

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

ANA CRISTINA LOPES

**COMPARAÇÃO DO USO DE *SOLIDAGO MICROGLOSSUS* D.C E  
LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE PARA PREVENÇÃO E PARA  
TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À  
RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO E/OU QUIMIOTERAPIA**

Uberaba

2021

ANA CRISTINA LOPES

**COMPARAÇÃO DO USO DE *SOLIDAGO MICROGLOSSUS* D.C E  
LASERTERAPIA DE BAIXA INTENSIDADE PARA PREVENÇÃO E PARA  
TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À  
RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO E/OU QUIMIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Medicina Translacional” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para defesa de mestrado.

Orientadora: Profa. Dra. Virgínia Oliveira Crema

Uberaba

2021

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

L85c	<p>Lopes, Ana Cristina Comparação do uso de <i>Solidago Microglossus</i> D.C e laserterapia de baixa intensidade para prevenção e para tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia / Ana Cristina Lopes. -- 2021. 85 f. : il., fig., tab.</p> <p>Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2021 Orientadora: Profa. Dra. Virgínia Oliveira Crema</p> <p>1. Mucosite oral. 2. Arnica. 3. Terapia a laser de baixa intensidade. I. Crema, Virgínia Oliveira. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU 616.31</p>
------	--

**ANA CRISTINA LOPES**

**Comparação do uso de *Solidago microglossus* D.C e laserterapia de baixa intensidade para prevenção e para tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia**

Dissertação apresentada ao curso de Pós Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Medicina Translacional” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para defesa de mestrado.

Orientadora: Profa. Dra. Virgínia Oliveira Crema

Uberaba 06 de dezembro de 2021

Banca Examinadora:

---

Dra. Anna Cecília Dias Maciel Carneiro  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

---

Prof. Dra. Michelle Tillmann Biz  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Virgínia Oliveira Crema  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

**DEDICATÓRIA**

---

Dedico ao meu pai Divino (in memoriam), que infelizmente não pode estar presente neste momento tão importante da minha vida, que já se foi, mas continua sendo minha maior força e inspiração na vida. A minha mãe Nabiha, que é meu grande, certo e reconfortante apoio nos momentos de angústia, como meu pai, é minha maior força e inspiração presente em minha vida. Ao meu esposo Marcos e demais membros da minha família, que me apoiaram nessa fase tão importante. As minhas adoráveis filhas Maria Eduarda e Yasmin, que são a verdadeira razão do meu viver e aos amigos e colegas sempre presentes nos momentos difíceis, disponíveis para um gesto de incentivo, confortando e o necessário apoio.

## **AGRADECIMENTOS**

---

## AGRADECIMENTOS

A Deus, único senhor da minha vida, a Ele toda honra e toda glória. Ele me deu a força necessária para a conclusão deste trabalho.

À minha orientadora, Profa. Dra. Virgínia Oliveira Crema, pelo incentivo, dedicação, amizade e paciência, por sempre me fazer pensar e questionar sobre o tema do trabalho de pesquisa, por sempre estar presente para indicar a direção correta que o trabalho de pesquisa deveria tomar e pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo. Expresso aqui todo meu carinho e gratidão por tê-la como minha orientadora.

As amigas do Laboratório de Histologia, Anna Cecília Dias Maciel Carneiro, Lorraine Stephanie Hiss e Giovana Ferreira Gonçalves, que me acolheram com carinho, compartilhando seus conhecimentos e me ajudando na minha jornada.

Ao técnico do Laboratório de Histologia Raphael Ferreira Almeida, pelo suporte e amizade.

À Profa. Dra. Karina Ferrazzoli Devienne Vicentine, pela disponibilidade e contribuição para o trabalho e ao Técnico Douglas Côbo Micheli por disponibilizar os aparelhos do laboratório de Farmacologia e pela contribuição para o trabalho.

Ao Dr. Leonardo Rodrigues de Oliveira, pelo empenho e incentivo ao projeto de pesquisa, sem o qual não seria possível a conclusão do mesmo.

A todos os pacientes, que confiaram em mim e dividiram suas experiências de vida comigo, me tornando melhor como pessoa e profissionalmente. Foram dias tristes e alegres, sorrisos e lágrimas, emoção a flor da pele a todo momento, que jamais esquecerei! Aprendizado por toda vida!

Aos amigos da equipe da Odontologia Hospitalar do Hospital de clínicas da UFTM, Dr. André Luiz Pantoja dos Santos, Dr. Frederico Nóbrega Tomas, Dr. Christiano Marinho Correia, Maria



da Glória Lima Martins, Dr. Maximiler de Melo Carvalho Mendonça e Dra. Patrícia Cristina Dias, por terem me acolhido durante o tempo de desenvolvimento da pesquisa, pelo carinho, apoio e suporte, minha eterna gratidão.

A todos os funcionários e funcionárias do setor de onco hematologia do Hospital de Clínicas da UFTM, representados pelas enfermeiras Raquel Bessa Ribeiro Rosalino e Tatiane Ribeiro Castilho, do setor de radioterapia, representados pela enfermeira Mayara Goulart de Campos, pelo acolhimento, carinho, troca de conhecimentos e valiosas contribuições para a conclusão desse projeto de pesquisa. Expresso aqui minha enorme gratidão.

A todos os funcionários e funcionárias do Hospital do Pênfigo, representados pelas enfermeiras Milena de Almeida Giacon Barna e Marielly Cunha Castro, pelo acolhimento, carinho, troca de conhecimentos e valiosas contribuições para a conclusão desse projeto de pesquisa, também expresso aqui minha enorme gratidão.

Aos docentes do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, que nos incentivaram a percorrer o caminho da pesquisa científica e que sempre proporcionaram um ensino de alta qualidade.

Aos secretários da pós-graduação André Luís Rodrigues Costa e Tuânia Alves Cunha, que sempre estiveram dispostos a esclarecer todas as minhas dúvidas.

Aos membros da banca examinadora, pelo aceite do convite e pela contribuição com importantes sugestões.

A todos os meus amigos da pós-graduação, pelo companheirismo e amizade durante nossa jornada.

Enfim, quero demonstrar a minha gratidão, a todos aqueles que, de um modo ou de outro, tornaram possível a realização da presente dissertação.

Meu mais sincero muito obrigado.

## **APOIO FINANCEIRO**

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

Carl Jung

**RESUMO**

---

## RESUMO

A mucosite oral é um efeito adverso, decorrente da toxicidade da radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia. A *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) vem sendo utilizada por possuir propriedades antissépticas, analgésicas, cicatrizantes e anti-inflamatórias. Devido a suas propriedades farmacológicas, sua aplicação é promissora tanto para a proteção da mucosa oral quanto como opção terapêutica para a mucosite oral. Neste primeiro estudo, se fez necessário seu uso associado ao protocolo padrão para o tratamento da mucosite oral, a laserterapia de baixa intensidade. A laserterapia é um tratamento não invasivo para prevenção e manejo da mucosite oral, conhecido por reduzir significativamente a dor, a gravidade e a duração dos sintomas, sua associação com o uso de Arnica, poderia ter resultados interessantes. Este estudo visou avaliar o uso de Arnica para a prevenção e tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia para tratamento de tumores de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia. A determinação do índice de citotoxicidade do extrato aquoso foi mensurada in vitro. A mucosa oral foi avaliada nos dias 0, 10 e 14 de pacientes dos grupos: tratados com laserterapia (L, n=18), tratados somente com Arnica (A, n=24) e tratados com laserterapia associada à Arnica (LA, n=4), mucosite tratada apenas com laserterapia (ML, n=15) e mucosite tratada com laserterapia associada à Arnica (MLA, n=5). Foi considerado significativo  $p < 0,05$ . Foi determinado  $IC_{50} = 90,74 \mu\text{g/mL}$  do extrato aquoso de Arnica em células SCC-4. O desenvolvimento de mucosite oral foi associado ao tipo de tratamento para prevenção de mucosite oral: L, A e LA ( $\chi^2 = 24,72$ ,  $p < 0,0001$ ). O grau de mucosite oral teve interação significativa com o tipo de tratamento preventivo [ $F(2) = 9,545$ ,  $p < 0,0001$ ] e com o decorrer do tempo de 14 dias [ $F(2) = 11,995$ ,  $p < 0,0001$ ]. O grau de mucosite oral dos pacientes estudados teve interação significativa [ $F(1) = 4,570$ ,  $p < 0,05$ ] com o tipo de tratamento com laserterapia associada ou não ao uso de Arnica, no entanto, não teve interação [ $F(2) = 0,068$ ,  $p > 0,05$ ] com o decorrer do tempo de 14 dias. Os resultados obtidos sugerem que o uso da *Solidago microglossus* D. C. (Arnica) foi mais eficaz que a laserterapia de baixa intensidade para a prevenção da mucosite oral. A associação da laserterapia com Arnica não adicionou benefícios para o tratamento de mucosite oral.

**Palavras-chave:** Arnica; Mucosite Oral; Laserterapia; *Solidago chilensis*; *Solidago microglossus*.

**ABSTRACT**

---

## ABSTRACT

The oral mucositis is an adverse event of radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy. The *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) has been used for its antiseptic, analgesic, healing and anti-inflammatory properties. This study aimed to evaluate the uses of Arnica for oral mucositis prevention in patients submitted to radiotherapy for head and neck tumors treatment and/or high toxicity chemotherapy. The determination of the cytotoxicity index of the aqueous extract was measured in vitro. The oral mucosa was evaluated in days 0, 10 and 14 of patients in the groups: treated with lasertherapy (L, n=18), treated just with Arnica (A, n=24) and, treated with lasertherapy associated with Arnica (LA, n=4). It was considered significant  $p < 0.05$ . It was determined  $IC_{50} = 90,74 \mu\text{g/mL}$  of Arnica's aqueous extract in SCC-4 cells. The development of oral mucositis was associated with the type of treatment for oral mucositis prevention: L, A, and LA ( $\chi^2 = 24,72$ ,  $p < 0.0001$ ). The level of oral mucositis had significant interaction with the type of prevention treatment [ $F(2) = 9.545$ ,  $p < 0.0001$ ] and, within 14 days [ $F(2) = 11.995$ ,  $p < 0.0001$ ]. The results obtained suggest which the use of *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) can be an important therapeutic option for treatment with low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients submitted of head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy.

**Keywords:** Arnica; Laser Therapy; Oral Mucositis; *Solidago chilensis*; *Solidago microglossus*.

## LISTA DE FIGURAS

---



<b>Figura 1.</b> Fisiopatologia da mucosite oral.....	27
<b>Figura 2.</b> Delineamento experimental do estudo sobre o uso da <i>Solidago microglossus</i> D.C. (Arnica) para prevenção e tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia.....	45
<b>Figura 3.</b> Índice de citotoxicidade do extrato aquoso <i>Solidago microglossus</i> D.C. (Arnica) em células SCC-4.....	48
<b>Figura 4.</b> Avaliação do uso da Arnica para prevenção de Mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia de baixa toxicidade.....	49
<b>Figura 5.</b> Avaliação do uso da Arnica para prevenção de Mucosite oral.....	50
<b>Figura 6.</b> Avaliação do grau de mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia: No início, 10º e 14º dias de tratamento preventivo com laserterapia de baixa intensidade (L), bochechos com chá de Arnica (A) e laserterapia associada aos bochechos com chá de Arnica (LA).....	51
<b>Figura 7.</b> Avaliação do uso da Arnica para tratamento de Mucosite oral.....	51
<b>Figura 8.</b> Avaliação do grau de mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia: No início, 10º e 14º dias de tratamento com laserterapia de baixa intensidade (ML) e laserterapia associada aos bochechos com chá de Arnica (MLA).....	58

## **LISTA DE TABELA**

---

**Tabela 1.** Distribuição dos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia estudados, de acordo com sexo, idade e tratamento oncológico.....49

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

---

5-FU: 5 fluorouracil  
A: Arnica  
Cvv: Controle veículo  
DECH: Doença do enxerto contra o hospedeiro  
DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium  
DNA: Ácido desoxirribonucleico  
EGF: Fator de Crescimento Epidérmico  
FOLFOX: 5-FU, oxaliplatina e leucovorina  
Gy: Gray  
HSV: Herpes-vírus simples  
IC<sub>50</sub>: Índice de citotoxicidade  
IL-1 $\beta$ : Interleucina-1 beta  
IL-6: Interleucina-6  
IUPAC: União Internacional de Química Pura e Aplicada  
L: Laserterapia  
LA: Laserterapia associada à arnica  
LBP: LASERs de baixa potência  
LLLT: Laserterapia de baixa intensidade  
ML: Mucosite tratada apenas com laserterapia  
MLA: Mucosite tratada com laserterapia associada à Arnica  
MMPs: Metaloproteinases da matriz  
NF- $\kappa$ B: Fator nuclear- $\kappa$ B  
OMS: Organização mundial de saúde  
PBMT: Terapia de fotobiomodulação  
QT  $\uparrow$ : Quimioterapia de alta toxicidade  
QT  $\downarrow$ : Quimioterapia de baixa toxicidade  
ROS: Espécies reativas de oxigênio  
RT: Radioterapia  
TCTH: Transplante de células-tronco hematopoiéticas  
TNF- $\alpha$ : Fatores de necrose tumoral alfa  
vs: versus  
CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono  
eV: Elétron volt  
J:Joule

## SUMÁRIO

---

1.	INTRODUÇÃO	24
1.1.	MUCOSA ORAL	25
1.2.	MUCOSITE	26
1.3.	LASER DE BAIXA INTENSIDADE	30
1.4.	ARNICA	32
2.	HIPÓTESE	36
3.	JUSTIFICATIVA	38
4.	OBJETIVOS	40
4.1.	OBJETIVO GERAL	41
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	41
5.	MATERIAL E MÉTODOS	42
5.1.	PREPARO DO EXTRATO AQUOSO DE <i>SOLIDAGO MICROGLOSSUS</i> D.C (Arnica)	43
5.2.	ENSAIO DE CITOTOXICIDADE DA <i>SOLIDAGO MICROGLOSSUS</i> EM CÉLULAS SCC-4	43
5.3.	AVALIAÇÃO DO USO DA <i>SOLIDAGO MICROGLOSSUS</i> PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL	43
5.4.	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
6.	RESULTADOS	47
6.1.	CITOTOXICIDADE DA ARNICA EM CÉLULAS SCC-4	48
6.2.	CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA	48
6.3.	AVALIAÇÃO DO USO DA ARNICA PARA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL	49
6.4.	AVALIAÇÃO DO USO DA ARNICA PARA TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL	51
7.	DISCUSSÃO	53
8.	CONCLUSÕES	59
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
10.	ANEXOS	72

## **1. INTRODUÇÃO**

---



## 1.1. MUCOSA ORAL

A cavidade bucal é a porta de entrada do sistema digestório. É formada por uma cavidade virtual, o Vestíbulo (a região que limita a gengiva e as arcadas dentárias), e uma cavidade real, a Cavidade Oral propriamente dita (a região posterior à gengiva e às arcadas dentárias). É delimitada, posteriormente, pelo istmo das fauces; anteriormente, pelos lábios; lateralmente, pelas bochechas; superiormente, pelo palato duro e pelo palato mole e inferiormente pelo assoalho bucal (KATCHBURIAN; ARANA, 2012; NANCI, 2013).

A mucosa Oral reveste a cavidade oral, exceto os dentes. A mucosa é constituída por duas camadas de tecido de origens embriológicas distintas. O epitélio pode ser do tipo não queratinizado, para-queratinizado ou queratinizado, e é classificado como epitélio estratificado pavimentoso, e o tecido conjuntivo, denominado lâmina própria, o qual é composto por fibroblastos, fibras colágenas, células de defesa, vasos sanguíneos e nervos. O epitélio e o tecido conjuntivo se relacionam mutuamente por meio das papilas conjuntivas da lâmina própria e as cristas epiteliais que se formam no epitélio subjacente (AZEVEDO *et al.*, 2016).

A mucosa oral é dividida histologicamente em três tipos: mucosa oral de revestimento, formada por epitélio estratificado pavimentoso não queratinizado e lâmina própria; mucosa oral mastigatória, constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e lâmina própria; e, mucosa oral especializada que reveste a superfície dorsal da língua e contém papilas e botões gustativos. Nas regiões submetidas aos movimentos mecânicos da mastigação, o epitélio é queratinizado para dispersar as forças de cisalhamento. Nas regiões dos lábios e bochechas, ventre da língua, assoalho da cavidade bucal, palato mole e parte da porção lingual do processo alveolar mandibular, onde é necessária uma maior flexibilidade do tecido, para permitir a fala e acomodação do bolo alimentar, o epitélio não é queratinizado (NANCI, 2013).

