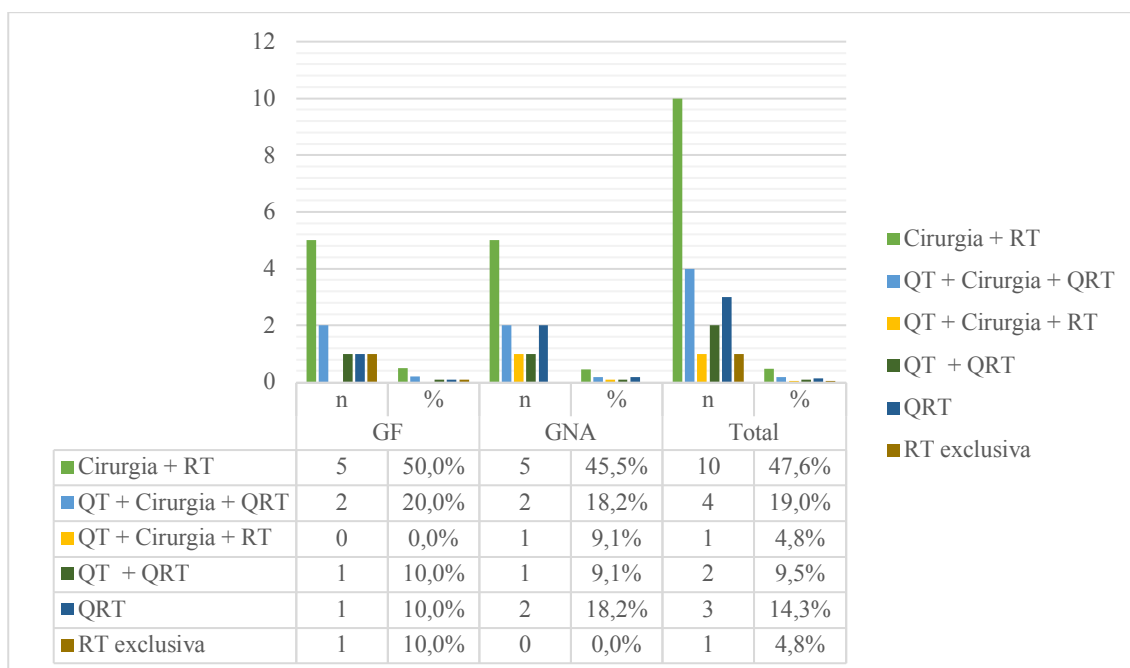


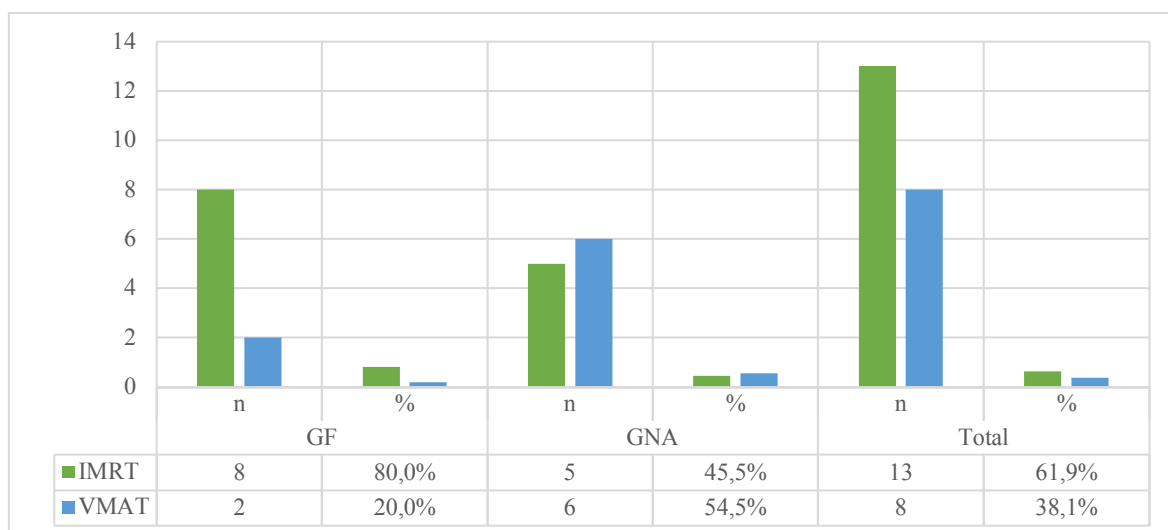
Tabela 8 e Gráfico 2: Tipos de terapias combinadas entre si, sendo elas: cirurgia, radioterapia (RT) e quimioterapia (QT)



### 5.3.2.1 TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

Considerando o tratamento radioterápico realizado pode-se observar a utilização de 2 modalidades, o tipo IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) e VMAT (Volumetric Arc Therapy). No grupo total dos participantes deste trabalho 13 (61,9%) receberam tratamento com a modalidade IMRT e 8 (38,1%) realizaram a modalidade VMAT.

Considerando a divisão dos grupos, 8 (80%) do grupo GF e 5 (45,5%) do grupo GNA realizaram a modalidade IMRT e 2 (20%) do grupo GF e 6 (54,5%) do grupo GNA realizaram a modalidade VMAT. Estes dados podem ser visualizados na tabela 9, gráfico 3.



**Tabela 9 e Gráfico 3:** Modalidades de tratamento radioterápicos utilizados nos participantes da pesquisa

### 5.3.2.2 DOSE TOTAL DO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

Quanto ao valor total recebido pelos participantes deste trabalho pode-se observar que em todo grupo total foram recebidos 4 valores totais, sendo eles 5000cGys, 6000cGys, 6600cGys e 7000cGys. Analisados separadamente 5 participantes (23,8%) do grupo total receberam 5000cGys totais de RT, 2 (9,2%) receberam 6000cGys, 7 (33,4%) receberam 6600cGys e 7 (33,4%) receberam 7000cGys.

A visualização das porcentagens e divisões por grupos podem feita a partir da tabela 10.

**Tabela 10:** Quantidade total de radiação envolvida no tratamento dos participantes da pesquisa entre Grupo Ftalocianina (GF) e Grupo com substância não ativa (GNA).

<b>Dose Total RT (cGy)</b>						
	<b>GF</b>		<b>GNA</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>5000</b>	2	20,0%	3	27,7%	5	23,8%
<b>6000</b>	1	10,0%	1	9,1%	2	9,2%
<b>6600</b>	3	30,0%	4	36,6%	7	33,4%
<b>7000</b>	4	40,0%	3	27,3%	7	33,4%

### 5.3.2.3 FRACIONAMENTO

Tratando-se do regime de fracionamento dos participantes deste trabalho:

- 20 sessões realizadas por 5 participantes (23,8% do grupo total), sendo 2 (20%) do grupo GF e 3 (27,3%) do grupo GNA;
- 25 sessões realizadas por apenas 1 participante do grupo GNA (4,8% do grupo total e 9,1% do grupo GNA);
- 30 sessões realizadas por apenas 1 participante do grupo GF (4,8% do grupo total, 10% do grupo GF);
- 33 sessões realizadas por 14 participantes (66,7% do grupo total), sendo 7 (70%) do grupo GF e 7 (63,6%) do grupo GNA).

A visualização das porcentagens e divisões por grupos podem feita a partir da tabela 11.

**Tabela 11:** Quantidade de frações de RT utilizados na amostra estudada.

<b>Frações de RT</b>						
	<b>GF</b>		<b>GNA</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>20</b>	2	20,0%	3	27,3%	5	23,8%
<b>25</b>	0	0,0%	1	9,1%	1	4,8%
<b>30</b>	1	10,0%	0	0,0%	1	4,8%
<b>33</b>	7	70,0%	7	63,6%	14	66,7%

## 5.4 TRATAMENTO ODONTOLÓGICO

### 5.4.1 TRATAMENTO ODONTOLÓGICO DURANTE O TRATAMENTO RADIOTERÁPICO

Baseando-se nos critérios de inclusão deste trabalho, 100% dos participantes receberam tratamento e acompanhamento odontológico durante o tratamento oncológico, de acordo com o POP institucional do Hospital de Câncer de Barretos – Hospital de Amor.

Nesta fase do tratamento todos os participantes receberam a terapia com laser de baixa potência para prevenção e tratamento de MO, por tratar-se de uma terapia já consolidada efetiva para este fim como relatado por Elad, S. et al.; 2020; Lalla, R. V. et al., 2014 na literatura. O protocolo utilizado na instituição baseia-se nas diretrizes estabelecidas pela Multinational Association Of Supportive Care in Cancer (MASCC, 2020), sendo para tratamento preventivo para MO a utilização do comprimento de onda vermelho visível (660nm), 1 joule de energia a cada 10 segundos por ponto, potência de 100mW, em dias alternados, e para o tratamento da MO e analgesia o comprimento de onda infravermelho (808/810nm), 2 joules de energia a cada 20 segundos por ponto para o tratamento e 3 joules de energia a cada 30 segundos por ponto para analgesia, potência de 100mW, diariamente. Os aparelhos utilizados na instituição foram Laser DUO Mm Optics Portátil 660nm – 808nm® e Laser Therapy XT DMC ABC 660nm-810nm®.

Houve também o acompanhamento para que fosse realizado:

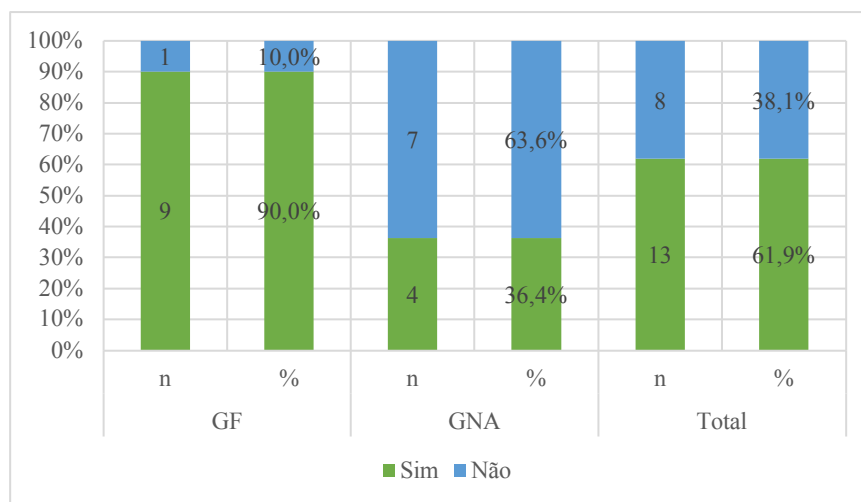
- Prevenção e manejo das infecções oportunistas induzidas secundariamente ao tratamento radioterápico;
- Manejo de efeitos colaterais agudos como: desidratação das mucosas, queixas de xerostomia e disgeusia;
- Manejo dos sintomas como dor e ardência nas mucosas bucais;
- Controle e reforço da higiene oral em todos os atendimentos;
- Acompanhamento das alterações de paladar juntamente com a equipe de nutrição do departamento

As condutas para esses fins foram realizadas de acordo com o POP da instituição e envolviam a prescrição de antifúngicos tópicos e sistêmicos, hidratantes para a mucosa bucal e uso de soluções antissépticas e antiinflamatórias, porém dentre o grupo total houve necessidade

---

---

de realização de prescrições medicamentosas em para apenas 13 (61,9%) dos pacientes, como pode ser visualizado no gráfico 4.



**Gráfico 4:** Uso de soluções adjuvantes padrão do protocolo da instituição, pelos grupos pesquisados

Os fármacos utilizados de maneira geral foram: Nistatina oral como tratamento antifúngico tópico e Fluconazol como tratamento antifúngico sistêmico, digluconato de clorexidina 0,12% para manejo e controle da placa bacteriana em pacientes com dificuldade na realização da higiene oral, hidrocloreto de benzidamina (Flogoral®) como anti-inflamatório e analgésico tópico e isetionato de hexamina + cloridrato de tetraína (Hexomedine®) como antisséptico e analgésico tópico e soluções hidratantes da mucosa oral, e podem ser visualizados na tabela 12 divididos entre os grupos.

**Tabela 12:** Fármacos e soluções adjuvantes utilizadas

Fármacos e Soluções adjuvantes						
	GF		GNA		Total	
	n	%	n	%	n	%
<b>Antifúngico tópico</b>	1	10,0%	0	0,0%	1	4,8%
<b>Antifúngico tópico + sistêmico</b>	1	10,0%	0	0,0%	1	4,8%
<b>Digluconato de Clorexidina 0,12%</b>	1	10,0%	0	0,0%	1	4,8%
<b>Flogoral®</b>	2	20,0%	2	18,2%	4	19,0%
<b>Flogoral® + Hexomedine®</b>	0	0,0%	1	9,1%	1	4,8%
<b>Hexomedine®</b>	2	20,0%	0	0,0%	2	9,5%
<b>Hidratante de Mucosas + Flogoral®</b>	2	20,0%	0	0,0%	2	9,5%
<b>Hidratante de Mucosas + Flogoral® + Antifúngico tópico</b>	0	0,0%	1	9,1%	1	4,8%

## 5.5 AVALIAÇÃO DE MUCOSITE ORAL

Conforme definido na metodologia deste trabalho todos os pacientes foram avaliados em 3 diferentes momentos do tratamento radioterápico, para graduação da condição da MO segundo o score OMS e OMS Modificado e posterior comparação da gravidade e/ou piora entre os grupos (a divisão dos tempos pode ser melhor visualizada conforme a figura 2 no item 4.2).

Todas as avaliações foram realizadas pelo pesquisador principal, utilizando-se de um espelho clínico e gaze para observação de mucosa jugal bilateral, mucosa labial e lábio superior e inferior, borda de língua direita e esquerda, assoalho de boca, fundo de vestibulos superiores e inferiores, dorso e ventre de língua, palato duro e palato mole.

### 5.5.1 TEMPO I

Esta avaliação foi realizada após o recebimento de 1000 a 2000cGys de RT pelos participantes.

De maneira geral, o maior grau de mucosite oral apresentado pelo grupo total de pacientes (21) neste momento de avaliação foi o grau I na escala OMS com 7 (33,3%) participantes e grau I também na escala OMS modificada com 7 (33,3%) participantes.

Avaliando os grupos isoladamente nota-se que ambos apresentaram variação nos graus tanto da escala OMS quanto OMS Modificada, o que pode ser observado na tabela 13.

**Tabela 13:** Graus de MO no TI de avaliação entre os grupos.

Tempo I						
OMS	GF		GNA		Total	
	n	%	n	%	n	%
0	3	30,0%	3	27,3%	6	28,6%
1	2	20,0%	5	45,5%	7	33,3%
2	3	30,0%	2	18,2%	5	23,8%
3	2	20,0%	1	9,1%	3	14,3%
4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>OMS Modificada</b>						
0	3	30,0%	3	27,3%	6	28,6%
1	2	20,0%	5	45,5%	7	33,3%
2	2	20,0%	0	0,0%	2	9,5%
3	3	30,0%	1	9,1%	4	19,0%
4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
5	0	0,0%	2	18,2%	2	9,5%

Pela análise estatística dos dados realizadas através dos testes qui-quadrado e exato de fisher o resultado obtido foi de  $p = n.s.$  quando comparados os graus de mucosite oral entre o grupo GF ou GNA tanto pelo score OMS quanto OMS Modificado. Porém ao avaliar-se os dados separadamente entre os grupos é possível notar que 2 pacientes desenvolveram MO grau 5 pela escala OMS Modificada e encontravam-se no grupo GNA.

### 5.5.2 TEMPO II

Esta avaliação foi realizada após o recebimento de 3000 a 4000cGys de RT pelos participantes.

Analisando o grupo total (21) neste momento o maior grau de MO atingido foi 2 pela escala OMS com 8 (38,1%) participantes e grau 1 pela escala OMS Modificada com 8 (38,1%) participantes.

Avaliando os grupos isoladamente nota-se que ambos apresentaram variação nos graus tanto da escala OMS quanto OMS Modificada, porém no T2 as maiores variações foram observadas entre os níveis 1, 2 e 3 na escala OMS e 1, 2 e 5 na escala OMS Modificada.