No epitélio oral, são encontrados células epiteliais denominadas de queratinócitos que resistem a forças físicas e servem de barreira contra infecções, melanócitos, que tem por função a síntese de melanina que é transferida para as células adjacentes por injeção (melanosomos), células de Langerhans e Granstein que são células de defesa imunológicas e células de Merkel que são células sensitivas (NANCI, 2013). Os queratinócitos, possuem a capacidade de produzir queratina de forma natural no próprio tecido queratinizado e são capazes de produzi-la em tecido não queratinizado, quando o tecido sofre qualquer tipo de estímulo traumático (BATH-BALOGH; FEHRENBACH, 2012). A renovação dos queratinócitos ocorre através de células-tronco existentes na camada basal do epitélio. Essas sofrem sucessivas mitoses e migram

em direção às camadas mais superficiais, substituindo os queratinócitos em descamação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). A mucosa oral apresenta alta atividade mitótica e para que aconteça um equilíbrio no tecido, a taxa de descamação celular deve ser coincidente com a taxa de renovação celular, uma vez que esse epitélio oferece proteção contra microrganismos, ressecamento e irritação mecânica (KATCHBURIAN; ARANA, 2012; TEN CATE, 2001). A perda desse equilíbrio está diretamente relacionada com diferentes doenças da mucosa oral (QIN; STEEL; FAZEL, 2017), como a mucosite, muito comum em pacientes submetidos à terapia do câncer (NEMES; JENEI; MÁRTON, 2018).

## 1.2. MUCOSITE

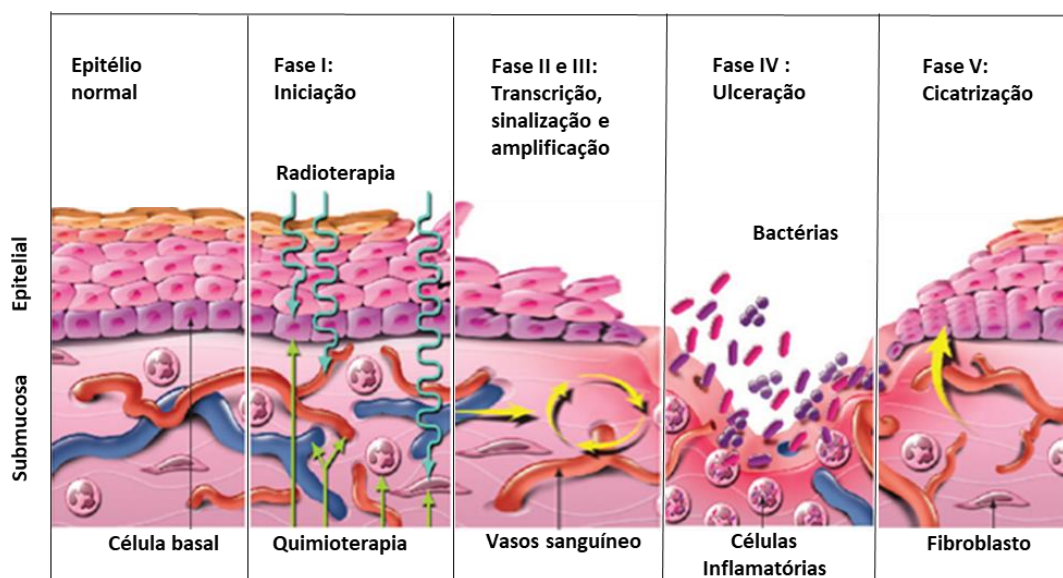
A mucosite oral é uma lesão inflamatória aguda, causada pela toxicidade da quimioterapia e da radioterapia, ou pela combinação de ambas no tratamento de doenças neoplásicas (DAUGÉLAITÉ *et al.*, 2019). Os sinais e sintomas comuns em pacientes com mucosite incluem: edema, eritema, sensibilidade aumentada a alimentos quentes ou ácidos e sensação de ardência, podendo evoluir com ulcerações dolorosas de coloração esbranquiçada recobertas por pseudomembrana (SANTOS *et al.*, 2009).

A mucosite oral é uma complicação comum, em pacientes que estão em terapia contra o câncer, recebendo quimioterapia e radioterapia. Há um comprometimento na qualidade de vida desses pacientes, em virtude de alterações importantes em sua fisiologia (BAHARVAND *et al.*, 2010). No período de radioterapia e após a quimioterapia, ocorrem eventos biológicos e celulares complexos na mucosa e submucosa (SONIS, 2007; TREISTER; SONIS, 2007). Esses eventos atingem as células epiteliais e do tecido conjuntivo da mucosa, causando um desequilíbrio nas mesmas, resultando na perda de proliferação e apoptose (SONIS, 2007). Assim, a mucosite é consequente de efeitos diretos sobre o DNA celular e indiretos pela mielossupressão e deficiência imunológica do paciente (WILKES, 1998). Há um risco de infecção sistêmica e aumento do sangramento, podendo levar a complicações da hidratação e do estado nutricional (CAMPOS *et al.*, 2014).

Aproximadamente 20% a 40% de pacientes que recebem quimioterapia para tumores sólidos, 80% dos pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço, e quase 80% dos pacientes expostos a altas doses de quimioterapia antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas desenvolvem mucosite oral (CRONSHAW *et al.*, 2020).

O aparecimento da mucosite oral, ocorre geralmente de sete a 14 dias após o uso de quimioterápicos e se estende por cerca de duas a três semanas se não for tratada (KATRANCI *et al.*, 2012).

De acordo com o National Institutes of Health (Consensus statement: oral complications of cancer therapies. National Institutes of Health Consensus Development Panel, 1990) e (EDUARDO *et al.*, 2011), a mucosite oral é classificada em cinco graus de gravidade: (0) ausência de lesões; (1) eritema e desconforto, assintomático ou com sintomatologia leve; (2) dor moderada, não interferindo com ingestão oral; (3) dor intensa, presença de úlceras, interferindo com a ingestão oral, sendo possível apenas ingestão de alimentos líquidos; (4) presença de úlceras, não sendo possível ingestão nem de alimentos líquidos, com necessidade de nutrição artificial, consequências com risco de vida; (5) óbito (Consensus statement: oral complications of cancer therapies. National Institutes of Health Consensus Development Panel, 1990) e (EDUARDO *et al.*, 2011).



**Figura 1 – Fisiopatologia da mucosite oral**

Fonte: Adaptado de Sonis (2004)

A fisiopatologia da mucosite oral tem sido definida pelo modelo de Sonis, com cinco fases: (1) iniciação, ocorre dano direto ao DNA devido à liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS); (2) resposta ao dano primário, as ROS degradam fibronectina, levando à ativação de metaloproteinases da matriz (MMPs), fator nuclear-κB (NF-κB), que estimula a expressão e liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1β e IL-6); (3) amplificação e sinalização, ocorre uma nova estimulação de dano tecidual e de apoptose pelos mecanismos já descritos; (4) ulceração, ocorre comprometimento da membrana basal e aumento de infecção secundária causada por leveduras e bactérias Gram-negativas; e (5) cura, com início de atividade de células epiteliais basais (REDDING, 2005; SONIS, 2007), (Figura 1).

A incidência da mucosite oral está diretamente relacionada ao tipo de tratamento que está sendo utilizado no paciente. Na mucosite associada à quimioterapia, os principais fatores que determinam sua gravidade estão relacionados à citotoxicidade dos fármacos antineoplásicos utilizados e na intensidade deste tratamento (LALLA; PETERSON, 2005; TREISTER; SONIS, 2007). A gravidade da mucosite em pacientes submetidos à radioterapia, é determinada pela dose do tratamento aplicado, pela extensão da área a ser irradiada e pela programação e fracionamento das doses de radiação prescritas para cada paciente. Essa gravidade aparenta ser influenciada pela presença de substâncias como o Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) (SCULLY; EPSTEIN; SONIS, 2003). A radioterapia aplicada em pacientes com câncer na região da cabeça e pescoço, os quais recebem doses cumulativas semanais de aproximadamente 10 Gray (Gy) no campo oral da mucosa, apresentam maior susceptibilidade à ocorrência de mucosite. Quando a quimioterapia é aplicada concomitantemente, o risco de desenvolvimento de mucosite é aumentado (WATTERS; EPSTEIN; AGULNIK, 2011). A resposta da mucosa a esses regimes de tratamento do câncer ainda não foi totalmente elucidada (DE SANCTIS *et al.*, 2016; VERA-LLONCH *et al.*, 2006). E a influência que os fatores genéticos desempenham nestes casos são alvos recentes de atenção pelos pesquisadores (SONIS, 2013). O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) e as doenças malignas hematológicas apresentam a neutropenia como um fator de risco adicional importante (LALLA; PETERSON, 2005; TREISTER; SONIS, 2007).

Pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço, frequentemente, apresentam sintomas agudos ou crônicos devido à terapia antineoplásica. As reações agudas ocorrem durante o tratamento e têm sua remissão em semanas ou até meses após a sua conclusão. Já a reação crônica ou tardia pode ocorrer após meses ou anos do término do tratamento antineoplásico (FISCHER; EPSTEIN, 2008).

Essa condição patológica, a mucosite oral, quando instalada, prejudica acentuadamente a qualidade de vida do paciente, causando inapetência, sensibilidade aumentada a alimentos sólidos e dificuldade na higienização. Essas lesões podem limitar e até mesmo interromper a terapia oncológica (LALLA; PETERSON, 2005) aumentando a multiplicação de células tumorais e tornando difícil o manejo da doença (MANZI; SILVEIRA; DOS REIS, 2016).

No período de tratamento da mucosite oral poderá haver a necessidade de interrupção do tratamento da neoplasia em pacientes que desenvolverem a mucosite oral severa, haja vista que a radioterapia pode levar a uma perda permanente das células-tronco e a um quadro de morbidade para o tratamento. É importante salientar que, em caso de interrupção do tratamento, assim que a mucosite oral estiver controlada, o tratamento da neoplasia deve ser reiniciado o mais breve possível, para não comprometer a sobrevivência do paciente (EHRNROOTH *et al.*, 2001; MCGUIRE *et al.*, 2013).

Várias pesquisas clínicas têm sido realizadas com a finalidade de adquirir um biomarcador que seja eficaz de indicar o risco apresentado pelo paciente durante o seu tratamento. Assim, poderão ser planejados protocolos de tratamentos que sejam personalizados e diferenciados (JEHMLICH *et al.*, 2015; VENKATESH *et al.*, 2014). Um biomarcador mostra uma variação na expressão ou do estado de uma proteína que se compara o risco ou o avanço de uma doença, ou com a susceptibilidade da doença para um dado tratamento. Os principais biomarcadores são as proteínas, que podem ser identificadas em fluidos orgânicos como sangue e saliva ou em tecidos corporais (PATEL; AHMED, 2015). Assim, ter conhecimento que um paciente tem alto risco de desenvolver mucosite oral auxiliará na elaboração de uma intervenção que seja planejada e individualizada, abrangendo cirurgia curativa, radioterapia ou quimioterapia de baixa dosagem, para que esta condição patológica seja prevenida (NORMANDO *et al.*, 2017).

O diagnóstico diferencial deve ser feito e depende da modalidade de tratamento do câncer. Na mucosite oral associada à quimioterapia, é preciso considerar as diferentes formas de ulcerações neutropênicas. Por outro lado, a mucosite associada à radioterapia deve ser diferenciada daquelas lesões que possam ocorrer no local da cirurgia. Assim, as complicações do pós-operatório devem servir como diagnóstico diferencial (LALLA *et al.*, 2014). Após o uso da radioterapia em pacientes, foram descritas duas formas crônicas de mucosite oral: a forma persistente, caracterizada por úlceras duradouras (que não se curam em até três meses) que continuam a partir de úlceras agudas; e a forma recorrente, caracterizada por novas úlceras discretas que aparecem na mucosa atrófica após a conclusão da radioterapia (ELAD; ZADIK, 2016).

Em pacientes tratados com quimioterapia, aproximadamente 20% das infecções bucais são causadas por bactérias (DREIZEN; BODEY; VALDIVIESO, 1983), com um predomínio de Gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*) e cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus*) (DREIZEN; BODEY; VALDIVIESO, 1983; KHAN; WINGARD, 2001). As infecções fúngicas também são comuns e afetam, aproximadamente, 38% dos pacientes tratados com quimioterapia ou radioterapia, onde é vista uma prevalência de candidíase, que pode se manifestar de diferentes formas (LALLA *et al.*, 2010). As infecções causadas por vírus também são comuns em pacientes tratados com quimioterapia, especialmente, após os protocolos mieloablativos. Podem ocorrer como uma reativação local ou decorrentes da atuação de um vírus sistêmico. A infecção viral mais comum é decorrente do herpes-vírus simples (HSV), afetando 50% dos pacientes em tratamento com quimioterapia, e 43% em pacientes em tratamento com radioterapia (ELAD *et al.*, 2010). O tratamento da dor é feito com analgésicos e anestésicos locais. Em caso de persistência da mucosite oral por mais de uma semana, medicamentos opioides mais fortes, como a morfina ou o fentanil, poderão ser usados (EHRNROOTH *et al.*, 2001; MCGUIRE *et al.*, 2013). Gargarejos com morfina a 0,2 % podem ser eficazes no controle da dor associada à mucosite

oral e podem reduzir a necessidade do uso sistêmico de morfina. O enxágue oral com solução 0,5 % de doxepina pode ser efetiva para reduzir a dor na mucosite oral (LEENSTRA *et al.*, 2014).

Quando a mucosite oral estiver associada de infecção, será necessária a pesquisa dos agentes causadores e suas sensibilidades (fungos e bactérias) para que os antimicrobianos ou antifúngicos usados possam ser bem adaptados ao tratamento. A benzidamina mostrou-se eficaz tanto na prevenção da mucosite oral induzida por radiação, quanto no seu tratamento (MALLICK; BENSON; RATH, 2016).

Uma avaliação completa dos cuidados bucais e dentários antes de iniciar a quimioterapia pode reduzir o risco de mucosite (GUPTA; WEST, 2016). E, a laserterapia de baixa intensidade melhora a cicatrização de feridas e proporciona efeitos analgésicos e antiinflamatórios nos tecidos (NES; POSSO, 2005).

### 1.3. LASER DE BAIXA INTENSIDADE

O termo laser é uma abreviação de *light amplification by stimulated emission of radiation*, que na língua portuguesa exprime amplificação da luz por emissão estimulada de radiação. É uma fonte de radiação capaz de criar bandas espectrais muito finas e campos eletromagnéticos muito intensos e coerentes, que varia do infravermelho ao ultravioleta, passando pelo espectro de luz visível (ROBERTS-HARRY, 1994).

A classificação dos lasers é por sua potência de transmissão da radiação: laser de alta, média e baixa intensidade (BRUGNERA JÚNIOR *et al.*, 2003). Os lasers de alta intensidade propiciam um potencial destrutivo com uma ação fototérmica de corte, vaporização, coagulação e esterilização dos tecidos (GENOVESE *et al.*, 2010). Os lasers de média intensidade transmitem radiações com potências medianas, sem poder destrutivo, sendo mais utilizados em fisioterapia (SHREYA *et al.*, 2020). Os lasers de baixa intensidade, também chamados de laser terapêutico, transmitem radiações de baixas potências, sem potencial destrutivo, e possuem uma ação fotoquímica, anti-inflamatória, de analgesia e de bioestimulação tecidual (GENOVESE *et al.*, 2010).

A dosimetria dos LASERs de baixa intensidade se caracteriza pela relação entre a energia transmitida por um emissor laser e a superfície de irradiação do raio de luz, podendo ser expressa em Joules por centímetro quadrado (J/cm<sup>2</sup>). Esta expressão é usada quando se quer calcular a dose de tratamento. Para se obter o efeito desejado em relação ao critério de doses, as densidades de energia devem ser: de 2 a 4 J/cm<sup>2</sup> - para efeitos analgésicos, de 1 a 3 J/cm<sup>2</sup> - para efeitos antiinflamatórios, de 3 a 6 J/cm<sup>2</sup> - para efeitos bioestimulantes, 3 J/cm<sup>2</sup> é estabelecido como um valor médio. Além disso, há critérios específicos para os

processos inflamatórios: doses baixas - de 1 a 3 J/cm<sup>2</sup> para estágio agudo, doses médias - de 3 a 4 J/cm<sup>2</sup> para estágio subagudo, doses altas - de 5 a 7 J/cm<sup>2</sup> para estágio crônico (GENOVESE *et al.*, 2010).

Os LASERs de baixa potência (LBP), são LASERs que têm baixa energia, sem potencial fototérmico, e são usados para biomodulação. Os mais utilizados estão na faixa do vermelho (632 a 780 nanômetros), com fótons de energia inferior a 2,0 elétron-volt (eV), conseqüentemente, não são capazes de quebrar ligações químicas, inferior à energia da ligação das moléculas biológicas e do DNA, não podendo quebrar ligações químicas, e assim não causam carcinogênese (LEAL JUNIOR *et al.*, 2010).

A laserterapia de baixa intensidade (LLLT), também denominada terapia de fotobiomodulação (PBMT), é um tratamento não invasivo para prevenção e manejo da mucosite oral, reduzindo significativamente a dor, a gravidade e a duração dos sintomas (MALLICK; BENSON; RATH, 2016). Esse tratamento corresponde a uma aplicação simples na mucosa de uma fonte de luz estreita monocromática de alta densidade com diferentes comprimentos de onda variando de 630 a 830nm (ANTUNES *et al.*, 2013; CARVALHO *et al.*, 2011).

A luz laser possui algumas características físicas que são particulares, como o fato de possuir uma luz monocromática, que têm o mesmo comprimento de onda (mesma cor); coerente, as ondas estão em fase no tempo e no espaço, alinhadas entre si; e com colimação, as ondas têm a mesma direção, a luz é paralela, não divergente, estreita e concentrada (KARU, 2008).

Essas características, quando conectam com algum tecido biológico, produzem quatro fenômenos físicos importantes: a absorção, a reflexão, o espalhamento e a transmissão. Assim, quanto maior for a absorção, a reflexão e o espalhamento, menor será a transmissão para os tecidos mais profundos. Essa ação da terapia a laser de baixa intensidade com o tecido depende do comprimento de onda utilizado e da composição do tecido biológico alvo (KARU, 2008).

A ação esperada dessa irradiação no tecido biológico é um aumento do seu metabolismo, ou seja, ao interagir-se com o tecido do organismo, o laser com comprimento de onda na faixa do vermelho ocasionará a degranulação de mastócitos e a paralisação dos esfíncteres pré-capilares. Nas duas situações ocorrerá um aumento da microcirculação local dos tecidos vivos. A atividade mitocondrial será aumentada quando os citocromos presentes nas células teciduais absorverem a luz monocromática. Dessa forma ocorrerá um aumento na atividade celular que ocasionará os efeitos terapêuticos desejados de acordo com a dose utilizada do laser (BJORDAL *et al.*, 2006; KARU, 2008). A terapia a laser de baixa intensidade foi considerada uma alternativa efetiva para a prevenção e manuseio da mucosite oral, com um efeito biomodulador,

proporcionando a reparação da mucosa e alívio da dor ao diminuir a sensibilidade das terminações nervosas (GAUTAM *et al.*, 2015; ZECHA *et al.*, 2016).

A laserterapia de baixa intensidade, possui um efeito analgésico, anti-inflamatório, redução do edema, minimizando a dor e sintomas de bioestimulação; contudo a terapia a laser não tem um efeito curativo direto e favorece efetivamente o reparo tecidual da região lesada através da bioestimulação celular (LINS *et al.*, 2010). Entre as poucas medidas de cuidados disponíveis, a laserterapia de baixa intensidade (LLLT) ou terapia de luz tem se mostrado um tratamento promissor na prevenção e tratamento da mucosite oral (ZECHA *et al.*, 2016).

O protocolo utilizado para prevenção e tratamento da mucosite oral, no Hospital Israelita Albert Einstein é feito após a infusão da quimioterapia, o paciente é avaliado diariamente por um profissional dentista, ocasião em que a laserterapia é aplicada, utilizando-se o laser de baixa intensidade (InGaAIP, 660nm e 40 mW, 4 a 6 J/cm<sup>2</sup>, com o cuidado de irradiar principalmente as áreas de maior risco para mucosite (mucosa jugal bilateral, a borda lateral de língua, o palato, o assoalho bucal e mucosa labial). O acompanhamento do dentista, junto à laserterapia, é realizada até o momento da completa recuperação da medula óssea hematopoiética, mesmo em ocasiões em que a mucosite não seja detectada (EDUARDO *et al.*, 2011).

A dosimetria para laserterapia de baixa intensidade, depende de vários parâmetros, como tipo de tecido alvo, tipo de lesão e equipamento a laser utilizado (PERALTA-MAMANI *et al.*, 2019). Evidências sugerem que a eficácia desse tratamento com laserterapia de baixa intensidade varia muito em relação à energia aplicada e densidade de potência usada. Sua dosimetria é altamente complexa. O grande número de parâmetros interrelacionados mostra que ainda não houve um estudo abrangente que examinou o efeito dos vários parâmetros individualmente (CHUNG *et al.*, 2012). Estudos clínicos randomizados para determinar quais doses de laserterapia de baixa intensidade são mais apropriadas para o tratamento e prevenção de mucosite oral devido à radioterapia estão faltando e devem ser investigadas (PERALTA-MAMANI *et al.*, 2019).

#### **1.4. ARNICA**

Estima-se que a aplicação das plantas como medicamento seja tão antiga quanto a própria civilização humana. No ano 3000 a.C. a China já se dedicava ao cultivo de plantas com propriedades medicinais e, atualmente, mantém laboratórios e pesquisadores trabalhando apenas para desenvolver produtos farmacêuticos oriundos de ervas medicinais populares. Desde 2300 a.C., os egípcios, assírios e hebreus já semeavam diversas ervas com fins medicinais. Na antiguidade, a Grécia conhecia o valor terapêutico ou



tóxico de muitas plantas. No Brasil, o uso de plantas usadas para o tratamento de doenças é acentuadamente influenciado pelas culturas indígena, africana e europeia (MARTINS *et al.*, 2000).

A palavra fitoterapia é de origem grega e resulta da combinação de *phito* (plantas) e *therapia* (tratamento). Representa a melhora de estados patológicos conseguida pela aplicação de substratos naturais (plantas frescas e/ou secas), ou com preparados à base dessas mesmas plantas, a fim de prevenir, aliviar ou até mesmo curar uma doença. Para isto, diferentes partes de uma planta (raiz, casca, folhas e flores) podem ser usadas em diferentes formulações para uso profilático ou terapêutico (ALONSO, 1998; SOARES; CARMO; QUENTAL, 2006).

A crescente popularidade da medicina alternativa e complementar mostra-se particularmente evidente entre as pessoas que sofrem com enfermidades crônicas ou com aquelas cuja a terapia convencional oferece pouco ou nenhum alívio. Dentro dessa promissora gama de alternativas, a homeopatia e a fitoterapia estão sendo usadas em todo o mundo, apesar das controvérsias que ainda existem entre os pesquisadores e a prática clínica (ERNST, 2002; LINDE *et al.*, 1997).

O uso de plantas medicinais em Odontologia aumentou significativamente nos últimos anos, porque os medicamentos fitoterápicos aplicados na cavidade oral apresentam diversos mecanismos de ação importantes (BAHARVAND; JAFARI; MORTAZAVI, 2017).

A família Asteraceae é formada por aproximadamente 25.000 espécies, que são agrupadas em 1.500 gêneros, das quais 2.000 espécies e 250 gêneros são encontrados no Brasil (SOUZA; LORENZI, 2012). O gênero *Solidago* contém cerca de 120 espécies distribuídas por todo o planeta. São muito usadas na medicina popular e tradicional de vários países, especialmente, com a finalidade de tratar problemas inflamatórios e diuréticos (BLUMENTHAL, 1998).

Na América do sul, a espécie nativa é a *Solidago chilensis Meyen*, conhecida popularmente e denominada de arnica-brasileira, erva-lanceta ou arnica-silvestre. Essa espécie vem sendo amplamente usada no Brasil, principalmente na forma de extratos alcoólicos e de infusões, com atenção especial às suas propriedades anti-sépticas, analgésicas, cicatrizantes e anti-inflamatórias (CORRÊA; AZEREDO PENA, 1974; LORENZI; MATOS, 2002; MORS; RIZZINI; PEREIRA, 2000). É uma das 71 plantas de interesse ao SUS (Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – Rénisus, 2009), utilizada como substituta da Arnica montana L. (arnica verdadeira), a qual é nativa das regiões montanhosas da Europa e é usada para tratar hematomas, dor muscular e inflamação (HORTA; INSUA; VILLAFRANCA, 2013). Embora sejam plantas pertencentes a diferentes gênero e espécie, ambas são chamadas de Arnica em função da similaridade do seu uso terapêutico (LORENZI; MATOS, 2002).

*Solidago chilensis* é uma planta originária da parte meridional da América do Sul, podendo ser encontrada em quase todo o território brasileiro, com maior frequência nas regiões Sul e Sudeste. Apresenta como sinônimo o nome *Solidago microglossa* D.C, entre outros Arnica. É uma planta sem ramificações, perene, ereta, sublenhosa, rizomatosa, medindo aproximadamente um metro e apresenta um crescimento robusto em pastagens, terrenos baldios e beira de estradas. Possui florescimento no verão e no outono, com flores tubulares amarelo-ouro, pequenas, reunidas em panículas piramidais apicais, com 20 ou 30 unidades. Suas folhas são numerosas, sésseis, ascendentes, lineares, alternadas, lanceoladas, de 5 a 10cm de comprimento e 1 a 2cm de largura inteiras ou pouco denteada. O fruto é um aquênio de 1 mm de comprimento (GONÇALVES; LORENZI, 2011).

A *Solidago microglossus* D.C (Arnica) tem sido amplamente utilizada pela população, principalmente, na forma de extratos alcoólicos e de infusões, por possuir propriedades analgésicas, cicatrizantes e antissépticas (MALPEZZI-MARINHO *et al.*, 2019). Possui um potencial antiproliferativo e a ausência de toxicidade de extratos de folhas de *Solidago microglossa*, no sistema teste de *Allium cepa* como bioindicador de genotoxicidade de infusões de plantas medicinais (BAGATINI *et al.*, 2009) e tem ação antiespasmódica de flavonoides isolados de suas folhas (CORRÊA; SIQUEIRA; QUINTAS, 1998).

Os extratos aquosos das folhas de *Solidago chilensis* (Arnica brasileira), demonstraram um efeito anti-inflamatório importante em um modelo de pleurisia em murino, inibindo leucócitos nos processos inflamatórios causadas pela carragenina; e o extrato aquoso das raízes e de suas frações diminuiu a liberação de mediadores inflamatórios para o local da infamação (GOULART *et al.*, 2007). Nas partes aéreas da *Solidago microglossus* foram observadas a presença do flavonoide glicosídico quercetina, de saponinas, resinas e óleos essenciais (TORRES; AKISUE; N.F., 1987). Nas raízes foram isolados os diterpenos solidagenoma, inulina e rutina, o ácido quínico, ramnosídeos e ácido caféico, ácido clorogênico e ácido hidrocinâmico (SCHMEDA-HIRSCHMANN, 2005). As principais atividades biológicas e farmacológicas relatadas na literatura são atribuídas à presença de flavonóides e diterpenos (SCHMEDA - HIRSCHMANN; RODRIGUEZ ; L, 2002; VALVERDE; OLIVEIRA; SOUZA, 2012).

Atualmente, a avaliação dos efeitos terapêuticos das ervas é, sem dúvida, um assunto de interesse mundial, no entanto apenas 1% das 250.000-500.000 plantas identificadas mundialmente, foram estudadas por suas características farmacêuticas (AFZAL; SAFER; MENON, 2015).

Na prática clínica odontológica os medicamentos anti-inflamatórios são utilizados com muita frequência, contudo essas drogas químicas apresentam diversos efeitos colaterais sobre os rins, plaquetas e sistema digestório, em comparação com os efeitos terapêuticos das ervas. Portanto, é importante a contribuição

de medicamentos fitoterápicos que possuem diferentes mecanismos de ação, incluindo atividade analgésica, anti-inflamatória, antifúngica, anticarcinogênica, antioxidante e antisséptica e menor agressão sobre o organismo.

Diversos agentes naturais existentes em plantas, têm sido estudados para melhorar os sintomas da mucosite oral, através de suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (YAROM, *et al.*, 2013).

A ARNICA é uma planta rica em flavonoides e compostos fenólicos que atribuem suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, antimicrobianas, antioxidantes e anticoagulantes.

Em uma experiência realizada com 14 extratos de ervas medicinais, foi avaliada a atividade anti-inflamatória dos mesmos, em quatro extratos, entre eles, o de Arnica, houve a inibição do óxido nítrico (NO), da ciclooxigenase-2(COX-2) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) (VERMA, *et al.*, 2010).

Ensaio clínico demonstraram os efeitos benéficos da Arnica no tratamento da osteoartrite. A pesquisa foi realizada com culturas de células (condrócitos articulares bovinos e condrócitos articulares humanos). A ação da Arnica pode estar associada principalmente às suas propriedades anti-inflamatórias e inibição da ligação ao DNA dos fatores de transcrição AP-1 e NF- $\kappa$ B e redução da biossíntese dos mediadores pró-inflamatórios TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  (JÄGER *et al.*, 2009).

O extrato etanólico de flores de Arnica montana (Asteraceae) demonstrou, que contém princípios anti-inflamatórios, como o 1,5-trans-guaianolide com atividade em NF- $\kappa$ B e em IL-8 *in vitro* e *in vivo*, devido a presença de terpenóides que estão espalhados em várias famílias do mundo vegetal mostrando atividade anti-inflamatória, dentre estas famílias, está a Asteraceae (BEG *et al.*, 2011).

Este estudo buscou demonstrar na prática clínica odontológica, a eficácia e os efeitos benéficos da *Solidago microglossus* D.C (Arnica) na prevenção e no tratamento da mucosite oral, em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e ou quimioterapia.

## **2. HIPÓTESE**

---

O uso de *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) quando comparado com a laserterapia de baixa intensidade como terapêutica para a mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade, interfere no curso da mucosite oral aumentando o tempo de aparecimento ou evitando o desenvolvimento da mucosite oral e diminuindo a gravidade da mucosite oral; ainda, diminuindo o tempo de cura e a gravidade da mucosite oral.

### **3. JUSTIFICATIVA**

---

É de grande importância o estudo de compostos naturais para tratamento de doenças, visto que o tratamento com plantas medicinais é pouco oneroso e facilmente disponível (PRABHAKARAN *et al.*, 2016). Tendo em vista que a Arnica é usada popularmente como agente anti-inflamatório, para redução da dor e do edema no local, diurético, e para tratar distúrbios gastrointestinais (GOLENIOWSKI *et al.*, 2006) é empregada como cicatrizante e antisséptico (VALVERDE; OLIVEIRA; SOUZA, 2012), esse estudo se propõe a avaliar seu uso para prevenção e tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço.

A determinação do índice citotóxico (IC<sub>50</sub>) do extrato aquoso de Arnica em células de Carcinoma epidermoide oral SCC-4 (American Type Culture Collection - ATCC®) *in vitro* é essencial para que seja identificada uma concentração não citotóxica para a prescrição de bochechos para os pacientes com mucosite oral, e que a solução não poderá ser deglutida. Uma vez que a utilização de compostos bioativos isolados pode comprometer a eficácia terapêutica, e ainda, ser citotóxico (YANG *et al.*, 2015).

A mucosite pode acometer pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade com frequência, por isto, é muito importante o avanço do conhecimento de protocolos terapêuticos de baixo custo e sem a necessidade de equipamentos de alto custo, como bochechos com Arnica, poderá ter ampla aplicação na clínica para o tratamento de mucosite oral.

## **4. OBJETIVOS**

---



#### 4.1. OBJETIVO GERAL

Comparar o uso de laserterapia de baixa intensidade com o uso de *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) para a prevenção e para o tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade.

#### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar o índice de citotoxicidade (IC<sub>50</sub>) do extrato aquoso de Arnica em células de Carcinoma epidermoide oral SCC-4 *in vitro*;
- Comparar o efeito protetor da laserterapia de baixa intensidade com o da Arnica sobre o grau e o tempo de desenvolvimento de mucosite oral durante o período de tratamento oncológico de pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade;
- Comparar o efeito curativo da laserterapia de baixa intensidade com o da Arnica sobre o grau e o tempo de remissão da mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade.

## 5. MATERIAL E MÉTODOS

---

### 5.1. PREPARO DO EXTRATO AQUOSO DE *SOLIDAGO MICROGLOSSUS* D.C (Arnica)

Folhas secas de *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) foram obtidas comercialmente da Santosflora Comércio de Ervas LTDA (Mairiporã, SP, Brasil), Lote AUTO 2587. O extrato aquoso foi preparado com folhas secas de *Solidago microglossus* D.C., submetidas à infusão em água (20 g/L) e decocção por 10 minutos. O chá foi filtrado, congelado e liofilizado, no laboratório de Histologia da UFTM para o ensaio de citotoxicidade da *Solidago microglossus* D.C.