**Tabela 14:** Graus de MO no TII de avaliação entre os grupos

<b>Tempo II</b>						
<b>OMS</b>	<b>GF</b>		<b>GNA</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	0	0,0%	1	9,1%	1	4,8%
<b>1</b>	1	10,0%	7	63,6%	8	38,1%
<b>2</b>	6	60,0%	2	18,2%	8	38,1%
<b>3</b>	3	30,0%	1	9,1%	4	19,0%
<b>4</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>OMS Modificada</b>						
<b>0</b>	0	0,0%	1	9,1%	1	4,8%
<b>1</b>	1	10,0%	7	63,6%	8	38,1%
<b>2</b>	4	40,0%	0	0,0%	4	19,0%
<b>3</b>	2	20,0%	0	0,0%	2	9,5%
<b>4</b>	1	10,0%	0	0,0%	1	4,8%
<b>5</b>	2	20,0%	3	27,3%	5	23,8%

Na análise estatística dos dados realizada através dos testes qui-quadrado e exato de fisher no T2 para a comparação dos graus de MO entre os grupos, obteve-se um valor de significância de 0,037 para escala OMS e 0,027 para escala OMS Modificada, o que evidenciou que os maiores graus de MO avaliados neste tempo foram do grupo GF. (O nível de significância estatística considerado foi de 5%,  $p < 0,05$ )

### 5.5.3 TEMPO III

Esta avaliação foi realizada após o recebimento de 5000 a 7000cGys de RT pelos participantes.

Observando-se o grupo total (21) neste momento, pela escala OMS o maior número de participantes (8) apresentaram o grau 2, e pela escala OMS Modificada o maior número de participantes (8) apresentaram o grau 1.

Avaliando os grupos isoladamente ambos apresentaram variação nos graus tanto da escala OMS quanto OMS Modificada, porém no T3 as maiores variações nos grupos foram observadas entre os níveis 1, 2 e 3 na escala OMS e 0, 1, 2, e 5 na escala OMS Modificada.

**Tabela 15:** Graus de MO no TIII de avaliação entre os grupos

<b>Tempo III</b>						
<b>OMS</b>	<b>GF</b>		<b>GNA</b>		<b>Total</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	0	0,0%	2	18,2%	2	9,5%
<b>1</b>	1	10,0%	6	54,5%	7	33,3%
<b>2</b>	6	60,0%	2	18,2%	8	38,1%
<b>3</b>	3	30,0%	1	9,1%	4	19,0%
<b>4</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>OMS Modificada</b>						
<b>0</b>	0	0,0%	2	18,2%	2	9,5%
<b>1</b>	2	20,0%	6	54,5%	8	38,1%
<b>2</b>	4	40,0%	0	0,0%	4	19,0%
<b>3</b>	2	20,0%	1	9,1%	3	14,3%
<b>4</b>	1	10,0%	0	0,0%	1	4,8%
<b>5</b>	1	10,0%	2	18,2%	3	14,3%

Na análise estatística dos dados realizada através dos testes qui-quadrado e exato de fisher no T3 para a comparação dos graus de MO entre os grupos, obteve-se um valor de significância de 0,036 e 0,031 respectivamente quando comparados os grupos pelos valores da escala OMS e  $p = \text{s.n.}$  quando comparados pela escala OMS Modificada. (O nível de significância estatística considerado foi de 5%,  $p < 0,05$ )

## **5.6 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA**

Conforme definido na metodologia deste trabalho, os pacientes foram avaliados em 4 diferentes momentos do tratamento para avaliação da qualidade de vida e do impacto gerado pelo tratamento (a divisão dos tempos pode ser melhor visualizada conforme a figura 1 no item 4.2).

Para as avaliações foram utilizados neste trabalho os questionários: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck (EORTC – QLQ H&N43) e Oral Health Impact Profile (OHIP-14).

### **5.6.1 EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE HEAD AND NECK (EORTC-QLQH&N43)**

O questionário EORTC – QLQ H&N43 avalia 19 dimensões da qualidade de vida de maneira generalizada do indivíduo com CCP, sendo elas dor na boca (PA), deglutição (SW), problemas com os dentes (TE), boca seca e saliva pegajosa (DR), problemas com os sentidos (SE), fala (SP), imagem corporal (BI), alimentação social (SO), sexualidade (SX), problemas com ombro (SH), problemas de pele (SK), medo de progressão (ANX), problemas para abrir a boca (OM), tosse (CO), contato social (SC), inchaço no pescoço (SN), perda de peso (WL), problemas com cicatrização de feridas (WO) e problemas neurológicos. (NE).

As respostas deste questionário são feitas a partir de uma escala tipo Likert, que varia de 1 a 4, sendo 1 = nada, 2 = um pouco, 3 = moderadamente e 4 = muito. As avaliações são baseadas em medidas de escores, variando entre 0 – 100, sendo que quanto mais alto o escore pior a intensidade da dimensão avaliada.

---

---



## 5.6.1.1 TEMPO I

Esta avaliação foi realizada no início do tratamento radioterápico, no primeiro dia de acompanhamento odontológico dos participantes.

Neste período podemos observar que a maioria dos participantes, em ambos os grupos, não apresentaram médias que indicassem comprometimento grave de uma maneira geral, porem pode-se observar uma média de comprometimento moderado nas dimensões sexualidade, problemas com os ombros e medo de progressão no grupo GF. Também no grupo GF pode-se notar um comprometimento nulo para a dimensão problemas com cicatrização de feridas, sendo este o único com este valor para ambos os grupos neste momento de avaliação. Também pode se observar que o GNA teve contrastante maior dificuldade com abertura bucal que o GF.

**Tabela 16:** Médias dos grupos na avaliação das dimensões do questionário QLQ-H&N43 no tempo I.

<b>TEMPO 1</b>		
<b>Dimensão</b>	<b>Médias</b>	
	<b>GF</b>	<b>GNA</b>
<b>Pain in the mouth</b>	18,33	4,55
<b>Swallowing</b>	22,50	11,36
<b>Problems with teeth</b>	35,56	18,18
<b>Dry mouth and sticy saliva</b>	30,00	34,85
<b>Problems with senses</b>	20,00	30,30
<b>Speech</b>	38,67	18,18
<b>Body image</b>	17,78	13,13
<b>Social eating</b>	30,83	12,88
<b>Sexuality</b>	56,67	18,18
<b>Problems with shoulder</b>	56,67	12,12
<b>Skin problems</b>	10,00	10,10
<b>Fear of progression</b>	53,33	37,88
<b>Problems opening mouth</b>	10,00	45,45
<b>Coughing</b>	6,67	15,15
<b>Social contact</b>	43,33	18,18
<b>Swelling in the neck</b>	26,67	6,06
<b>Weith loss</b>	26,67	3,03
<b>Problems with wound healing</b>	0,00	6,06
<b>Neurological problems</b>	10,00	3,03

## 5.6.1.2 TEMPO II

Esta avaliação foi realizada após o recebimento de 1000 a 2000cGys de RT pelos participantes.

Neste momento nota-se o aumento das médias em ambos os grupos, indicando piora nos níveis de qualidade de vida. No grupo GF, as dimensões que se pode considerar acometidas com impacto moderado foram problemas com os dentes, boca seca e fala. Foi possível identificar um acometimento grave na dimensão sexualidade, com a maior média do grupo. Já no grupo GNA, as dimensões que apresentaram acometimento moderado foram problema com os sentidos e sexualidade.

As dimensões que apresentaram menores médias em ambos os grupos foram imagem corporal, problemas com a pele, contato social, inchaço no pescoço, problemas com a cicatrização de feridas e problemas neurológicos.

**Tabela 17:** Médias dos grupos na avaliação das dimensões do questionário QLQ-H&N43 no tempo II.

<b>TEMPO 2</b>		
<b>Dimensão</b>	<b>Médias</b>	
	<b>GF</b>	<b>GNA</b>
<b>Pain in the mouth</b>	30,00	17,42
<b>Swallowing</b>	36,67	17,42
<b>Problems with teeth</b>	53,33	15,15
<b>Dry mouth and sticy saliva</b>	50,00	43,94
<b>Problems with senses</b>	46,67	51,52
<b>Speech</b>	53,33	24,24
<b>Body image</b>	24,44	14,14
<b>Social eating</b>	41,67	21,97
<b>Sexuality</b>	90,00	48,48
<b>Problems with shoulder</b>	31,67	3,03
<b>Skin problems</b>	17,78	11,11
<b>Fear of progression</b>	46,67	9,09
<b>Problems opening mouth</b>	40,00	45,45
<b>Coughing</b>	33,33	15,15
<b>Social contact</b>	13,33	24,24
<b>Swelling in the neck</b>	16,67	3,03
<b>Weith loss</b>	23,33	24,24
<b>Problems with wound healing</b>	6,67	6,06
<b>Neurological problems</b>	23,33	0,00

## 5.6.1.3 TEMPO III

Esta avaliação foi realizada após o recebimento de 3000 a 4000cGys de RT pelos participantes.

Observa-se neste período que as dimensões que apresentaram acometimento moderado no grupo GF se mantiveram as mesmas, sendo problemas com os dentes e problemas com os sentidos. Neste momento outras dimensões também apresentaram acometimento moderado, sendo fala e medo de progressão. Foi mantido com a maior média do grupo a dimensão sexualidade, alcançando o maior score do questionário, indicando acometimento grave na qualidade de vida.

No grupo GNA as dimensões: boca seca, problemas com os sentidos, sexualidade, problemas com abertura bucal e perda de peso foram as que apresentaram médias moderadas com tendência crescente.

**Tabela 18:** Médias dos grupos na avaliação das dimensões do questionário QLQ-H&N43 no tempo III.

<b>TEMPO 3</b>		
<b>Dimensão</b>	<b>Médias</b>	
	<b>GF</b>	<b>GNA</b>
<b>Pain in the mouth</b>	31,67	25,76
<b>Swallowing</b>	32,50	21,97
<b>Problems with teeth</b>	53,33	15,15
<b>Dry mouth and sticy saliva</b>	43,33	59,09
<b>Problems with senses</b>	53,33	68,18
<b>Speech</b>	50,67	26,67
<b>Body image</b>	22,22	22,22
<b>Social eating</b>	30,83	31,82
<b>Sexuality</b>	100,00	89,39
<b>Problems with shoulder</b>	20,00	6,06
<b>Skin problems</b>	33,33	28,28
<b>Fear of progression</b>	53,33	18,18
<b>Problems opening mouth</b>	33,33	60,61
<b>Coughing</b>	36,67	9,09
<b>Social contact</b>	30,00	21,21
<b>Swelling in the neck</b>	10,00	3,03
<b>Weith loss</b>	16,67	27,27
<b>Problems with wound healing</b>	3,33	3,03
<b>Neurological problems</b>	16,67	6,06

## 5.6.1.4 TEMPO IV

Esta avaliação foi realizada após o recebimento de 5000 a 7000cGys de RT pelos participantes. Devido o esquema de fracionamento radioterápico, 2 pacientes do grupo GF não foram incluídos pois já haviam finalizado seu tratamento.

Neste momento de avaliação pode-se notar uma diminuição das médias dos valores na maioria das dimensões no grupo GF, tendo apresentado um acometimento moderado a crescente apenas a dimensão problema com os dentes e medo de progressão. A dimensão sexualidade manteve-se em seu score máximo, dando ainda ênfase para a piora da qualidade de vida dos participantes nesta dimensão.

No grupo GNA mantiveram-se aproximados os valores das médias da avaliação anterior, com valores moderados a altos nas médias das dimensões problema com os sentidos, sexualidade e problemas com abertura bucal.

Também pode-se observar que a dimensão problemas com a cicatrização de feridas apresentou acometimento nulo no grupo GF, sendo esta a única média nula dentre todas avaliadas em ambos os grupos.

**Tabela 19:** Médias dos grupos na avaliação das dimensões do questionário QLQ-H&N43 no tempo IV.

<b>TEMPO 4</b>		
<b>Dimensão</b>	<b>Médias</b>	
	<b>GF</b>	<b>GNA</b>
<b>Pain in the mouth</b>	31,25	29,55
<b>Swallowing</b>	35,42	26,52
<b>Problems with teeth</b>	69,44	23,23
<b>Dry mouth and sticy saliva</b>	43,75	53,03
<b>Problems with senses</b>	43,75	74,24
<b>Speech</b>	47,50	34,55
<b>Body image</b>	31,94	11,11
<b>Social eating</b>	46,88	43,18
<b>Sexuality</b>	100,00	87,88
<b>Problems with shoulder</b>	12,50	3,03
<b>Skin problems</b>	37,50	34,34
<b>Fear of progression</b>	60,42	30,30
<b>Problems opening mouth</b>	29,17	69,70
<b>Coughing</b>	29,17	18,18
<b>Social contact</b>	29,17	21,21
<b>Swelling in the neck</b>	25,00	3,03
<b>Weith loss</b>	12,50	21,21
<b>Problems with wound healing</b>	0,00	6,06
<b>Neurological problems</b>	4,17	3,03

### **5.6.2 ORAL HEALTH IMPACT PROFILE (OHIP-14)**

Para avaliação específica do impacto da saúde bucal na qualidade de vida foi usado o questionário OHIP-14, que propõe uma classificação em 7 dimensões, sendo elas: limitação funcional (LF), dor (D), desconforto psicológico (DP), incapacidade física (IF), incapacidade psicológica (IP), incapacidade social (IS) e deficiência (DF), apresentando também uma dimensão geral.

As respostas se apresentam numa escala numérica em que 0 = nunca, 1 = dificilmente, 2 = às vezes, 3 = quase sempre e 4 = sempre. Esses valores são multiplicados pelos pesos correspondente, podendo-se obter o impacto de cada dimensão. Para a avaliação do impacto foi considerado um índice de 0 – 1,22 fraco, entre 1,33 – 2,68 médio e forte quando maior que 2,68. O cálculo do impacto geral se é dado pela soma do impacto das dimensões e é considerado fraco quando o valor obtido é menor que 9,33, médio quando entre 9,33 – 18,66 e forte quando maior que 18,66.

#### *5.6.2.1 TEMPO I*

Esta avaliação foi realizada no início do tratamento radioterápico, no 1º dia de acompanhamento odontológico dos participantes.

Neste momento de avaliação, pela dimensão geral, o grupo que apresentou os maiores números de participantes com impacto considerado forte foi o grupo GF, com 4 participantes, seguidos de 4 considerados médios e 2 fracos. No grupo GNA não houve nenhum participante que apresentasse impacto forte, 3 pacientes com impacto médio e 8 fracos.

Para o grupo GF, as dimensões em que mais da metade do grupo atingiram impacto forte foram limitação funcional, com 7 participantes, e incapacidade física, com 5 participantes. No grupo GNA nenhuma dimensão apresentou mais de 50% do grupo com impacto forte, porém na dimensão limitação funcional e deficiência houve a incidência de 1 participante em cada quesito com impacto forte.

---

---

**Tabela 20:** Distribuição do impacto da condição da saúde bucal entre os grupos na primeira avaliação

<b>GRUPO GF - TEMPO I</b>								
	<b>LF</b>	<b>D</b>	<b>DP</b>	<b>IF</b>	<b>IP</b>	<b>IS</b>	<b>DF</b>	<b>GERAL</b>
<b>1</b>	Fraco	Médio	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>2</b>	Forte	Médio	Médio	Forte	Fraco	Fraco	Médio	Médio
<b>3</b>	Forte	Forte	Médio	Forte	Forte	Médio	Médio	Médio
<b>4</b>	Forte	Médio	Médio	Médio	Fraco	Médio	Médio	Médio
<b>5</b>	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte
<b>6</b>	Fraco	Fraco	Médio	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>7</b>	Forte	Médio	Forte	Médio	Forte	Fraco	Forte	Forte
<b>8</b>	Forte	Forte	Forte	Médio	Médio	Médio	Forte	Forte
<b>9</b>	Forte	Médio	Médio	Forte	Forte	Médio	Médio	Forte
<b>10</b>	Médio	Médio	Forte	Forte	Fraco	Médio	Forte	Médio
<b>GRUPO GNA - TEMPO I</b>								
	<b>LF</b>	<b>D</b>	<b>DP</b>	<b>IF</b>	<b>IP</b>	<b>IS</b>	<b>DF</b>	<b>GERAL</b>
<b>1</b>	Fraco	Médio	Médio	Forte	Fraco	Médio	Forte	Médio
<b>2</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>3</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>4</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>5</b>	Forte	Médio	Médio	Médio	Médio	Fraco	Fraco	Médio
<b>6</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>7</b>	Fraco	Médio	Médio	Fraco	Médio	Médio	Fraco	Médio
<b>8</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>9</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>10</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>11</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco

#### 5.6.2.2 TEMPO II

Esta avaliação foi realizada após o recebimento de 1000 a 2000cGys de RT pelos participantes.

No tempo II, em comparação entre os grupos, o grupo GF apresentou os maiores índices gerais de forte impacto, com 2 participantes. Neste momento de avaliação o grupo GF apresentou um impacto geral médio para mais de 50% do grupo, e o grupo GNA o fator de impacto fraco.