### 5.2. ENSAIO DE CITOTOXICIDADE DA *SOLIDAGO MICROGLOSSUS* EM CÉLULAS SCC-4

As células de Carcinoma epidermoide oral SCC-4 (American Type Culture Collection - ATCC®) foram cultivadas em Dulbecco's Modified Eagle's medium-F12, com soro fetal bovino (SFB) 10%, 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina e 400 µg /mL de hidrocortisona, em incubadora úmida com atmosfera 5% CO<sub>2</sub> a 37°C.

Células SCC-4 controle, controle veículo (Cvv maior volume) e tratadas com extratos de Arnica nas concentrações: 40, 80, 160, 320, 640 µg/mL foram cultivados por 24 horas. O índice de citotoxicidade - IC<sub>50</sub> foi determinado por meio do teste de incorporação do corante vital 3-amino-7-dimetilamino-2-metilfenazina (vermelho neutro) por métodos convencionais (11).

### 5.3. AVALIAÇÃO DO USO DA *SOLIDAGO MICROGLOSSUS* PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFTM (CAAE 26257119.2.0000.5154). Foram incluídos neste estudo 49 pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia no Hospital de Clínicas da UFTM. Foi feito um levantamento nos prontuários dos pacientes do sexo, idade, protocolo de tratamento oncológico: quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço.

Os tratamentos quimioterápicos foram classificados de acordo com a toxicidade para o desenvolvimento de mucosite oral. Os pacientes estudados foram analisados de acordo com os quimioterápicos de baixa toxicidade: Citarabina (LACAYO *et al.*, 2002; WANG *et al.*, 1997), Etoposide (BISHOP *et al.*, 1990), ou de alta toxicidade: 5-FU (CHIBAUDEL *et al.*, 2015; LISSONI *et al.*, 1997), Cisplatina (TAO *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2014) , CHOP (Ciclofosfamida,

Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona) (SHIN *et al.*, 2008), FOLFOX (5-FU, Oxaliplatina e Leucovorina) (BANO *et al.*, 2014), Doxorrubicina (ANDERSON *et al.*, 1993) e Daunorrubicina (BISHOP *et al.*, 1990).

Para a fase de prevenção de mucosite oral, os pacientes que não desenvolveram mucosite oral, foram distribuídos aleatoriamente nos grupos: tratados com laserterapia (L, n=18), tratados com Arnica (A, n=24) e tratados com laserterapia associada à Arnica (LA, n=4). Os pacientes que participaram ou não a fase de prevenção deste estudo e que desenvolveram mucosite oral foram distribuídos aleatoriamente nos grupos: mucosite tratada apenas com laserterapia (ML, n=15) e mucosite tratada com laserterapia associada à Arnica (MLA, n=5), (Figura 2).

A mucosite oral foi classificada clinicamente, de acordo com a NIH (Consensus statement: oral complications of cancer therapies. National Institutes of Health Consensus Development Panel, 1990) e (EDUARDO *et al.*, 2011): (0) ausência de lesões; (1) eritema e desconforto, assintomático ou com sintomatologia leve; (2) dor moderada, não interferindo com ingestão oral; (3) dor intensa, presença de úlceras, interferindo com a ingestão oral, sendo possível apenas ingestão de alimentos líquidos; (4) presença de úlceras, não sendo possível ingestão nem de alimentos líquidos, com necessidade de nutrição artificial, consequências com risco de vida; (5) óbito (Consensus statement: oral complications of cancer therapies. National Institutes of Health Consensus Development Panel, 1990; EDUARDO; BEZINELLI; ORSI; RODRIGUES *et al.*, 2011). Foram analisados os dados obtidos no exame estomatológico em três momentos: 0, 10 e 14 dias após a inclusão dos pacientes.

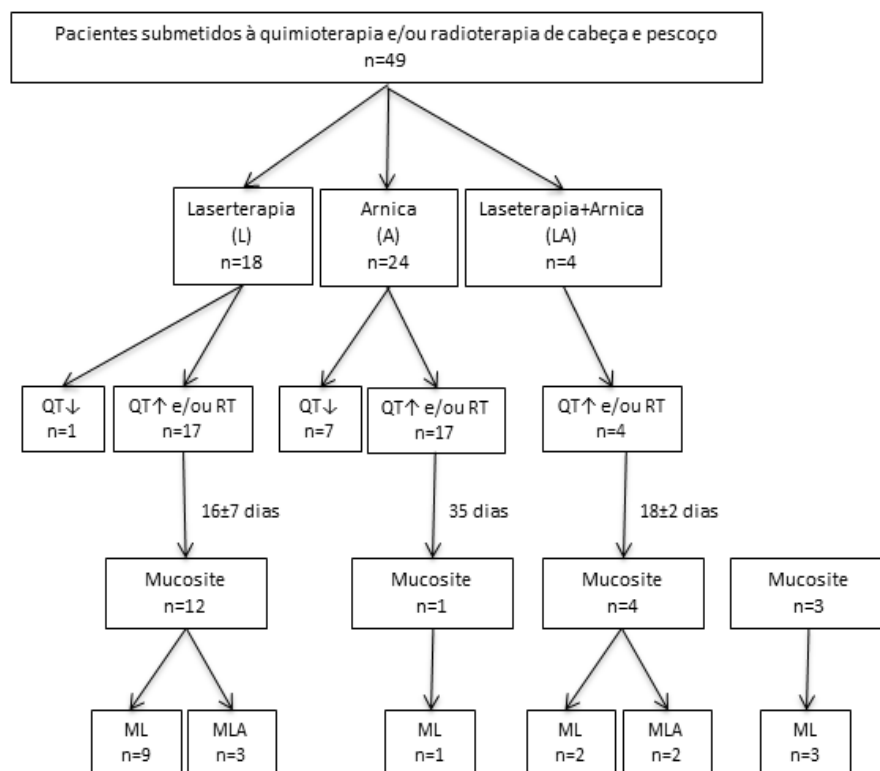
O grupo tratado com Arnica na fase de prevenção de mucosite oral, foi de pacientes que receberam sachês com 0,2 g de folhas secas de Arnica (correspondente a uma concentração abaixo da identificada no ensaio de citotoxicidade), para infusão em 200 mL de água fervente por 10 min., a Arnica foi prescrita em forma de bochechos de chá recém-preparado à temperatura ambiente por duas vezes ao dia.

O grupo tratado com laser na fase de prevenção de mucosite oral, foi de pacientes que realizaram três a cinco sessões de laserterapia por semana, sendo uma por dia, na dose de dois Joules por ponto, com laser vermelho 660 nm, com potência de 100 mW, por 20 segundos de tempo de irradiação, em pontos equidistantes de dois centímetros.

O grupo tratado com laser e Arnica na fase de prevenção de mucosite oral, foi de pacientes que receberam laserterapia e prescrição de bochechos com solução de Arnica, conforme descrito anteriormente.

O grupo tratado com laser na fase de tratamento de mucosite oral, foi de pacientes que realizaram três a cinco sessões de laserterapia por semana, sendo uma por dia, na dose de dois Joules por ponto, com laser vermelho 660 nm, com potência de 100 mW, por 30 segundos de tempo de irradiação, em pontos equidistantes de dois centímetros.

O grupo tratado com laser e Arnica na fase de tratamento de mucosite oral, foi de pacientes que receberam laserterapia e prescrição de bochechos com solução de Arnica, conforme descrito anteriormente. Os pacientes foram avaliados semanalmente e os resultados foram registrados em uma planilha.



**Figura 2. Delineamento experimental do estudo sobre o uso da *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) para prevenção e tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia.** (L) laserterapia, (A) Arnica e (LA) laserterapia associada com Arnica para prevenção da mucosite oral. (ML) laserterapia e (MLA) laserterapia associada com Arnica para tratamento de mucosite oral. (QT↓) quimioterapia de baixa toxicidade e (QT↑ e/ou RT) quimioterapia de alta toxicidade e/ou radioterapia.

#### 5.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados os programas IBM SPSS 20.0® (San Francisco, CA, USA) e Graphpad Prism® (San Diego, CA, USA). Foram aplicados os testes estatísticos: regressão não linear, qui-quadrado, Kolmogorov-Smirnov, Análise de variância Levene, Mann Whitney, Kruskal-Wallis e pós-teste de Dunn, Two-way ANOVA. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## **6. RESULTADOS**

---

### 6.1. CITOTOXICIDADE DA ARNICA EM CÉLULAS SCC-4

O índice de citotoxicidade do extrato aquoso de *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) em células da linhagem SCC-4 determinado foi  $IC_{50}=90,74 \mu\text{g/mL}$  ( $R^2= 0,93$ ), (Figura 3).

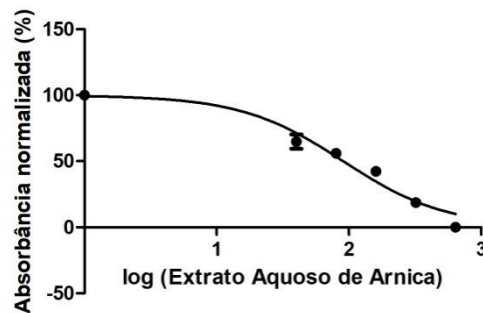


Figura 3. Índice de citotoxicidade do extrato aquoso *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) em células da linhagem SCC-4.

### 6.2. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

A média de idade foi similar nos grupos L, A, LA, ML e MLA [ $\chi(5)=7,044$ ,  $p>0,05$ ]. Também, a proporção de pacientes do sexo feminino e masculino foi similar entre os grupos estudados ( $\chi^2 = 5.739$ ,  $p>0,05$ ), Tabela 1.

Quanto ao tipo de tratamento oncológico, a distribuição dos casos tratados com laserterapia, Arnica e laserterapia associada à Arnica para prevenção de mucosite oral foi similar ( $\chi^2 = 4.914$ ,  $p>0,05$ ). E, todos os pacientes com mucosite oral, dos grupos ML e MLA, eram submetidos ao tratamento oncológico com radioterapia de cabeça e pescoço associada ou não a quimioterapia de alta toxicidade (Tabela 1).



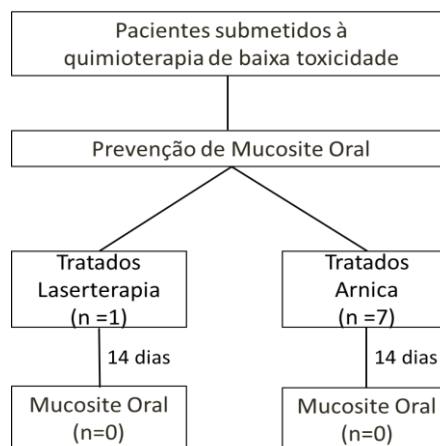
**Tabela 1. Distribuição dos pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia estudados, de acordo com sexo, idade e tratamento oncológico.**

Fase do estudo	Prevenção da Mucosite Oral			Tratamento da Mucosite Oral	
	L	A	LA	ML	MLA
<b>Grupos</b>					
Idade (anos)	51,7±16,4	59,7±10,5	54,5±4,3	50,4±15,0	54,6±10,4
Sexo (%)					
Feminino	38,9	54,1	25	46,7	0
Masculino	61,1	45,9	75	53,3	100
Tratamento Oncológico (%)					
QT↓	5,5	29,2	0	0	0
QT↑ e/ou RT	94,5	70,8	100	100	100

(L) laserterapia, (A) Arnica e (LA) laserterapia associada com Arnica para prevenção da mucosite oral. (ML) laserterapia e (MLA) laserterapia associada com Arnica para tratamento de mucosite oral. (QT↓) quimioterapia de baixa toxicidade e (QT↑ e/ou RT) quimioterapia de alta toxicidade e/ou radioterapia.

### 6.3. AVALIAÇÃO DO USO DA ARNICA PARA PREVENÇÃO DE MUCOSITE ORAL

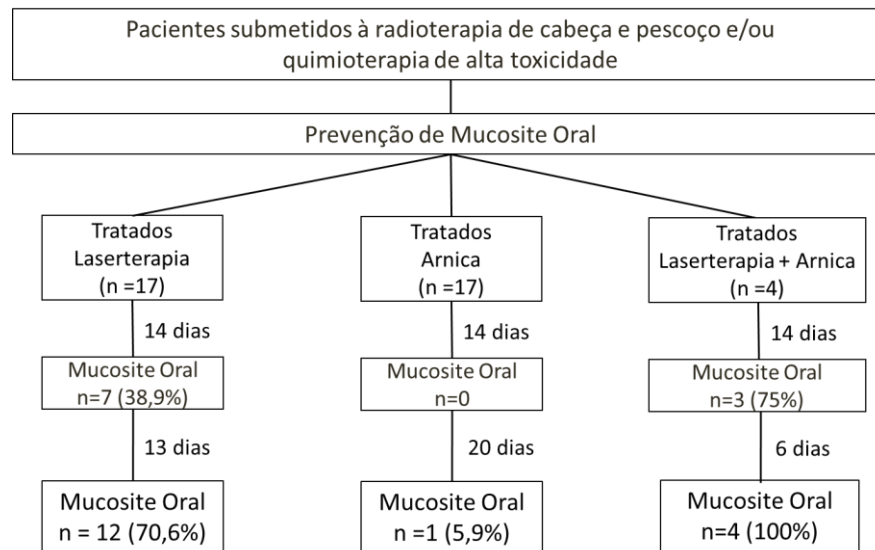
Como esperado, os pacientes submetidos à quimioterapia de baixa toxicidade dos grupos L (n=1) e A (n=7) não desenvolveram mucosite oral, no decorrer de 14 dias, (Figura 4).



**Figura 4. Avaliação do uso da Arnica para prevenção de Mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia de baixa toxicidade.**

Interessantemente, os pacientes que fizeram somente o uso de bochechos de Arnica para a prevenção não desenvolveram mucosite oral no decorrer dos 14 dias. Apenas um paciente (5,9%) que fez uso de bochecho com chá de Arnica submetido à radioterapia de cabeça e

pescoço e quimioterapia de alta toxicidade, desenvolveu mucosite oral após 34 dias de acompanhamento, (Figura 5).



**Figura 5. Avaliação do uso da Arnica para prevenção de Mucosite oral.**

Sete (38,9%) pacientes foram diagnosticados com mucosite oral nos 10<sup>o</sup> (mediana grau 0, min 0 - max 2) e 14<sup>o</sup> (mediana grau 0, min 0 - max 2) dias de tratamento preventivo com laserterapia. Doze (70,6%) pacientes do grupo L, manifestaram mucosite oral entre o primeiro e o 27<sup>o</sup> dia de acompanhamento.

E, três (75%) pacientes desenvolveram mucosite oral apenas no 14<sup>o</sup> (mediana grau 1, min 0 - max 2) dia de tratamento preventivo com laserterapia associada ao uso de Arnica. No entanto, quatro (100%) dos casos do grupo LA apresentaram mucosite oral entre o 15<sup>o</sup> e 20<sup>o</sup> dia de acompanhamento.

O desenvolvimento de mucosite oral foi associado, significativamente, ao tipo de tratamento utilizado para a prevenção de mucosite oral neste estudo: L, A e LA ( $\chi^2 = 24,72$ ,  $p < 0,0001$ ). E, o grau de mucosite oral dos casos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e quimioterapia de alta toxicidade estudados teve interação significativa com o tipo de tratamento preventivo com laserterapia associada ou não ao uso de Arnica [ $F(2) = 9,545$ ,  $p < 0,0001$ ] e com o decorrer do tempo de 14 dias [ $F(2) = 11,995$ ,  $p < 0,0001$ ], (Figura 6).

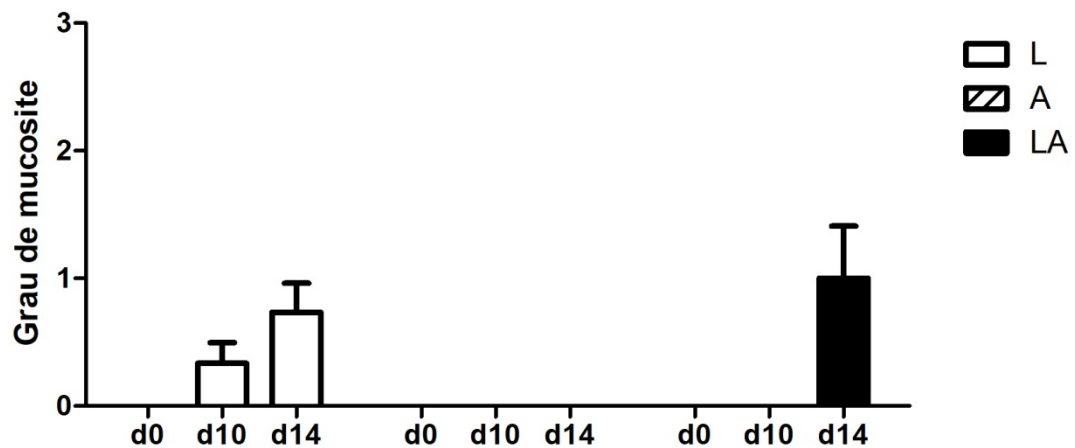


Figura 6. Avaliação do grau de mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade. No início, 10º e 14º dias de tratamento preventivo com laserterapia de baixa intensidade (L), bochechos com chá de Arnica (A) e laserterapia associada aos bochechos com chá de Arnica (LA). Two-way-ANOVA: grau de mucosite oral vs tipo de tratamento preventivo,  $p < 0,0001$ ; grau de mucosite oral vs decorrer do tempo,  $p < 0,0001$ .