No grupo GF houve uma variação entre os impactos médio e forte quando avaliadas as dimensões separadamente, e a única dimensão que apresentou impacto médio para mais de 50% do grupo foi incapacidade física. No grupo GNA a maioria dos impactos foi médio ou fraco em

todas as dimensões, sendo observado impacto forte para mais de 1 pacientes apenas em dor física e deficiência.

**Tabela 21:** Distribuição do impacto da condição da saúde bucal entre os grupos na segunda avaliação

<b>GRUPO GF - TEMPO II</b>								
	<b>LF</b>	<b>D</b>	<b>DP</b>	<b>IF</b>	<b>IP</b>	<b>IS</b>	<b>DF</b>	<b>GERAL</b>
<b>1</b>	Fraco	Forte	Fraco	Médio	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>2</b>	Forte	Forte	Fraco	Médio	Forte	Fraco	Médio	Médio
<b>3</b>	Médio	Fraco	Fraco	Fraco	Médio	Médio	Fraco	Fraco
<b>4</b>	Médio	Médio	Forte	Médio	Fraco	Fraco	Forte	Médio
<b>5</b>	Forte	Forte	Forte	Forte	Forte	Médio	Forte	Forte
<b>6</b>	Médio	Médio	Fraco	Médio	Fraco	Fraco	Forte	Fraco
<b>7</b>	Forte	Médio	Forte	Médio	Médio	Médio	Forte	Médio
<b>8</b>	Médio	Forte	Médio	Forte	Fraco	Forte	Forte	Médio
<b>9</b>	Forte	Fraco	Forte	Fraco	Forte	Forte	Médio	Forte
<b>10</b>	Médio	Médio	Médio	Médio	Forte	Médio	Médio	Médio
<b>GRUPO GNA - TEMPO II</b>								
	<b>LF</b>	<b>D</b>	<b>DP</b>	<b>IF</b>	<b>IP</b>	<b>IS</b>	<b>DF</b>	<b>GERAL</b>
<b>1</b>	Forte	Médio	Médio	Forte	Médio	Fraco	Fraco	Médio
<b>2</b>	Médio	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>3</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>4</b>	Médio	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>5</b>	Médio	Forte	Fraco	Médio	Médio	Fraco	Forte	Médio
<b>6</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Médio	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>7</b>	Médio	Forte	Forte	Fraco	Forte	Médio	Forte	Forte
<b>8</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>9</b>	Fraco	Médio	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>10</b>	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco
<b>11</b>	Médio	Médio	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco	Fraco

### 5.6.2.3 TEMPO III

Esta avaliação foi realizada após o recebimento de 3000 a 4000cGys de RT pelos participantes.

Neste momento o grupo GF apresentou maiores índices de impacto forte na avaliação da dimensão geral, com 5 pacientes. Nesta mesma dimensão o grupo GNA apresentou em sua maioria o impacto fraco, com 9 pacientes.







### 5.6.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DA COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS

Para análise estatística de comparação entre os grupos GF e GNA foram realizados os testes de Mann-Whitney e Wilcoxon para o questionário EORTC-H&N43 e os testes qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher para o questionário OHIP-14.

Os testes foram realizados com os valores dos scores obtidos no tempo IV de avaliação, período este em que, possivelmente devido ao final do tratamento, os participantes apresentaram os maiores scores de comprometimento quando avaliados separadamente durante os tempos.

Com estas análises, tratando-se da QV avaliada pelo questionário EORTC – QLQH&N43, foi possível verificar que a média dos pacientes do grupo GF em comparação com o grupo GNA teve relevância estatisticamente significativa apenas na dimensão problemas com os dentes. (Tabela 24)

Tratando-se da avaliação do impacto da condição bucal na qualidade de vida com o questionário OHIP-14 foi possível identificar que, quando comparados os índices fraco, médio e forte obtidos entre os grupos, há um p-valor significativo para as dimensões dor, incapacidade psicológica e deficiência, em que o grupo GF apresentou maior impacto negativo nas dimensões citadas. (Tabela 25)

**Tabela 24:** Comparação das médias do questionário EORTC-QLQH&N43 entre grupos

DIMENSÃO	GRUPO GF		GRUPO GNA		p-Valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
<b>Pain in the mouth</b>	31,25	24,70	29,55	29,43	0,717
<b>Swallowing</b>	35,42	23,88	26,52	29,06	0,351
<b>Problems with teeth</b>	69,44	22,02	23,23	29,17	<b>0,001</b>
<b>Dry mouth and sticy saliva</b>	43,75	26,63	53,03	22,13	0,6
<b>Problems with senses</b>	43,75	42,67	74,24	33,63	0,129
<b>Speech</b>	47,50	24,02	34,55	36,49	0,395
<b>Body image</b>	31,94	31,11	11,11	19,88	0,075
<b>Social eating</b>	46,88	25,17	43,18	29,54	0,442
<b>Sexuality</b>	100,00	0,00	87,88	21,20	0,206
<b>Problems with shoulder</b>	12,50	24,80	3,03	10,05	0,545
<b>Skin problems</b>	37,50	25,85	34,34	21,92	0,904
<b>Fear of progression</b>	60,42	29,46	30,30	30,57	0,051
<b>Problems opening mouth</b>	29,17	45,21	69,70	45,84	0,129
<b>Coughing</b>	29,17	37,53	18,18	34,52	0,492
<b>Social contact</b>	29,17	37,53	21,21	34,23	0,657
<b>Swelling in the neck</b>	25,00	23,57	3,03	10,05	0,051
<b>Weith loss</b>	12,50	24,80	21,21	26,97	0,492
<b>Problems with wound healing</b>	0,00	0,00	6,06	20,10	0,778
<b>Neurological problems</b>	4,17	11,79	3,03	10,05	0,904

Tabela 25: Comparação dos impactos avaliados pelo questionário OHIP-14 entre grupos

DIMENSÃO	IMPACTO	GF (n(%))	GNA (n(%))	p-Valor
Limitação funcional	Fraco	0 (0%)	3(27,3%)	0,392
	Médio	3(37,5%)	3(27,3%)	
	Forte	5(62,5%)	5(45,5%)	
Dor	Fraco	0(0%)	6(54,5%)	<b>0,041</b>
	Médio	5(62,5%)	3(27,3%)	
	Forte	3(37,5%)	2(18,2%)	
Desconforto psicológico	Fraco	2(25,0%)	7(63,6%)	0,278
	Médio	3(37,5%)	2(18,2%)	
	Forte	3(37,5%)	2(18,2%)	
Incapacidade física	Fraco	1(12,5%)	6(54,5%)	0,287
	Médio	4(50%)	3(27,3%)	
	Forte	3(37,5%)	2(18,2%)	
Incapacidade psicológica	Fraco	0(0%)	8(72,7%)	<b>0,001</b>
	Médio	4(50%)	0(0%)	
	Forte	4(50%)	3(27,3%)	
Incapacidade social	Fraco	5(25%)	7(63,6%)	0,18
	Médio	5(62,5%)	2(18,2%)	
	Forte	1(12,5%)	2(18,2%)	
Deficiência	Fraco	1(12,5%)	8(72,7%)	<b>0,021</b>
	Médio	1(12,5)	1(9,1%)	
	Forte	6(75%)	2(18,2%)	
Geral	Fraco	2(20%)	4(44,4%)	0,614
	Médio	5(50%)	3(33,3%)	
	Forte	3(30%)	2(22,2%)	

## **6 DISCUSSÃO**

---

---

## 6 DISCUSSÃO

Sabe-se hoje que a MO induzida pelo tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço é um dos efeitos colaterais agudos mais graves enfrentados por esses indivíduos. Os sintomas apresentados envolvem dor, dificuldade para alimentação e hidratação, piora da qualidade de vida e, muitas vezes, até a interrupção do tratamento. Mesmo em doses baixas, a MO comumente ocorrerá quando o campo de irradiação envolver a região de cabeça e pescoço. (CHITAPANARUX I. et al., 2018; SIO T.T. et al., 2019; DODD M. J. et al., 2022) Vários protocolos de cuidados já foram estabelecidos para prevenção e tratamento da MO radioinduzida, porém nenhum foi totalmente efetivo, o que leva-nos a uma constante busca pela assertividade no manejo e controle desta condição. (SARVIZADEH M. et al., 2015)

Em nosso estudo, em algum momento do tratamento, 100% dos participantes desenvolveram algum grau de MO. Tratando-se de avaliação de gravidade da condição nenhum grupo atingiu o score máximo segundo os critérios OMS. Quando avaliados segundo os critérios da escala OMS Modificada, a maioria dos participantes que atingiram o grau máximo da escala faziam parte do grupo GNA, sendo 2 no tempo I, 3 no tempo II e 2 no tempo III. De acordo com as diferenças de critérios de avaliação das escalas, onde OMS avalia a manifestação das injúrias ao tecido associado a deglutição e OMS Modificada avalia exclusivamente a avaliação das injúrias ao tecido, podemos concluir que o grupo GNA apresentou maior quantidade de lesões por MO em cavidade bucal.

A localização tumoral, tipo histológico, extensão e estadiamento clínico e os hábitos dos pacientes são fatores que apresentam correlação direta com o desenvolvimento e gravidade da MO. (CHITAPANARUX I. et al., 2018; DODD M. J. et al., 2022; SARVIZADEH M. et al., 2015). Em nosso estudo, dentre o grupo total (21), a maioria dos participantes (16) apresentavam tumores em cavidade bucal. Todos os participantes (10) do grupo GF foram incluídos nesta categoria. Os demais (tumores em seio nasal e tumores em área de linfonodos submandibulares) envolveram apenas os participantes do grupo GNA, representando então uma heterogeneidade maior, contando com 6 participantes no grupo dos tumores de boca, 2 em cavidade nasal e 3 em região de linfonodos submandibulares. Pode-se concluir então que 100% do grupo GF recebeu a dose total do tratamento radioterápico em toda cavidade bucal, diferente do ocorrido no grupo GNA devido maior diversidade das regiões anatômicas incluídas. Uma distribuição semelhante relacionada a heterogeneidade das amostras dos grupos também pode

---

ser vista nos estudos realizados por Chitapanarux I. et al. em 2018 e Leenstra J.L. et al. em 2014, que evidenciam que as várias localizações anatômicas que englobam os cânceres de cabeça e pescoço podem influenciar nos participantes randomizados entre os grupos.

O uso das tecnologias avançadas para o tratamento radioterápico como as modalidades IMRT e VMAT, que visam poupar o maior volume de tecido normal adjacente a área em tratamento, também é um fato importante a ser considerado. (DODD M. J. et al., 2022; LEENSTRA J.L. et al., 2014) Em nosso trabalho todos os pacientes receberam estes tipos de tratamento radioterápico, tendo o grupo GF recebido em sua maioria o tratamento com IMRT (80%) e o grupo GNA recebido em sua maioria a modalidade VMAT (54,5%). Levando em consideração as diferenças entre esses tipos de tratamento radioterápicos, sabe-se que ambos são mais conservadores que os tratamentos utilizados anteriormente, porém a modalidade VMAT possibilita menor tempo de exposição e precisão de distribuição de doses ainda maiores. Este fato nos indica que, de maneira geral, os pacientes do grupo GNA receberam um tipo de tratamento radioterápico que apresenta menores chances de desenvolvimento de toxicidade.

Ainda relacionado ao tratamento radioterápico, observamos que a maioria dos participantes do grupo GF (7) realizaram a maior quantidade de sessões estipuladas, com 33 sessões, caracterizando-se assim como o grupo em que a maioria realizou mais dias de tratamento quando comparado ao grupo GNA. Quando avaliamos a quantidade total de RT recebida pelos participantes, podemos afirmar que a maior parte do grupo GF (4 participantes - 40% do grupo) receberam as maiores quantidades, com 7000cGys, e no grupo GNA a maior parte (4 participantes - 36,6% do grupo) receberam como maior quantidade de dose total 6600cGys.

Mudanças nos protocolos de tratamento como, por exemplo, a associação a quimio e imunoterapia já apresentam evidências de exacerbação do quadro de MO. (DODD M. J. et al., 2022). Em nosso estudo 100% dos participantes do grupo GNA realizaram terapia combinada e apenas 1 participante do grupo GF recebeu radioterapia exclusiva como tratamento. Todos os protocolos quimioterápicos dos participantes deste estudo envolviam medicamentos à base de platina.

Possivelmente devido ao número de participantes e heterogeneidade da amostra de nosso estudo a maioria das análises estatísticas apresentaram valor de  $p = n.s.$  durante as avaliações dos graus de MO. Possivelmente o tempo II seja o único momento que apresentou significância estatística devido este ser o período de avaliação em que os sinais e sintomas de

---

MO costumam se apresentar em sua forma mais aguda. Uma teoria para explicação do fato que o grupo GF foi o que apresentou maiores índices de MO trata-se da localização tumoral da maioria dos participantes nele randomizados, sendo 100% tumores de cavidade oral, que recebem maiores doses de radiação direta na cavidade bucal e na modalidade IMRT.

Com relação a utilização de outras terapias adjuvantes já estabelecidas na literatura (ELAD S. et al., 2020; LALLA R. V. et al., 2014) durante o tratamento radioterápico, assim como Aghamohammadi A. et al. em 2018 e Epstein J.B. et al. em 2001, nosso estudo não alterou o protocolo institucional onde foi realizado, e de acordo com os dados obtidos conclui-se que a maioria dos indivíduos participantes apresentaram juntamente com a MO algum outro tipo de efeito colateral agudo, sendo a maior parte desses participantes do grupo GF, pois 90% (9) dos participantes deste grupo necessitaram de intervenções para controle desses sintomas, em comparação a apenas 36,4% (4) do grupo GNA.

É sabido que o tipo histológico localização tumoral, tratamento escolhido e seus efeitos colaterais agudos influencia diretamente nos riscos relacionados aos tipos de efeitos colaterais, que impactarão direta e significativamente na QV do indivíduo. Sendo assim, notou-se a relevância de se realizar a avaliação deste fator entre os grupos. Não foram encontrados na literatura estudos que utilizassem os questionários utilizados neste trabalho (EORTC-QLQH&N43 e OHIP-14) para avaliação de qualidade de vida em momentos distintos do tratamento oncológico radioterápico na região de cabeça e pescoço.

Validado por Singer et al. em 2019, o questionário para avaliação de qualidade de vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC) específico para o grupo de pacientes com cânceres em região de cabeça e pescoço (QLQ-H&N43) tem como objetivo avaliar as várias funções corporais afetadas pelos tratamentos.

De acordo com as médias obtidas a partir dos cálculos dos scores pode-se observar uma variância de impacto leve a moderado em ambos os grupos nos tempos I e II. Já nas avaliações dos tempos III e IV foi possível notar crescente aumento nos impactos moderado a grave dentre as dimensões avaliadas. O tempo III de avaliação foi o que apresentou maiores diferenças entre os valores das médias. As dimensões mais destacadas foram problemas com os dentes, em que o grupo GF apresenta 53,33 e o grupo GNA 15,15 de média; problemas com os ombros, sendo média 20 para o grupo GF e 6,06 para o grupo GNA; medo de progressão com média de 53,33 no grupo GF e 18,18 no grupo GNA; problemas com abertura bucal, sendo a média do grupo GF 33,33 e 60,61 do grupo GNA; tosse, com média de 36,67 no grupo GF e 9,09 no grupo

---

GNA e a dimensão problemas neurológicos, com média 16,67 para o grupo GF e 6,06 para o grupo GNA.

Com a intenção de avaliar o impacto das condições bucais na QV dos participantes, foi utilizado em nosso trabalho o OHIP-14, que foi desenvolvido por Slade em 1997 e traduzido e validado para uso no Brasil por Oliveira e Nadanovsky et al. em 2005. Segundo avaliações encontradas na literatura a partir do questionário OHIP-14, indivíduos com CCP possuem impactos negativos maiores na QV em relação aqueles sem câncer e até em comparação com outros tipos de neoplasias. ( De Melo, N.B. et al., 2019) Em nosso trabalho podemos verificar que os impactos negativos mais significativos foram no quesito limitação funcional, dor e deficiência. O grupo que apresentou maiores números de forte impacto foi o grupo GF, sendo este o grupo que 100% dos participantes apresentavam tumores em cavidade oral, isto corrobora com a literatura pois, em relação aos outros grupos de tumores, esses estão diretamente relacionados a maioria das dimensões deste questionário.