#### 6.4. AVALIAÇÃO DO USO DA ARNICA PARA TRATAMENTO DE MUCOSITE ORAL

Seis (40%) pacientes tratados com laserterapia tiveram cura da mucosite oral, no decorrer de 14 dias. Por outro lado, não foi observada cura da mucosite oral no decorrer dos 14 dias de tratamento com laserterapia associada ao uso de Arnica, (Figura 7).

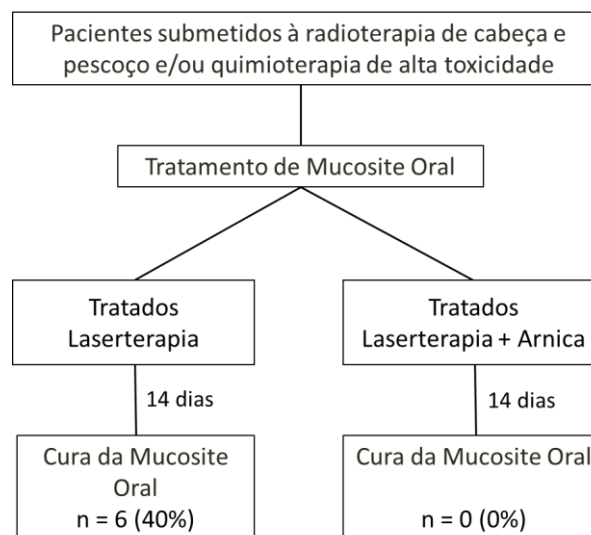


Figura 7. Avaliação do uso da Arnica para tratamento de Mucosite oral.

A média do grau de mucosite oral observada foi similar no início ( $U=29,5$ ;  $p > 0,05$ ), 10º ( $U=22,5$ ;  $p > 0,05$ ) e 14º dias ( $U=19,5$ ;  $p > 0,05$ ) de tratamento com laserterapia associada ou

não ao uso de Arnica. O grau de mucosite oral dos pacientes estudados teve interação significativa [ $F(1) = 4,570$ ,  $p < 0,05$ ] com o tipo de tratamento com laserterapia associada ou não ao uso de Arnica, no entanto, não teve interação [ $F(2) = 0,068$ ,  $p > 0,05$ ] com o decorrer do tempo de 14 dias (Figura 8).

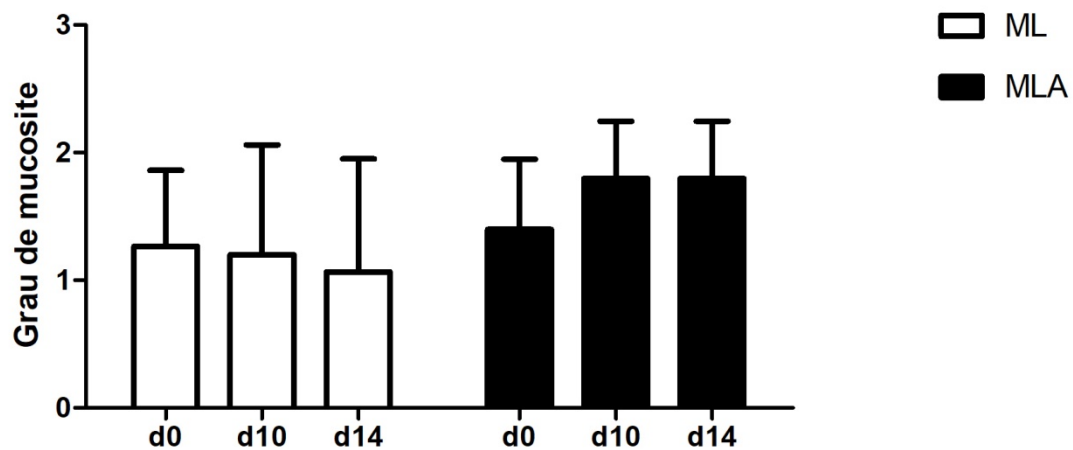


Figura 8. Avaliação do grau de mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade. No início, 10º e 14º dias de tratamento com laserterapia de baixa intensidade (ML) e laserterapia associada aos bochechos com chá de Arnica (MLA). Two-way-ANOVA: grau de mucosite oral vs tipo de tratamento preventivo,  $p < 0,05$ ; grau de mucosite oral vs decorrer do tempo,  $p > 0,05$ .

## 7. DISCUSSÃO

---

Este estudo demonstrou que o uso da *Solidago Microglossus* D. C. (Arnica) como tratamento preventivo de mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade é bastante promissor, tendo em vista que seu uso parece evitar a ocorrência da doença em muitos casos ou mesmo retardar seu aparecimento. No entanto, a associação da Arnica com a laserterapia não adicionou benefícios para o tratamento de mucosite oral. O uso de medicamentos fitoterápicos tem baixo custo, fácil acesso a essas plantas, e quase nenhum efeito adverso (SANTOS *et al.*, 2010). Embora tenha sido descrito o uso de outros fitoterápicos para tratamento de mucosite (MEYER-HAMME *et al.*, 2013; YAROM *et al.*, 2013), este é o primeiro estudo clínico com a Arnica para prevenção e tratamento da mucosite oral.

Uma das causas mais comuns de mortalidade em todo mundo é o câncer (BRAY *et al.*, 2018). Seu tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço desencadeiam muitas alterações químicas na mucosa oral, liberando espécies reativas de oxigênio, que ativam fatores de transcrição capazes de estimular a produção e liberação de citocinas inflamatórias, causando uma lesão clinicamente evidente, muito dolorosa e suscetível a infecções secundárias (SONIS, 2007). Por isto, é muito importante o estudo de novas terapias para prevenção e o tratamento da mucosite oral.

Na prática clínica odontológica, a prevenção e tratamento com laserterapia de baixa intensidade tem mostrado eficácia promissora no controle da mucosite oral, contudo, na maioria dos serviços de saúde essa terapia ainda é de difícil acesso para muitos pacientes (ZADIK *et al.*, 2019). Desse modo, o uso de bochechos com chá de Arnica seria de fácil manuseio e aplicação pelos próprios pacientes em suas casas. Diferentes tipos de Arnica diminuem os processos inflamatórios e estimulam os efeitos reparadores (ERNST, 2003). Extratos de *Solidago microglossus* (Arnica brasileira) e *Porophyllum ruderale* (Arnica paulista), foram biocompatíveis com fibroblastos de úlceras bucais em 24 h (MARTINS *et al.*, 2009).

Os solventes etanol e metanol são os mais usados para o preparo de extratos vegetais (RADY *et al.*, 2018). Neste estudo, foi escolhido o uso de extrato aquoso de Arnica, tendo em vista, que a água é um solvente que não afeta a integridade das células bucais. Para se avaliar a citotoxicidade de um extrato, pode ser realizado teste de viabilidade celular com corantes vitais, que atravessam a membrana plasmática e se concentram em lisossomos de células viáveis (BORENFREUND; BABICH; MARTIN-ALGUACIL, 1988; TRIGLIA *et al.*, 1991). O que

possibilita ser calculado o índice de citotoxicidade ( $IC_{50}$ ), quanto menor o  $IC_{50}$  mais ativo é um composto (NEUBIG *et al.*, 2003). Neste estudo, por meio de ensaio de incorporação de vermelho neutro, um corante vital, foi determinado o  $IC_{50}$  de 90,74  $\mu\text{g/mL}$  de *Solidago microglossus* em células SCC-4 tratadas por 24 h, com a finalidade de usar uma concentração de chá de Arnica biocompatível com a mucosa oral.

Tendo em vista que fatores de risco, como idade e sexo têm sido comparados com a variabilidade na ocorrência da mucosite oral em pacientes oncológicos (SCULLY; SONIS; DIZ, 2006; SONIS, 1998), foi importante a média de idade e o percentual de sexos feminino e masculino terem sido similares nos grupos deste estudo. Os pacientes jovens apresentam mucosite, provavelmente, por diminuir a replicação celular que ocorre no paciente idoso (POROCK, 2002), e pacientes idosos, possivelmente, devido às complicações ocorridas no reparo tecidual (SURESH *et al.*, 2010). O sexo feminino pode ser um fator de risco independente e preditor para mucosite oral em protocolos com altas doses quimioterápicas (VOKURKA *et al.*, 2006), aparentando serem mais suscetíveis a essa complicação após o tratamento de quimioterapia, em comparação com o sexo masculino (SONIS *et al.*, 2004).

Neste estudo, apenas pacientes que foram submetidos ao tratamento oncológico com quimioterapia de alta toxicidade associada ou não à radioterapia de cabeça e pescoço desenvolveram mucosite oral. Já é bem conhecida a relação do tipo de quimioterápico com a ocorrência de mucosite oral (SONIS; FAZIO; FANG, 1996). Também, a radioterapia, quando usada diretamente nas regiões de cabeça e pescoço, está relacionada ao risco de ocorrência de mucosite oral, especialmente quando combinada com quimioterapia (*Consensus statement: oral complications of cancer therapies. National Institutes of Health Consensus Development Panel, 1990*).

O desenvolvimento e o grau de mucosite oral dos casos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e quimioterapia estudados foi associado ao tipo de tratamento preventivo utilizado: laserterapia, Arnica e laserterapia associada à Arnica. Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que a prescrição de bochechos de Arnica pode ser importante para a prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos ao tratamento oncológico. A Arnica tem sido amplamente utilizada, por possuir propriedades antissépticas, analgésicas, cicatrizantes e anti-inflamatórias (MALPEZZI-MARINHO *et al.*, 2019). Os extratos aquosos das folhas de *Solidago chilensis* (Arnica brasileira) demonstraram um efeito anti-inflamatório importante em

um modelo de pleurisia em murino, inibindo leucócitos nos processos inflamatórios causadas pela carragenina; e o extrato aquoso das raízes e de suas frações diminuiu a liberação de mediadores inflamatórios para o local da infamação (GOULART *et al.*, 2007).

Possivelmente, o único caso de desenvolvimento de mucosite oral visto neste estudo após mais de um mês do uso de Arnica ocorreu devido ao tempo de tratamento oncológico. A quimioterapia de alta toxicidade e radioterapia de cabeça e pescoço levou ao desenvolvimento da mucosite oral após 34 dias de acompanhamento. A dosagem e a frequência dos quimioterápicos podem ter efeito na ocorrência e gravidade da mucosite oral, especialmente 5-FU, Ciclofosfamida, Cisplatina e Metrotexato, que são drogas quimioterápicas de alta toxicidade (SONIS; FAZIO; FANG, 1996). A dosagem da radioterapia e sua combinação com quimioterapia aumenta a toxicidade ao organismo, agravando a mucosite oral (*Consensus statement: oral complications of cancer therapies. National Institutes of Health Consensus Development Panel, 1990*).

Em média de 16 dias de tratamento oncológico, alguns pacientes que receberam tratamento preventivo com laserterapia desenvolveram mucosite oral, entre o primeiro e o 27º dia de acompanhamento. Fatores relacionados ao indivíduo podem interferir na ocorrência e na intensidade da mucosite oral, além do tipo de tratamento oncológico (BARASCH; PETERSON, 2003; EPSTEIN; SCHUBERT, 1999; HUBER; TEREZHALMY, 2005; KÖSTLER *et al.*, 2001). A mucosite oral, geralmente, ocorre de 7 a 14 dias após o uso de quimioterápicos e se estende por aproximadamente duas a três semanas (KATRANCI *et al.*, 2012), a induzida por radioterapia pode surgir após 3 a 4 semanas de tratamento e sua evolução é crescente se a radioterapia não for suspensa (OHRN; WAHLIN; SJÖDÉN, 2001).

Em estudo duplo-cego, randomizado, Cowen *et al.* utilizaram como tratamento preventivo, o laser HeNe (632,8nm, 60 mW, e 1,5 J/cm<sup>2</sup>), diariamente por cinco dias consecutivos em 30 pacientes que receberam tratamento quimioterápico previamente ao transplante de medula. Observaram que a aplicação diária do laser reduziu a intensidade, a severidade e a duração da mucosite, além da dor e da necessidade de administração de morfina (COWEN *et al.*, 1997). Em outro estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, Bensadoun *et al.* relacionaram a prevenção de mucosite com o emprego do laser de baixa intensidade, em pacientes tratados com radioterapia em cabeça e pescoço. Os autores concluíram que irradiações com laser de



baixa intensidade são capazes de reduzir a severidade e duração da mucosite oral associada com a radioterapia (BENSADOUN *et al.*, 1999).

Embora os pacientes que receberam laserterapia associada ou não ao uso de Arnica tenham apresentado o grau de mucosite oral similar no início e no decorrer da fase de tratamento deste estudo, a análise de variância mostrou interação entre a gravidade da doença e a terapêutica empregada. Contudo, os resultados não mostraram a interação do grau de mucosite oral no decorrer do tempo estudado. O tratamento com laserterapia de baixa potência possui um efeito analgésico, anti-inflamatório, redução do edema, minimizando a dor e sintomas de bioestimulação; contudo a terapia a laser não tem um efeito curativo direto e favorece efetivamente o reparo tecidual da região lesada através da bioestimulação celular (LINS *et al.*, 2010).

Em estudo triplo cego, randomizado e controlado, Gautam et al. utilizaram laser de baixa intensidade para a prevenção e o tratamento de mucosite oral em 221 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos ao tratamento antineoplásico com quimioterapia e radioterapia. Os resultados mostraram que ocorreu uma redução significativa na incidência da mucosite oral grave, dor associada, disfagia e utilização de analgésicos opiáceos para esses pacientes tratados com laserterapia (GAUTAM *et al.*, 2012).

Ainda não estão bem elucidados os efeitos adversos da associação de fitoterápicos com laserterapia. Mas, os resultados deste estudo, sugerem fortemente que a laserterapia combinada com a Arnica não manteve os efeitos benéficos do uso isolado dessas duas terapêuticas. Devido ao fato de todos os pacientes que fizeram uso de Arnica associada à laserterapia terem desenvolvido mucosite na fase de prevenção e não terem sido observadas curas na fase de tratamento de estudo, esses grupos foram descontinuados com uma amostra ainda pequena para não expor os pacientes ao risco de ocorrência e gravidade de mucosite oral.

Os resultados obtidos sugerem que o uso da *Solidago microglossus* D. C. (Arnica) é uma terapêutica promissora para a prevenção da mucosite oral em pacientes oncológicos. Embora a associação da laserterapia com o uso de Arnica não tenha adicionado benefícios à laserterapia para o tratamento de mucosite oral, futuras pesquisas clínicas poderão avaliar o

uso apenas da Arnica para o tratamento de mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e quimioterapia de alta toxicidade.

## **8. CONCLUSÕES**

---

O uso de *Solidago microglossus* D.C (Arnica) parece ter um efeito protetor importante para a prevenção de mucosite oral, no entanto, seu uso preventivo ou no tratamento de lesões associado à laserterapia de baixa intensidade parece não trazer benefícios para os pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade.

- A concentração não citotóxica de 90,74 µg/mL foi identificada para a prescrição de bochechos para os pacientes com mucosite oral;
- O uso de *Solidago microglossus* D.C (Arnica) como terapêutica preventiva aumenta o tempo ou evita o desenvolvimento e a gravidade da mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade, quando comparado com a laserterapia de baixa intensidade;
- Para o tratamento de mucosite oral, o uso de *Solidago microglossus* D.C. (Arnica) combinada com a laserterapia não manteve os efeitos benéficos do uso isolado da laserterapia, não diminuindo o tempo de cura e a gravidade da mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

AFZAL, M.; SAFER, A. M.; MENON, M. Green tea polyphenols and their potential role in health and disease. **Inflammopharmacology**, 23, n. 4, p. 151-161, Aug 2015.

ALONSO, J. R. **Tratado de Fitomedicina - bases clínicas y farmacológicas**. 1998.