Em relação aos momentos de avaliação, podemos observar que o tempo que apresentou maior impacto negativo entre os grupos foi o III, que foi realizado no intervalo entre 3000 a 4000cGys de RT. Sabe-se que doses cumulativas de RT nos tecidos causam a piora dos graus de MO, influenciando diretamente na QV. Concordando então com este fato, em nosso estudo este pode ser considerado o período em que a QV dos participantes foi mais afetada, segundo a avaliação baseada no questionário OHIP-14.

Avaliando descritivamente os dados obtidos pode-se observar uma relação entre a piora dos índices de MO e também da QV em ambos os grupos. Clinicamente, durante as avaliações e acompanhamento dos participantes isso também pode ser observado pelo pesquisado principal.

Em nosso estudo, com a finalidade de comparar os índices de QV entre os grupos, foram realizados testes de comparação com os valores dos scores obtidos no tempo IV de avaliação, pois este seria o período em que, possivelmente devido ao final do tratamento, os participantes apresentariam os maiores scores de comprometimento da QV.

Pelos resultados obtidos com estas comparações podemos observar que os valores estatisticamente significativos obtidos envolviam maiores médias e scores dados pelo grupo GF. Estes valores podem ter sido influenciados pelo fato de que todos os participantes do grupo GF faziam parte do grupo dos tumores de boca, enquanto o grupo GNA apresentava uma

---



heterogeneidade maior, com tumores de cavidade nasal e linfonodos submandibulares, além dos tumores de boca.

## **7 CONCLUSÕES**

---

---

## **7 CONCLUSÕES**

Sabendo que o desenvolvimento da MO está diretamente relacionado a presença de espécies reativas de oxigênio durante o processo de irradiação dos tecidos e do dano celular ocorrido e que a ftalocianina apresenta propriedades que podem reduzir a produção de oxigênio singlete, este trabalho foi desenvolvido com a intenção de avaliar a indicação de um enxaguante bucal a base deste princípio ativo para manejo da MO radioinduzida. A partir deste objetivo concluímos que este pode ser considerado um estudo inicial para o conhecimento geral da atuação da ftalocianina na resposta clínica inflamatória da MO e sua eficácia.

Assim como em outros estudos semelhantes já realizados, também pode-se concluir que fatores como tipo de tratamento, tamanho do campo irradiado e localização tumoral e o potencial viés de seleção na randomização dos grupos de nosso trabalho podem ter influenciado nos resultados obtidos. Outro fator a ser considerado foi a adesão limitada do paciente com CCP aos protocolos de pesquisa, que se reflete no baixo número de participantes em nosso estudo.

Também observamos que é notável o impacto do tratamento do CCP na QV dos pacientes, principalmente quando estes ainda estão passando por esse momento delicado, o que reforça a necessidade da realização constante de estudos nesta área para que sejam sempre renovados os protocolos de cuidados gerais, na tentativa de melhorar cada vez mais a QV desses indivíduos durante esta fase de suas vidas.

---

---

## **REFERÊNCIAS**

---

---

## REFERÊNCIAS

AGHA-HOSSEINI F. et al. Mouthwash Containing Vitamin E, Triamcinolon, and Hyaluronic Acid Compared to Triamcinolone Mouthwash Alone in Patients With Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: Randomized Clinical Trial. **Front. Oncol**, v. 11. 2021.

BRAY F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, v. 68, n. 6, p. 394-424. 2018.

CHITAPANARUX I. et al. Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. **Support Care Cancer**, v. 26, p. 879–886. 2017.

CHUNG Y. L. & NEWMAN N. M. P. Confounding factors associated with oral mucositis assessment in patients receiving chemoradiotherapy for head and neck câncer. **Support Care Cancer**, v. 25, p. 2743-2751. 2017.

DE MELO N.B. et al. Oral health related quality of life and determinant factors in patients with head and neck cancer. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 24, n. 3, p. e281. 2019.

DODD M. J. et al. A randomized clinical trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor mouthwash for oral mucositis in head and neck cancer. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102093>. 2022.

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

FORMENTI S. C. & DEMARIA S. Systemic effects of local radiotherapy. **Lancet Oncol**, v. 10, p. 718-26. 2009.

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

GAOA Y. et al. Antimicrobial properties of a new type of photosensitizer derived from phthalocyanine against planktonic and biofilm forms of *Staphylococcus aureus*. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 21, p. 316-326. 2018.

---

---

GALBIATTI A. L. S. et al. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. **Braz J Otorhinolaryngol**, v. 72, n. 2, p. 239-47. 2013

GRÉGOIRE V. et al. Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, n. 29, v. 33, p. 3277-3284. 2015.

HEUGEBAERT T. S. A. et al. Synthesis of isoindoles and related iso-condensed heteroaromatic pyrroles. **Chem.Soc.Ver.**, v.41, p.5626–5640. 2012. DOI: 10.1039/c2cs35093a.

JARONESKI L. A. The Importance of Assessment Rating Scales for Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. **Oncology nursing fórum**, v. 33, n. 6, p. 1085-1090. 2006.

JIANG Z. et al. Pharmaceutical development, composition and quantitative analysis of phthalocyanine as the photosensitizer for cancer photodynamic therapy. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.05.014>. 2013.

LALLA R. V. et al. Chemotherapy or Radiation Induced Oral Mucositis. **Dent Clin N Am**, v. 58, p. 341–349. 2014.

LEENSTRA J. L. et al. Doxepin Rinse Versus Placebo in the Treatment of Acute Oral Mucositis Pain in Patients Receiving Head and Neck Radiotherapy With or Without Chemotherapy: A Phase III, Randomized, Double-Blind Trial. **Journal of clinical oncology**, May 20, v.32, n.15. 2014.

LIER J. E. & SPIKEST J. D. The chemistry, photophysics and photosensitizing properties of phthalocyanines. **Novartis Foundation Symposium**, p. 17-32. 1989.

MALLICK I. & WALDRON J. N. Radiation Therapy for head and neck cancers. **Seminars in Oncology Nursing**, n.3, v.25, p. 193-202. 2009.

MAZERON R. et al. Current concepts of management in radiotherapy for head and neck squamous-cell cancer. **Oral Oncology**, v. 45, p. 402-408. 2009.

MOUSSARON A. et al. Lipophilic phthalocyanines for their potential interest in photodynamic therapy: synthesis and photo-physical properties. **Tetrahedron**, v.69 , p. 10116-10122. 2013.

NAGARAJAN K. Chemo-radiotherapy induced oral mucositis during IMRT for head and neck cancer - An assessment. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 20, n.3, p. e273-7. 2015.

---

---

ODONTOLOGIA NA ONCOLOGIA PEDIÁTRICA - RIBEIRO, I. L. A. et al., 2016, João Pessoa: Ideia, 2016, p. 78-82.

ORCINA B. F. et al. A Phthalocyanine Derivate Mouthwash to Gargling/Rinsing as an Option to Reduce Clinical Symptoms of COVID-19: Case Series. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**, v. 13, p. 47-50. 2021.

ORCINA B. F. & SANTOS P. S. S. Oral manifestation COVID-19 and the rapid resolution of symptoms post-Phtalox treatment: a case series. **Int. J. Odontostomat.**, v. 15, n. 1, p. 67-70. 2021.

RIVERA C. Essentials of oral cancer. **Int J Clin Exp Pathol**, v. 8, n. 9, p. 11884-11894. 2015.

SANTOS C. et al. Virucidal Activity of the Antiseptic Mouthwash and Dental Gel Containing Anionic Phthalocyanine Derivative: In vitro Study. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**, v.13, p.269–274. 2021.

SANTOS P. S. S. et al. Benecial effects of a mouthwash containing an antiviral phthalocyanine derivative on the length of hospital stay for COVID-19: Randomised trial. **Research Square**, DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-365425/v1>. 2021.

SANTOS R. C. S. et al. Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. **Rev Esc Enferm USP**, v. 45, n.6, p. 1338-44. 2011.

SARVIZADEH M. et al. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. **Adv Biomed Res**, v.4, n.44. 2015.

SINGER S. et al. International validation of the revised European Organisation for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. **Head and Neck**, v. 41, p. 1725–1737. 2019.

SIO T.T. ET AL. Effect of Doxepin Mouthwash or Diphenhydramine Lidocaine-Antacid Mouthwash vs Placebo on Radiotherapy-Related Oral Mucositis Pain The Alliance A221304 Randomized Clinical Trial. **JAMA**, April 16, v.321, n.15. 2019.

SLADE G. D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 25, n. 4, p. 284-90. 1997.