ANDERSON, H.; HOPWOOD, P.; PRENDIVILLE, J.; RADFORD, J. A. *et al.* A randomised study of bolus vs continuous pump infusion of ifosfamide and doxorubicin with oral etoposide for small cell lung cancer. **Br J Cancer**, 67, n. 6, p. 1385-1390, Jun 1993.

ANTUNES, H. S.; HERCHENHORN, D.; SMALL, I. A.; ARAÚJO, C. M. *et al.* Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. **Radiother Oncol**, 109, n. 2, p. 297-302, Nov 2013.

AZEVEDO, R.; BENTES; JORGE; FABER, L. *et al.* **Histologia da Cavidade Oral** ", . São Paulo: 2016. Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica.

BAGATINI, M. D.; FACHINETTO, J. M.; SILVA, A. C. F. D.; TEDESCO, S. B. Efeitos citotóxicos das infusões (chá) de *Solidago microglossa* DC. (Asteraceae) no ciclo celular de *Allium cepa*. **Rev. bras. farmacogn.** vol.19: pp.632-636 p. 2009.

BAHARVAND, M.; JAFARI, S.; MORTAZAVI, H. Herbs in Oral Mucositis. **J Clin Diagn Res**, 11, n. 3, p. ZE05-ZE11, Mar 2017.

BAHARVAND, M.; SARRAFI, M.; ALAVI, K.; JALALI MOGHADDAM, E. Efficacy of topical phenytoin on chemotherapy-induced oral mucositis; a pilot study. **Daru**, 18, n. 1, p. 46-50, 2010.

BANO, N.; NAJAM, R.; QAZI, F.; MATEEN, A. Gastrointestinal adverse effects in advanced colorectal carcinoma patients treated with different schedules of FOLFOX. **Asian Pac J Cancer Prev**, 15, n. 19, p. 8089-8093, 2014.

BARASCH, A.; PETERSON, D. E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. **Oral Oncol**, 39, n. 2, p. 91-100, Feb 2003.

BATH-BALOGH, M.; FEHRENBACH, M. J. **Anatomia, Histologia e Embriologia dos Dentes e Estruturas Orofaciais**. Elsevier Brasil, 2012.

BEG, S.; SWAIN, S.; HASAN, H.; BARKAT, M. A. *et al.* Systematic review of herbals as potential anti-inflammatory agents: Recent advances, current clinical status and future perspectives. **Pharmacogn Rev**, 5, n. 10, p. 120-137, Jul 2011.

BENSADOUN, R. J.; FRANQUIN, J. C.; CIAIS, G.; DAR COURT, V. *et al.* Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. **Support Care Cancer**, 7, n. 4, p. 244-252, Jul 1999.

BISHOP, J. F.; LOWENTHAL, R. M.; JOSHUA, D.; MATTHEWS, J. P. *et al.* Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. **Blood**, 75, n. 1, p. 27-32, Jan 1990.

BJORDAL, J. M.; JOHNSON, M. I.; IVERSEN, V.; AIMBIRE, F. *et al.* Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review of possible mechanisms of action and clinical effects in randomized placebo-controlled trials. **Photomed Laser Surg**, 24, n. 2, p. 158-168, Apr 2006.

BLUMENTHAL, M. B., W. R. AMERICAN BOTANICAL COUNCIL INTEGRATIVE MEDICINE COMMUNICATIONS GERMANY. BUNDESGESUNDHEITSAMT. COMMISSION E. **The complete German Commission E monographs : therapeutic guide to herbal medicines / developed by a Special Expert Committee of the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices.** Austin, Tex. : American Botanical Council ; Boston, Ma. : Integrative Medicine Communications, 1998.: 1998. 685 p. p. (Therapeutic guide to herbal medicines.

BORENFREUND, E.; BABICH, H.; MARTIN-ALGUACIL, N. Comparisons of two in vitro cytotoxicity assays-The neutral red (NR) and tetrazolium MTT tests. **Toxicol In Vitro**, 2, n. 1, p. 1-6, 1988.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**, 68, n. 6, p. 394-424, 11 2018.

BRUGNERA JÚNIOR, A.; SANTOS, A. E. C. G. D.; BOLOGNA, E. D.; PINHEIRO, T. C. C. G. **Atlas De Laserterapia Aplicada A Clinica: ODONTOLÓGICA.** SANTOS EDITORA, 2003. 119 p p.

CAMPOS, M. I.; CAMPOS, C. N.; AARESTRUP, F. M.; AARESTRUP, B. J. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. **Mol Clin Oncol**, 2, n. 3, p. 337-340, May 2014.

CARVALHO, P. A.; JAGUAR, G. C.; PELLIZZON, A. C.; PRADO, J. D. *et al.* Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral Oncol**, 47, n. 12, p. 1176-1181, Dec 2011.

CHIBAUDEL, B.; LACAVE, R.; LEFEVRE, M.; SOUSSAN, P. *et al.* Induction therapy with cetuximab plus docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (ETPF) in patients with resectable nonmetastatic stage III or IV squamous cell carcinoma of the oropharynx. A GERCOR phase II ECHO-07 study. **Cancer Med**, 4, n. 5, p. 721-731, May 2015.

CHUNG, H.; DAI, T.; SHARMA, S. K.; HUANG, Y. Y. *et al.* The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. **Ann Biomed Eng**, 40, n. 2, p. 516-533, Feb 2012.

Consensus statement: oral complications of cancer therapies. National Institutes of Health Consensus Development Panel. **NCI Monogr**, n. 9, p. 3-8, 1990.

CORRÊA, A. D.; SIQUEIRA, B. R.; QUINTAS, L. V. **Plantas Mediciniais do Cultivo à terapêutica . . 2 ed.** 1998.

CORRÊA, M. P.; AZEREDO PENA, L. D. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. 1974. 687 p p.

COWEN, D.; TARDIEU, C.; SCHUBERT, M.; PETERSON, D. *et al.* Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, 38, n. 4, p. 697-703, Jul 1997.

CRONSHAW, M.; PARKER, S.; ANAGNOSTAKI, E.; MYLONA, V. *et al.* Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. **Dent J (Basel)**, 8, n. 3, Aug 5 2020.

DAUGÉLAITĖ, G.; UŽKURAITYTĖ, K.; JAGELAVIČIENĖ, E.; FILIPAUSKAS, A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. **Medicina (Kaunas)**, 55, n. 2, Jan 22 2019.

DE SANCTIS, V.; BOSSI, P.; SANGUINETI, G.; TRIPPA, F. *et al.* Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. **Crit Rev Oncol Hematol**, 100, p. 147-166, Apr 2016.

DREIZEN, S.; BODEY, G. P.; VALDIVIESO, M. Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 55, n. 2, p. 113-120, Feb 1983.

EDUARDO, F. E. P.; BEZINELLI, L. M.; ORSI, M. C.; RODRIGUES, M. *et al.* The influence of dental care associated with laser therapy on oral mucositis during allogeneic hematopoietic cell transplant: retrospective study. **Einstein (Sao Paulo)**, 9, n. 2, p. 201-206, Jun 2011.

EHRNROOTH, E.; GRAU, C.; ZACHARIAE, R.; ANDERSEN, J. Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. **Acta Oncol**, 40, n. 6, p. 745-750, 2001.

ELAD, S.; ZADIK, Y. Chronic oral mucositis after radiotherapy to the head and neck: a new insight. **Support Care Cancer**, 24, n. 11, p. 4825-4830, 11 2016.

ELAD, S.; ZADIK, Y.; HEWSON, I.; HOVAN, A. *et al.* A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae. **Support Care Cancer**, 18, n. 8, p. 993-1006, Aug 2010.

EPSTEIN, J. B.; SCHUBERT, M. M. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, 88, n. 3, p. 273-276, Sep 1999.

ERNST, E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. **Br J Clin Pharmacol**, 54, n. 6, p. 577-582, Dec 2002.

FISCHER, D. J.; EPSTEIN, J. B. Management of patients who have undergone head and neck cancer therapy. **Dent Clin North Am**, 52, n. 1, p. 39-60, Jan 2008.



GAUTAM, A. P.; FERNANDES, D. J.; VIDYASAGAR, M. S.; MAIYA, A. G. *et al.* Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. **J Photochem Photobiol B**, 144, p. 51-56, Mar 2015.

GAUTAM, A. P.; FERNANDES, D. J.; VIDYASAGAR, M. S.; MAIYA, A. G. *et al.* Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. **Radiother Oncol**, 104, n. 3, p. 349-354, Sep 2012.

GENOVESE, W. J.; DOS SANTOS, M. T.; FALOPPA, F.; DE SOUZA MERLI, L. A. The use of surgical diode laser in oral hemangioma: a case report. **Photomed Laser Surg**, 28, n. 1, p. 147-151, Feb 2010.

GOLENIOWSKI, M. E.; BONGIOVANNI, G. A.; PALACIO, L.; NUÑEZ, C. O. *et al.* Medicinal plants from the "Sierra de Comechingones", Argentina. **J Ethnopharmacol**, 107, n. 3, p. 324-341, Oct 2006.

GONÇALVES, E. G.; LORENZI, H. **Morfologia vegetal: organografia e dicionário ilustrado de morfologia das plantas vasculares**. 2011.

GOULART, S.; MORITZ, M. I.; LANG, K. L.; LIZ, R. *et al.* Anti-inflammatory evaluation of *Solidago chilensis* Meyen in a murine model of pleurisy. **J Ethnopharmacol**, 113, n. 2, p. 346-353, Sep 2007.

GUPTA, A.; WEST, H. J. Mucositis (or Stomatitis). **JAMA Oncol**, 2, n. 10, p. 1379, Oct 2016.

HORTA, M. P.; INSUA, L. C.; VILLAFRANCA, R. C. Usos más frecuentes de *Arnica montana*. *Rev Cubana Plant Med*. 18: 315-326 p. 2013.

HUBER, M. A.; TEREZHALMY, G. T. The medical oncology patient. **Quintessence Int**, 36, n. 5, p. 383-402, May 2005.

JEHMLICH, N.; STEGMAIER, P.; GOLATOWSKI, C.; SALAZAR, M. G. *et al.* Differences in the whole saliva baseline proteome profile associated with development of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. **J Proteomics**, 125, p. 98-103, Jul 01 2015.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 13 ed. ed. 2017.

JÄGER, C.; HRENN, A.; ZWINGMANN, J.; SUTER, A. *et al.* Phytomedicines prepared from *Arnica* flowers inhibit the transcription factors AP-1 and NF-kappaB and modulate the activity of MMP1 and MMP13 in human and bovine chondrocytes. **Planta Med**, 75, n. 12, p. 1319-1325, Oct 2009.

KARU, T. I. Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation. **Photochem Photobiol**, 84, n. 5, p. 1091-1099, 2008 Sep-Oct 2008.

KATCHBURIAN, E.; ARANA, V. **Histologia e Embriologia Oral**. 3 edição ed. Rio de Janeiro: 2012. 372 p.

KATRANCI, N.; OVAYOLU, N.; OVAYOLU, O.; SEVINC, A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial. **Eur J Oncol Nurs**, 16, n. 4, p. 339-344, Sep 2012.

KHAN, S. A.; WINGARD, J. R. Infection and mucosal injury in cancer treatment. **J Natl Cancer Inst Monogr**, n. 29, p. 31-36, 2001.

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

LACAYO, N. J.; LUM, B. L.; BECTON, D. L.; WEINSTEIN, H. *et al.* Pharmacokinetic interactions of cyclosporine with etoposide and mitoxantrone in children with acute myeloid leukemia. **Leukemia**, 16, n. 5, p. 920-927, May 2002.

LALLA, R. V.; BOWEN, J.; BARASCH, A.; ELTING, L. *et al.* MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, 120, n. 10, p. 1453-1461, May 15 2014.

LALLA, R. V.; LATORTUE, M. C.; HONG, C. H.; ARIYAWARDANA, A. *et al.* A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. **Support Care Cancer**, 18, n. 8, p. 985-992, Aug 2010.

LALLA, R. V.; PETERSON, D. E. Oral mucositis. **Dent Clin North Am**, 49, n. 1, p. 167-184, Jan 2005.

LEAL JUNIOR, E. C. P.; NASSAR, F. R.; TOMAZONI, S. D. S.; BJORDAL, J. M. *et al.* A laserterapia de baixa potência melhora o desempenho muscular mensurado por dinamometria isocinética em humanos. **Fisioterapia e Pesquisa**, 17, p. 317-321, 2010.

LEENSTRA, J. L.; MILLER, R. C.; QIN, R.; MARTENSON, J. A. *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 (NCCTG-N09C6 [Alliance]). **J Clin Oncol**, 32, n. 15, p. 1571-1577, May 20 2014.

LINDE, K.; CLAUSIUS, N.; RAMIREZ, G.; MELCHART, D. *et al.* Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. **Lancet**, 350, n. 9081, p. 834-843, Sep 1997.

LINS, R. D.; DANTAS, E. M.; LUCENA, K. C.; CATÃO, M. H. *et al.* Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. **An Bras Dermatol**, 85, n. 6, p. 849-855, 2010 Nov-Dec 2010.

LISSONI, A.; GABRIELE, A.; GORGA, G.; TUMOLO, S. *et al.* Cisplatin-, epirubicin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. **Ann Oncol**, 8, n. 10, p. 969-972, Oct 1997.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. D. A. **Plantas medicinais no Brasil nativas e exóticas: Solidago chilensis Meyen**. Compilação e levantamento em todo o território brasileiro das espécies vegetais mais utilizadas na medicina popular, também denominada "caseira" ou "tradicional", com a introdução de 25 novas plantas. FLORA, I. P. D. E. D. Instituto Plantarum de Estudos da Flora - Av. Brasil, 2000 - Nova Odessa, SP - Brasil 450p. p. 2002.

MALLICK, S.; BENSON, R.; RATH, G. K. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, 273, n. 9, p. 2285-2293, Sep 2016.

MALPEZZI-MARINHO, E. L. A.; MOLSKA, G. R.; FREIRE, L. I. G. P.; SILVA, C. I. *et al.* Effects of hydroalcoholic extract of *Solidago chilensis* Meyen on nociception and hypernociception in rodents. **BMC complementary and alternative medicine**, 19, n. 1, p. 72-72, 2019.

MANZI, N. E. M.; SILVEIRA, R. C.; DOS REIS, P. E. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review. **J Adv Nurs**, 72, n. 4, p. 735-746, Apr 2016.

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M. D.; CASTELLANI, D. C.; DIAS, J. E. Plantas medicinais. Embrapa Milho e Sorgo; Embrapa Pecuária Sudeste. Viçosa:UFV: 220 p. p. 2000.

MARTINS, M. D.; MARQUES, M. M.; BUSSADORI, S. K.; MESQUITA-FERRARI, R. A. *et al.* Citotoxicidade in vitro de extratos de arnica brasileira (*Solidago microglossa*) e arnica paulista (*Porophyllum ruderale*). **ConScientiae Saúde**, 8, n. 1, p. 99-104, 2009.

MCGUIRE, D. B.; FULTON, J. S.; PARK, J.; BROWN, C. G. *et al.* Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer**, 21, n. 11, p. 3165-3177, Nov 2013.

MEYER-HAMME, G.; BECKMANN, K.; RADTKE, J.; EFFERTH, T. *et al.* A survey of chinese medicinal herbal treatment for chemotherapy-induced oral mucositis. **Evid Based Complement Alternat Med**, 2013, p. 284959, 2013.

MORS, W. B.; RIZZINI, C. T.; PEREIRA, N. A. **Medicinal Plants of Brasil**. Algonac , Reference Publications, 2000. 501 p.

NANCI, A. **Ten Cate's Oral Histology Development, Structure and Function**. 8 a edição ed. Montreal: 2013.

NEMES, J.; JENEI, Á.; MÁRTON, I. [Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature]. **Orv Hetil**, 159, n. 13, p. 495-502, Apr 2018.

NES, A. G.; POSSO, M. B. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. **Int Nurs Rev**, 52, n. 1, p. 68-72, Mar 2005.

NEUBIG, R. R.; SPEDDING, M.; KENAKIN, T.; CHRISTOPOULOS, A. *et al.* International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. **Pharmacol Rev**, 55, n. 4, p. 597-606, Dec 2003.

NORMANDO, A. G. C.; ROCHA, C. L.; DE TOLEDO, I. P.; DE SOUZA FIGUEIREDO, P. T. *et al.* Biomarkers in the assessment of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. **Support Care Cancer**, 25, n. 9, p. 2969-2988, 09 2017.

OHRN, K. E.; WAHLIN, Y. B.; SJÖDÉN, P. O. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. **Support Care Cancer**, 9, n. 4, p. 247-257, Jun 2001.

PATEL, S.; AHMED, S. Emerging field of metabolomics: big promise for cancer biomarker identification and drug discovery. **J Pharm Biomed Anal**, 107, p. 63-74, Mar 25 2015.

PERALTA-MAMANI, M.; DA SILVA, B. M.; DA SILVA PINTO, A. C.; RUBIRA-BULLEN, I. R. F. *et al.* Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. **Crit Rev Oncol Hematol**, 138, p. 14-23, Mar 2019.

POROCK, D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. **Eur J Cancer Care (Engl)**, 11, n. 1, p. 33-43, Mar 2002.

PRABHAKARAN, K.; RAMASAMY, G.; DORAISAMY, U.; MANNU, J. *et al.* Polyketide natural products, acetogenins from graviola (*Annona muricata* L), its biochemical, cytotoxic activity and various analyses through computational and bio-programming methods. **Current pharmaceutical design**, 22, n. 34, p. 5204-5210, 2016.

QIN, R.; STEEL, A.; FAZEL, N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. **Clin Dermatol**, 35, n. 5, p. 477-483, 2017 Sep - Oct 2017.

RADY, I.; BLOCH, M. B.; CHAMCHEU, R. N.; BANANG MBEUMI, S. *et al.* Anticancer Properties of Graviola (**Oxid Med Cell Longev**, 2018, p. 1826170, 2018).

REDDING, S. W. Cancer therapy-related oral mucositis. **J Dent Educ**, 69, n. 8, p. 919-929, Aug 2005.

ROBERTS-HARRY, D. Lasers in orthodontics. **Br J Orthod**, 21, n. 3, p. 308-312, Aug 1994.

SANTOS, P. S. D. S.; MESSAGGI, A. C.; MANTESSO, A.; MAGALHÃES, M. H. C. G. Mucosite oral: perspectivas atuais na prevenção e tratamento. **RGO : Revista Gaúcha de Odontologia**, 57, n. 3, p. 339-344, 2009.

SANTOS, R. L.; P GUIMARÃES, G.; NOBRE, M. S. C.; PORTELA, A. S. Analysis about phytotherapy as an integrating practice in the Brazilian Unified Health System (UHS). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, 13, p. 486-491, 12/01 2010.

SCHMEDA - HIRSCHMANN, G.; RODRIGUEZ, J.; L, A. Gastroprotective activity of the diterpene solidagenone and its derivatives on experimentally induced gastric lesions in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, 81, p. 111-115, 2002.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. E. A. Proximate composition and free radical scavenging activity of edible fruits from the Argentina Yungas. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 85, p. p. 1357-1364, 2005.

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

SCULLY, C.; SONIS, S.; DIZ, P. D. Oral mucositis. **Oral Dis**, 12, n. 3, p. 229-241, May 2006.

SHIN, H. J.; CHUNG, J. S.; LEE, J. J.; SOHN, S. K. *et al.* Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. **J Korean Med Sci**, 23, n. 3, p. 439-444, Jun 2008.

SHREYA, M.; ASIMA, J.; VYAASINI, C. V. S.; AASIYA, Y. *et al.* Laser and its Implications in Dentistry : A Review Article. **Journal of Current Medical Research and Opinion**, 3, n. 08, 08/14 2020.

SOARES, A. K. A.; CARMO, G. C.; QUENTAL, D. P. *Revista Brasileira Farmacognosia*. 16: 447-454 p. 2006.

SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol**, 34, n. 1, p. 39-43, Jan 1998.

SONIS, S. T. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. **J Support Oncol**, 5, n. 9 Suppl 4, p. 3-11, Oct 2007.

SONIS, S. T. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**, 2013.

SONIS, S. T.; ELTING, L. S.; KEEFE, D.; PETERSON, D. E. *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, 100, n. 9 Suppl, p. 1995-2025, May 2004.

SONIS, S. T.; FAZIO, R. C.; FANG, L. **Princípios e prática de medicina oral**. Guanabara Koogan, 1996. 8

SOUZA, V. C.; LORENZI, H. **Botânica Sistemática : guia ilustrado para identificação das famílias de Fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG III**. 3 ed. 2012. 768 p. p.

SURESH, A. V.; VARMA, P. P.; SINHA, S.; DEEPIKA, S. *et al.* Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy [rasm-hn]. **J Cancer Res Ther**, 6, n. 4, p. 448-451, 2010 Oct-Dec 2010.

TAO, C. J.; LIU, X.; TANG, L. L.; MAO, Y. P. *et al.* Long-term outcome and late toxicities of simultaneous integrated boost-intensity modulated radiotherapy in pediatric and adolescent nasopharyngeal carcinoma. **Chin J Cancer**, 32, n. 10, p. 525-532, Oct 2013.

TEN CATE, R. **Histologia Bucal**. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2001. (desenvolvimento, estrutura e função).

TORRES, L. M. R.; AKISUE, M. K.; N.F., R. Quercetrina em *Solidago microglossa* DC, *A Arnica do Brasil*. *Revista Farmacia e Bioquímica*. v . 23: p . 33- 40 p. 1987.

TREISTER, N.; SONIS, S. Mucositis: biology and management. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, 15, n. 2, p. 123-129, Apr 2007.

TRIGLIA, D.; BRAA, S. S.; YONAN, C.; NAUGHTON, G. K. In vitro toxicity of various classes of test agents using the neutral red assay on a human three-dimensional physiologic skin model. **In Vitro Cell Dev Biol**, 27A, n. 3 Pt 1, p. 239-244, Mar 1991.

VALVERDE, S. S.; OLIVEIRA, T. B.; SOUZA, S. *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). *Revista Fitos*. 7 2012.

VENKATESH, G. H.; MANJUNATH, V. B.; MUMBREKAR, K. D.; NEGI, H. *et al.* Polymorphisms in radio-responsive genes and its association with acute toxicity among head and neck cancer patients. **PLoS One**, 9, n. 3, p. e89079, 2014.

VERA-LLONCH, M.; OSTER, G.; HAGIWARA, M.; SONIS, S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. **Cancer**, 106, n. 2, p. 329-336, Jan 15 2006.

VERMA, N.; TRIPATHI, S. K.; SAHU, D.; DAS, H. R. *et al.* Evaluation of inhibitory activities of plant extracts on production of LPS-stimulated pro-inflammatory mediators in J774 murine macrophages. **Mol Cell Biochem**, 336, n. 1-2, p. 127-135, Mar 2010.

VOKURKA, S.; BYSTRICKÁ, E.; KOZA, V.; SCUDLOVÁ, J. *et al.* Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. **Support Care Cancer**, 14, n. 9, p. 974-976, Sep 2006.

WANG, H. M.; HSU, C. L.; HSIEH, C. H.; FAN, K. H. *et al.* Concurrent chemoradiotherapy using cisplatin, tegafur, and leucovorin for advanced squamous cell carcinoma of the hypopharynx and oropharynx. **Biomed J**, 37, n. 3, p. 133-140, 2014 May-Jun 2014.

WANG, W. S.; TZENG, C. H.; CHIOU, T. J.; LIU, J. H. *et al.* High-dose cytarabine and mitoxantrone as salvage therapy for refractory non-Hodgkin's lymphoma. **Jpn J Clin Oncol**, 27, n. 3, p. 154-157, Jun 1997.

WATTERS, A. L.; EPSTEIN, J. B.; AGULNIK, M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. **Oral Oncol**, 47, n. 6, p. 441-448, Jun 2011.

WILKES, J. D. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. **Semin Oncol**, 25, n. 5, p. 538-551, Oct 1998.

YANG, C.; GUNDALA, S. R.; MUKKAVILLI, R.; VANGALA, S. *et al.* Synergistic interactions among flavonoids and acetogenins in Graviola (*Annona muricata*) leaves confer protection against prostate cancer. **Carcinogenesis**, 36, n. 6, p. 656-665, Jun 2015.

YAROM, N.; ARIYAWARDANA, A.; HOVAN, A.; BARASCH, A. *et al.* Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer**, 21, n. 11, p. 3209-3221, Nov 2013.

ZADIK, Y.; ARANY, P. R.; FREGNANI, E. R.; BOSSI, P. *et al.* Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. **Support Care Cancer**, 27, n. 10, p. 3969-3983, Oct 2019.

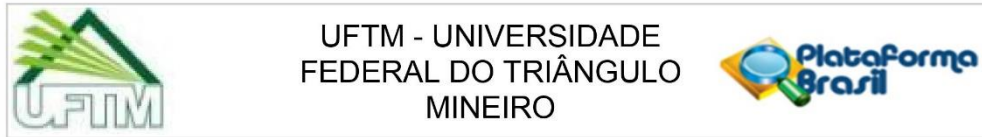
ZECHA, J. A.; RABER-DURLACHER, J. E.; NAIR, R. G.; EPSTEIN, J. B. *et al.* Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. **Support Care Cancer**, 24, n. 6, p. 2781-2792, 06 2016.

## **10. ANEXOS**

---



## Anexo I: Aprovação do Projeto Pelo Comitê de Ética



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Uso da Solidago microglossus para prevenção e tratamento de mucosite oral

**Pesquisador:** Virgínia Oliveira Crema

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 26257119.2.0000.5154

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Triângulo Mineiro

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.914.388

#### Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores:

"A mucosite oral é uma lesão inflamatória aguda, ocasionada pela toxicidade da quimioterapia e da radioterapia, ou pela combinação de ambas no tratamento de doenças neoplásicas (ROSE-PED et al., 2002; NEMES et al., 2018). Os sinais e sintomas comuns em pacientes com mucosite incluem: edema, eritema, sensibilidade aumentada a alimentos quentes ou ácidos e sensação de ardência e transcorre com ulcerações dolorosas de coloração esbranquiçada, recobertas por pseudomembrana (SANTOS et al., 2009). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a mucosite oral é classificada em quatro graus de severidade: grau 1 apresenta úlcera indolor, eritema ou sensibilidade leve; grau 2 apresenta edema, eritema doloroso, ou úlceras que não atrapalham a alimentação do paciente; grau 3 apresenta úlceras confluentes, as quais interferem na capacidade do paciente na ingestão de alimentos sólidos; e, grau 4 que apresenta sintomas muito graves, impossibilitando a alimentação do paciente por via oral (BOLIGON e HUTH, 2011). Aproximadamente 20% a 40% dos pacientes que recebem quimioterapia para tumores sólidos, mais de 80% dos pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço e cerca de 80% dos pacientes expostos a altas doses de quimioterapia antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), desenvolvem mucosite oral (BOWEN e WARDILL, 2017).

Geralmente, ocorre de 7 a 14 dias após o uso de quimioterápicos e se estende por cerca de duas a três semanas (KATRANCI et al., 2012). Durante o período de radioterapia e após a quimioterapia,

**Endereço:** Rua Conde Prados, 191  
**Bairro:** Nossa Sra. Abadia **CEP:** 38.025-260  
**UF:** MG **Município:** UBERABA  
**Telefone:** (34)3700-6803 **E-mail:** cep@uftm.edu.br



Continuação do Parecer: 3.914.388

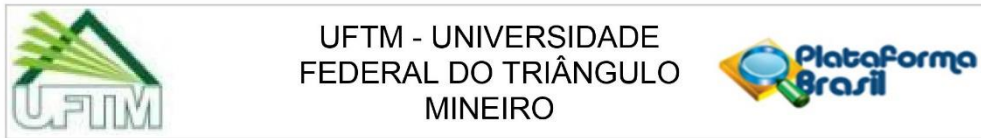
as células da cavidade oral se dividem rapidamente e se tornam incapazes de substituir adequadamente as células perdidas pela esfoliação, acarretando uma atrofia epitelial e um colapso da mucosa (PARULEKAR et al., 1998). Assim, esse quadro de mucosite é resultante de efeitos diretos sobre o DNA celular e indiretos pela mielossupressão e deficiência imunológica do paciente (WILKES, 1998).

Pacientes com câncer na região de cabeça e pescoço e tratados com altas doses de radioterapia de aproximadamente 10 Gray (Gy), apresentam maior susceptibilidade à ocorrência de mucosite. Quando a quimioterapia é aplicada concomitantemente, o risco de desenvolvimento de mucosite é aumentado (WATTERS et al., 2011). E a influência que os fatores genéticos desempenham nestes casos são alvos recentes de atenção pelos pesquisadores (SONIS, 2013).

Esta condição patológica, quando instalada, prejudica acentuadamente a qualidade de vida do paciente, causando inapetência, sensibilidade aumentada a alimentos sólidos e dificuldade na higienização. Estas lesões podem limitar e até mesmo interromper a terapia oncológica (LALLA e PETERSON, 2005), aumentando a proliferação de células tumorais e tornando difícil o controle da doença (MANZI et al., 2016). O diagnóstico diferencial deve ser feito e depende da modalidade de tratamento do câncer. Na mucosite oral associada à quimioterapia, é preciso considerar as diferentes formas de ulcerações neutropênicas. Em casos de mucosite associada ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), as ulcerações podem ser neutropênicas ou decorrentes da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Por outro lado, a mucosite associada à radioterapia deve ser diferenciada daquelas lesões que possam ocorrer no local da cirurgia. Assim, as complicações do pós-operatório devem servir como diagnóstico diferencial (LALLA et al., 2014). Após o uso da radioterapia em pacientes, foram descritas duas formas crônicas de mucosite oral: a forma persistente, caracterizada por úlceras duradouras (que não se curam em até três meses) que continuam a partir de úlceras agudas; e a forma recorrente, caracterizada por novas úlceras discretas que aparecem na mucosa atrofada após a conclusão da radioterapia (ELAD e ZADIK, 2016).

Em pacientes tratados com quimioterapia, aproximadamente 20% das infecções bucais são causadas por bactérias (DREIZEN et al., 1983), com um predomínio de Gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella Pneumoniae*) e cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus pyogenes*) (DREIZEN et al., 1983; KHAN e WINGARD, 2001). As infecções fúngicas também são comuns e afetam aproximadamente 38% dos pacientes tratados com quimioterapia ou radioterapia, onde é vista uma prevalência de candidíase, que pode se manifestar de diferentes formas (LALLA et al., 2010). As infecções causadas por vírus

<b>Endereço:</b> Rua Conde Prados, 191	<b>CEP:</b> 38.025-260
<b>Bairro:</b> Nossa Sra. Abadia	
<b>UF:</b> MG	<b>Município:</b> UBERABA
<b>Telefone:</b> (34)3700-6803	<b>E-mail:</b> cep@uftm.edu.br



Continuação do Parecer: 3.914.388

também são comuns em pacientes tratados com quimioterapia, especialmente após os protocolos mieloablativos. Podem ocorrer como uma reativação local ou decorrentes da atuação de um vírus sistêmico. A infecção viral mais comum é causada pelo herpes-vírus simples (HSV), afetando 50% dos pacientes em uso de quimioterapia, e 43% em pacientes em uso de radioterapia (ELAD et al., 2010).

Pacientes tratados com doses idênticas de radiação usadas na radioterapia apresentam diferentes respostas em tecidos normais. A compreensão e os detalhes moleculares da etiologia e da patogênese da mucosite oral podem permitir a precoce identificação de pacientes que possuem predisposição a desenvolver um quadro de mucosite oral severa, e assim facilitar o monitoramento, a caracterização e o tratamento desse efeito adverso (JEHMLICH et al., 2015).

A gravidade da mucosite é determinada pela dose do tratamento aplicado, pelo tamanho da área a ser irradiada e pelo planejamento e fracionamento das doses de radiação prescritas para cada paciente. Essa gravidade parece ser influenciada pela presença de substâncias como o Fator de Crescimento Epidérmico (EGF) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-) (SCULLY et al., 2003). Várias pesquisas clínicas têm sido realizadas a fim de se obter um biomarcador que seja capaz de prever o risco apresentado pelo paciente durante o seu tratamento. Assim poderão ser planejados protocolos de tratamentos que sejam personalizados e diferenciados (JEHMLICH et al., 2015; VENKATESH et al., 2014).

Um biomarcador é uma substância secretada pelo tumor, no seu metabolismo ou no seu processo inflamatório, que pode ser usado para o diagnóstico, o prognóstico e a previsão. Os principais biomarcadores são as proteínas, que podem ser detectadas em fluidos orgânicos como sangue e saliva ou em tecidos corporais (PATEL e AHMED, 2015). Assim, ter conhecimento que um paciente tem alto risco de desenvolver mucosite oral ajudará a elaboração de uma intervenção que seja planejada e individualizada abrangendo cirurgia curativa, radioterapia ou quimioterapia de baixa dosagem, para que esta condição patológica seja prevenida (NORMANDO et al., 2017).

No período de tratamento da mucosite oral poderá haver a necessidade de interrupção do tratamento da neoplasia em pacientes que desenvolverem a mucosite oral severa, haja vista que a radioterapia pode levar a uma perda permanente das células-tronco e a um quadro de morbidade para o tratamento. É importante salientar que, em caso de interrupção do tratamento, assim que a mucosite oral estiver controlada, o tratamento da neoplasia deve ser reiniciado o mais breve possível, para não comprometer a sobrevivência do paciente (MCGUIRE et al., 2013; EHRNROOTH et al., 2001).