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

---

---

SONIS S. T. Oral Mucositis in Head and Neck Cancer: Risk, Biology, and Management. **ASCO Educational Book**, p. e236-240. 2013.

TEDESCO A. C. et al. Phthalocyanines: Synthesis, Characterization and Biological Applications of Photodynamic Therapy (PDT), Nanobiotechnology, Magnetohyperthermia and Photodiagnosis (Theranostics). **Materials Science and Materials Engineering**, doi:10.1016/B978-0-12-803581-8.02460-7. 2016.

THORNTON C. P. et al. Anti-inflammatory mouthwashes for the prevention of oral mucositis in cancer therapy: an integrative review and meta-analysis. **Supportive Care in Cancer**, v.30, p. 7205–7218. 2022.

THE CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. **Nature**, v. 517, p. 576-582. 2015.

WINQUIST E. et al. Systemic therapy in the curative treatment of head and neck squamous cell cancer: a systematic review. **Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v.46, p.29. 2017

---

---



**ANEXOS**

---

---

## ANEXOS

Questionários de Qualidade de Vida – enviados separadamente

OHIP-14 - Qualidade de Vida em Odontologia  
Page 1**OHIP-14 (Oral Health Impact Profile)**

Record ID

OHIP-14 - validação brasileira.  
Oliveira, B. H., & Nadanovsky, P. (2005). Psychometric properties of the Brazilian version of the Oral Health Impact Profile- short form. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 33, 307-314.

Data

Momento da coleta de dados

- 1a vez  
 Meio do tratamento odontológico  
 Final do tratamento odontológico  
(Entender tratamento odontológico como todas as condutas realizadas no Departamento de Odontologia do HA)

**LIMITAÇÃO FUNCIONAL**

Q1. Teve dificuldade em pronunciar alguma palavra por causa de problemas com os seus dentes, boca ou dentaduras?

- Sempre  
 Dificilmente  
 Às vezes  
 Quase sempre  
 Nunca

Q2. Sentiu mudança no sabor dos alimentos por causa de problemas com os seus dentes, boca ou dentaduras?

- Sempre  
 Dificilmente  
 Às vezes  
 Quase sempre  
 Nunca

**DOR FISICA**

Q3. Teve dores na sua boca?

- Sempre  
 Dificilmente  
 Às vezes  
 Quase sempre  
 Nunca

Q4. Teve desconforto para comer algum alimento por causa de problemas com os seus dentes, boca ou dentaduras?

- Sempre  
 Dificilmente  
 Às vezes  
 Quase sempre  
 Nunca

**DESCONFORTO PSICOLÓGICO**

Q5. Ficou preocupado por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentadura?

- Sempre  
 Dificilmente  
 Às vezes  
 Quase sempre  
 Nunca

- 
- Q6. Sentiu-se estressado por causa de problemas com os seus dentes, boca ou dentadura?
- Sempre
  - Dificilmente
  - Às vezes
  - Quase sempre
  - Nunca

---

#### INCAPACIDADE FISICA

- 
- Q7. A sua alimentação foi prejudicada por causa de problemas nos seus dentes, boca ou dentaduras?
- Sempre
  - Dificilmente
  - Às vezes
  - Quase sempre
  - Nunca

- 
- Q8. Já teve que interromper uma refeição por causa de problemas com os seus dentes, boca ou dentaduras?
- Sempre
  - Dificilmente
  - Às vezes
  - Quase sempre
  - Nunca

---

#### INCAPACIDADE PSICOLÓGICA

- 
- Q9. Sentiu dificuldade em descansar por causa de problemas com os seus dentes, boca ou dentadura?
- Sempre
  - Dificilmente
  - Às vezes
  - Quase sempre
  - Nunca

- 
- Q10. Tem se sentido um pouco envergonhado por causa de problemas com os seus dentes, boca ou dentaduras?
- Sempre
  - Dificilmente
  - Às vezes
  - Quase sempre
  - Nunca

---

#### INCAPACIDADE SOCIAL

- 
- Q11. Tem ficado um pouco irritado por causa dos problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?
- Sempre
  - Dificilmente
  - Às vezes
  - Quase sempre
  - Nunca

- 
- Q12. Tem dificuldades para fazer suas atividades diárias por causa de problemas com os seus dentes, boca ou dentaduras?
- Sempre
  - Dificilmente
  - Às vezes
  - Quase sempre
  - Nunca

---

#### DEFICIÊNCIA

- 
- Q13. Sentiu que a vida em geral ficou pior por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?
- Sempre
  - Dificilmente
  - Às vezes
  - Quase sempre
  - Nunca

---

Q14. Teve sua capacidade de trabalho reduzida por causa de problemas com seus dentes, boca ou dentaduras?

- Sempre
- Dificilmente
- Às vezes
- Quase sempre
- Nunca



## **EORTC QLO – H&N43**

Os pacientes às vezes relatam que têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique o quanto cada um desses sintomas ou problemas estiveram presentes durante a última semana. Faça um círculo no número que melhor se aplica ao seu caso.

<b>Durante a última semana:</b>	<b>Nada</b>	<b>Um Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
31. Você teve dor na boca?	1	2	3	4
32. Você teve dor na mandíbula?	1	2	3	4
33. Você sente sensibilidade na boca?	1	2	3	4
34. Você teve dor de garganta?	1	2	3	4
35. Você teve dificuldades em engolir líquidos?	1	2	3	4
36. Você teve dificuldades em engolir alimentos pastosos?	1	2	3	4
37. Você teve dificuldades em engolir alimentos sólidos?	1	2	3	4
38. Ao engolir, você se engasgou?	1	2	3	4
39. Você teve problemas com seus dentes?	1	2	3	4
40. Você teve problemas por causa da perda de alguns dentes?	1	2	3	4
41. Você teve dificuldades em abrir bem a boca?	1	2	3	4
42. Você sentiu a boca seca?	1	2	3	4
43. Você teve saliva com consistência pegajosa?	1	2	3	4
44. Você teve dificuldades em sentir cheiros?	1	2	3	4
45. Você teve dificuldades em sentir o sabor dos alimentos?	1	2	3	4
46. Você teve tosse?	1	2	3	4
47. Você teve rouquidão?	1	2	3	4
48. Você teve problemas com a sua aparência?	1	2	3	4
49. Você se sentiu fisicamente menos atraente devido à sua doença ou tratamento?	1	2	3	4

Por favor, siga para a próxima página

PORTUGUESE (BRAZIL)

<b>Durante a última semana:</b>		<b>Nada</b>	<b>Um Pouco</b>	<b>Moderadamente</b>	<b>Muito</b>
50.	Você se sentiu insatisfeito/a com o seu corpo?	1	2	3	4
51.	Você teve dificuldades em se alimentar?	1	2	3	4
52.	Você teve dificuldades em se alimentar na frente da sua família?	1	2	3	4
53.	Você teve dificuldades em se alimentar na frente de outras pessoas?	1	2	3	4
54.	Você teve dificuldades em sentir prazer nas refeições?	1	2	3	4
55.	Você teve dificuldades em falar com outras pessoas?	1	2	3	4
56.	Você teve dificuldades em falar ao telefone?	1	2	3	4
57.	Você teve dificuldades em falar em lugares barulhentos?	1	2	3	4
58.	Você teve dificuldades em falar claramente?	1	2	3	4
59.	Você teve dificuldades em ir a lugares públicos?	1	2	3	4
60.	Você sentiu menos interesse sexual?	1	2	3	4
61.	Você sentiu menos prazer sexual?	1	2	3	4
62.	Você teve dificuldades em levantar os braços ou movê-los para os lados?	1	2	3	4
63.	Você sentiu dores nos ombros?	1	2	3	4
64.	Você teve inchaço no pescoço?	1	2	3	4
65.	Você teve problemas de pele (ex.: coceira, pele seca)?	1	2	3	4
66.	Você teve erupção cutânea?	1	2	3	4
67.	A cor da sua pele mudou?	1	2	3	4
68.	Você ficou preocupado/a por seu peso estar muito baixo?	1	2	3	4
69.	Você ficou preocupado/a com os resultados de exames médicos?	1	2	3	4
70.	Você ficou preocupado/a com a sua saúde no futuro?	1	2	3	4
71.	Você teve problemas com a cicatrização de feridas?	1	2	3	4
72.	Você notou formigamento/dormência ou diminuição da sensibilidade nas mãos ou nos pés?	1	2	3	4
73.	Você teve dificuldades em mastigar?	1	2	3	4