O tratamento da dor é feito com analgésicos tópicos incluindo aspirina e lidocaína. Em caso de

<b>Endereço:</b> Rua Conde Prados, 191	
<b>Bairro:</b> Nossa Sra. Abadia	<b>CEP:</b> 38.025-260
<b>UF:</b> MG	<b>Município:</b> UBERABA
<b>Telefone:</b> (34)3700-6803	<b>E-mail:</b> cep@uftm.edu.br



UFTM - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO TRIÂNGULO  
MINEIRO



Continuação do Parecer: 3.914.388

persistência da mucosite oral por mais de uma semana, medicamentos opioides mais fortes, como a morfina ou o fentanil, poderão ser usados (MCGUIRE et al., 2013; EHRNROOTH et al., 2001). Gargarejos com morfina a 0,2 % podem ser eficazes no controle da dor associada à mucosite oral e podem reduzir a necessidade do uso sistêmico de morfina. O enxágue oral com solução 0,5 % de doxepina pode ser efetiva para reduzir a dor na mucosite oral (LEENSTRA et al., 2014).

Quando a mucosite oral vier acompanhada de infecção, será necessária a pesquisa dos agentes causadores e suas sensibilidades (fungos e bactérias) para que os antimicrobianos ou antifúngicos usados possam ser bem adaptados ao tratamento. A benzidamina mostrou-se eficaz tanto na prevenção da mucosite oral induzida por radiação, quanto no seu tratamento (MALLICK et al., 2016)

Uma avaliação completa dos cuidados bucais e dentários antes de iniciar a quimioterapia pode reduzir o risco de mucosite (GUPTA e WEST, 2016). E, a laserterapia de baixa intensidade melhora a cicatrização de feridas e proporciona efeitos analgésicos e anti-inflamatórios nos tecidos (NES e POSSO, 2005).

A palavra laser é uma abreviação de light amplification by stimulated emission of radiation, que na língua portuguesa significa amplificação da luz por emissão estimulada de radiação. É uma fonte de radiação capaz de produzir bandas espectrais muito finas e campos eletromagnéticos muito intensos e coerentes, que varia do infravermelho ao ultravioleta, passando pelo espectro de luz visível (ROBERTS-HARRY, 1994). A laserterapia de baixa intensidade (LLLT), também denominada terapia de fotobiomodulação (PBMT), é um tratamento não invasivo para prevenção e manejo da mucosite oral, reduzindo significativamente a dor, a gravidade e a duração dos sintomas (MALLICK et al., 2016). Esse tratamento corresponde a uma aplicação simples na mucosa de uma fonte de luz estreita monocromática de alta densidade com diferentes comprimentos de onda variando de 630 a 830 nm (COWEN et al., 1997; ANTUNES et al., 2007; SCHUBERT et al., 2007; GENOT-KLASTERSKY et al., 2008; KUHN et al., 2009; LIMA et al., 2010; ZANIN et al., 2010; CARVALHO et al., 2011; GAUTAM et al., 2012; ANTUNES et al., 2013).

Pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço frequentemente apresentam sintomas agudos ou crônicos devido à terapia antineoplásica. As reações agudas ocorrem durante o tratamento e têm sua remissão em semanas ou até meses após a sua conclusão. Já a reação crônica ou tardia pode ocorrer após meses ou anos do término do tratamento antineoplásico.

Especificamente, em relação à radioterapia, alguns fatores podem influenciar o surgimento e a gravidade da mucosite, como a dose total, o volume, o fracionamento e o tempo de tratamento

**Endereço:** Rua Conde Prados, 191

**Bairro:** Nossa Sra. Abadia

**UF:** MG

**Município:** UBERABA

**Telefone:** (34)3700-6803

**CEP:** 38.025-260

**E-mail:** cep@uftm.edu.br

## Anexo II: Artigo completo submetido

Research, Society and Development, v. 10, n. 4, eXX, 2021  
 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.XXXXX>

**Comparison of the use of *Solidago chilensis* (Arnica) and low-level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients submitted of head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy**

Comparação do uso de *Solidago chilensis* (Arnica) e laserterapia de baixa intensidade para prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos radioterapia de cabeça e pescoço e/ou à quimioterapia de alta toxicidade

Comparación del uso de *Solidago chilensis* (Arnica) y la terapia con láser de baja intensidad para la prevención de la mucositis oral en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello y / o quimioterapia de alta toxicidad

Received: 01/00/2021 | Reviewed: 02/00/2021 | Accept: 02/00/2021 | Published: 04/10/2021

**Ana Cristina Lopes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5011>  
 Federal University of Triângulo Mineiro, Brazil  
 E-mail: [anaacris@hotmial.com](mailto:anaacris@hotmial.com)

**Giovana Ferreira Gonçalves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4441-012X>  
 Federal University of Triângulo Mineiro, Brazil  
 E-mail: [gih.f.goncalves@gmail.com](mailto:gih.f.goncalves@gmail.com)

**Anna Cecília Dias Maciel Carneiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4865-1286>  
 Federal University of Triângulo Mineiro, Brazil  
 E-mail: [annaceciliamaciel@gmail.com](mailto:annaceciliamaciel@gmail.com)

**André Luiz Pantoja dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2084-4257>  
 Federal University of Triângulo Mineiro, Brazil  
 E-mail: [andre.santos@ufm.edu.br](mailto:andre.santos@ufm.edu.br)

**Frederico Nobrega Tomas**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-088X>  
 Federal University of Triângulo Mineiro, Brazil  
 E-mail: [frederico.tomas@ebserh.gov.br](mailto:frederico.tomas@ebserh.gov.br)

**Leonardo Rodrigues de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1882-1694>  
 Federal University of Triângulo Mineiro, Brazil  
 E-mail: [leonardorodoli@hotmail.com](mailto:leonardorodoli@hotmail.com)

**Karina Ferrazzoli Devienne**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9390-9517>  
 Federal University of Triângulo Mineiro, Brazil  
 E-mail: [karina.vicentine@ufm.edu.br](mailto:karina.vicentine@ufm.edu.br)

**Virginia Oliveira Crema**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5219-532X>  
 Federal University of Triângulo Mineiro, Brazil  
 E-mail: [virginia.crema@ufm.edu.br](mailto:virginia.crema@ufm.edu.br)

**Abstract**

The oral mucositis is an adverse event of radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy. The *Solidago chilensis* (Arnica) has been used for its antiseptic, analgesic, healing and anti-inflammatory properties. This study aimed to evaluate the uses of Arnica for oral mucositis prevention in patients submitted to radiotherapy for head and neck tumors treatment and/or high toxicity chemotherapy. The determination of the cytotoxicity index of the aqueous extract was determined *in vitro*. The oral mucosa was evaluated in days 0, 10 and 14 of patients in the groups: treated with lasertherapy (L, n=18), treated with Arnica (A, n=24) and, treated with lasertherapy associated with Arnica (LA, n=4). It was considered significant  $p < 0.05$ . It was determined  $IC_{50} = 90,74 \mu\text{g/mL}$  of Arnica's aqueous extract in SCC-4 cells. The development of oral mucositis was associated with the type of treatment for oral mucositis prevention: L, A, and LA ( $\chi^2 = 24,72$ ,  $p < 0.0001$ ). The level of oral mucositis had

significant interaction with the type of prevention treatment [ $F(2) = 9.545, p < 0.0001$ ] and, within 14 days [ $F(2) = 11.995, p < 0.0001$ ]. The results obtained suggest which the use of *Solidago chilensis* (Arnica) can be an important therapeutic option for treatment with low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients submitted of head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy.

**Keywords:** Arnica; Laser Therapy; Oral Mucositis; *Solidago chilensis*; *Solidago microglossus*.

#### Resumo

A mucosite oral é um efeito adverso, decorrente da radioterapia de cabeça e pescoço e/ou à quimioterapia de alta toxicidade. A *Solidago chilensis* (Arnica) tem sido utilizada por possuir propriedades antissépticas, analgésicas, cicatrizantes e anti-inflamatórias. Este estudo visou avaliar o uso de Arnica para a prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia para tratamento de tumores de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia de alta toxicidade. A determinação do índice de citotoxicidade do extrato aquoso foi determinada in vitro. A mucosa oral foi avaliada nos dias 0, 10 e 14 de pacientes dos grupos: tratados com laserterapia (L, n=18), tratados com Arnica (A, n=24) e tratados com laserterapia associada à Arnica (LA, n=4). Foi considerado significativo  $p < 0,05$ . Foi determinado  $IC_{50} = 90,74 \mu\text{g/mL}$  do extrato aquoso de Arnica em células SCC-4. O desenvolvimento de mucosite oral foi associado ao tipo de tratamento para prevenção de mucosite oral: L, A e LA ( $\chi^2 = 24,72, p < 0,0001$ ). O grau de mucosite oral teve interação significativa com o tipo de tratamento preventivo [ $F(2) = 9,545, p < 0,0001$ ] e com o decorrer do tempo de 14 dias [ $F(2) = 11,995, p < 0,0001$ ]. Os resultados obtidos sugerem que o uso da *Solidago chilensis* (Arnica) pode ser uma opção terapêutica importante para o tratamento com a laserterapia de baixa intensidade para a prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos radioterapia de cabeça e pescoço e/ou à quimioterapia de alta toxicidade.

**Palavras-chave:** Arnica; Laserterapia; Mucosite Oral; *Solidago chilensis*; *Solidago microglossus*.

#### Resumen

La mucositis oral es un efecto adverso resultante de la radioterapia de cabeza y cuello y / o quimioterapia de alta toxicidad. *Solidago chilensis* (Arnica) se ha utilizado por sus propiedades antisépticas, analgésicas, cicatrizantes y antiinflamatorias. Este estudio tuvo como objetivo evaluar el uso de Arnica para la prevención de la mucositis oral en pacientes sometidos a radioterapia para el tratamiento de tumores de cabeza y cuello y / o quimioterapia de alta toxicidad. La determinación del índice de citotoxicidad del extracto acuoso se determinó in vitro. Se evaluó la mucosa oral en los días 0, 10 y 14 de los pacientes de los grupos: tratados con láser (L, n = 18), tratados con Arnica (A, n = 24) y tratados con láser asociado a Arnica (LA, n = 4). Se consideró significativo  $p < 0,05$ . Se determinó  $IC_{50} = 90,74 \mu\text{g / mL}$  del extracto acuoso de Arnica en células SCC-4. El desarrollo de mucositis oral se asoció con el tipo de tratamiento para prevenir la mucositis oral: L, A y LA ( $\chi^2 = 24,72, p < 0,0001$ ). El grado de mucositis oral tuvo una interacción significativa con el tipo de tratamiento preventivo [ $F(2) = 9,545, p < 0,0001$ ] y en el transcurso de 14 días [ $F(2) = 11,995, p < 0,0001$ ]. Los resultados obtenidos sugieren que el uso de *Solidago chilensis* (Arnica) puede ser una opción terapéutica importante para el tratamiento con láser de baja intensidad para la prevención de la mucositis oral en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello y / o quimioterapia de alta toxicidad.

**Palabras clave:** Arnica; Terapia con láser; Mucositis oral; *Solidago chilensis*; *Solidago microglossus*.

## 1. Introduction

The mucositis is considered the most serious and stressful complication of non-surgical cancer treatment and, in severe levels it can take to hospitalization for nutritional questions and, to increase secondary infections risks (Barkokebas et al., 2015). The radiotherapy in head and neck and the toxicity of chemotherapy can cause mucositis (Rose-Ped et al., 2002). About 20% to 40% of patients who receive solid tumors chemotherapy, more than 80% of patients submitted to radiotherapy in head and neck region and, about 80% of patients exposed to high doses of chemotherapy before hematopoietic stem cell transplantation developing oral mucositis (Bowen & Wardill, 2017). The appearance of oral mucositis occurs approximately from the third to the fifth day after the use of chemotherapeutic agents, and it usually stops around 15 days after stopping the treatment. On the other hand, patients exposed to cumulative radiation present the first lesions when they reach 30 Gy accumulated in the tissue and spontaneous healing can occur after three to four weeks after the end of the exposure (Sonis, 2009). Currently, the use of low-level laser therapy for the prevention of oral mucositis is recommended, as it is a non-invasive treatment known to significantly reduce pain, severity and duration of symptoms (Mallick et al., 2016).

In radiotherapy period and after chemotherapy, complex biological and cellular events occur in the mucosa and submucosa (Treister & Sonis, 2007). These events affect the epithelial cells and mucosal connective tissue, causing a disbalance in them, resulting in loss of proliferation and apoptosis (Sonis, 2007). Thus, mucositis results from direct effects on the cellular DNA and indirect effects due to myelosuppression and immunological deficiency of the patient (Wilkes, 1998). The pathophysiology of oral mucositis has been defined by the Sonis model in five phases: (1) initiation, there is direct DNA damage due to the release of reactive oxygen species (ROS); (2) response to primary damage, ROS degrade fibronectin, leading to the activation of matrix metalloproteinases (MMPs), nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), which stimulates the expression and release of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6); (3) amplification and signaling, there is a new stimulation of tissue damage and apoptosis by the mechanisms already described; (4) ulceration, involvement of the basement membrane and increase in secondary infection caused by yeasts and Gram-negative bacteria; and (5) healing, with onset of basal epithelial cell activity (Redding, 2005; Sonis, 2007).

The use of medicinal plants in dentistry has increased significantly in recent years, because herbal medicines applied in the oral cavity have several important mechanisms of action (Baharvand et al., 2017). *S. chilensis* has been studied in its chemical and pharmacological properties, as well as used in folk medicine mainly in the treatment of inflammatory reactions such as rheumatism, pain and local edema, in addition to gastrointestinal stimulant, healing, antiseptic and burn treatment (Valverde-Soares et al., 2012; Valverde et al., 2021). This genus is known for its landscape and ornamental importance, in addition to presenting species with medicinal, aromatic potential, production of essential oils used in modern and popular medicine, manufacture of cosmetics, medicines, beverages and also antibacterial and anti-inflammatory properties (Sung et al., 1999).

Due to its pharmacological properties of *S. chilensis*, its application as a therapeutic option for the prevention of oral mucositis is promising. Thus, this study aims to compare the use of *S. chilensis* with the use of low-level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy.

## 2. Methodology

This is a prospective, experimental, quantitative and analytical study (Pereira et al, 2018).

### *Preparation of the aqueous extract of Solidago chilensis (Arnica)*

Dry leaves of *Solidago chilensis* (Arnica) were commercially obtained from Santosflora Comércio de Ervas LTDA (Mairiporã, SP, Brazil), Lot AUTO 2587. The aqueous extract was prepared with dry leaves of *Solidago chilensis*, submitted to infusion in water (20 g/L) and decoction for 10 minutes. The tea was filtered, frozen and lyophilized.

### *Solidago chilensis cytotoxicity assay on SCC-4 cells*

The cells of Oral Squamous Cell Carcinoma SCC-4 (American Type Culture Collection - ATCC®) were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium-F12, with 10% fetal bovine serum (FBS), 100 U/mL of penicillin, 100  $\mu$ g/mL of streptomycin and 400  $\mu$ g/mL of hydrocortisone, in a humid incubator with an atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> at 37°C.

SCC-4 control cells, vehicle control (Cvv greater volume) and treated with Arnica extracts at concentrations: 40, 80, 160, 320 and 640  $\mu$ g/mL were cultured for 24 hours. The cytotoxicity index (IC<sub>50</sub>) was determined by the incorporation test of the vital dye 3-amino-7-dimethylamino-2-methylphenazine (neutral red) by conventional methods (Borenfreund & Puerner,

1985).

*Evaluation of the use of Solidago chilensis for the prevention and treatment of oral mucositis*

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Triângulo Mineiro (CAAE 26257119.2.0000.5154). This study included 46 patients who underwent head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy at the UFTM Clinical Hospital. A survey was carried out in the medical records of patients of gender, age, cancer treatment protocol: head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy.

Chemotherapy treatments were classified according to toxicity for the development of oral mucositis. The patients studied were analyzed according to low toxicity chemotherapy: Cytarabine (Lacayo et al., 2002), Etoposide, or of high toxicity: 5-FU (Saini et al., 2003), Cisplatin (Wang et al., 2014), CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone) (Shin et al., 2008), FOLFOX (5-FU, Oxaliplatin and Leucovorin) (Bano et al., 2014), Doxorubicin (Anderson et al., 1993) and Daunorubicin (Bishop et al., 1990).

To evaluate the effect of *Solidago chilensis* as a therapeutic for the prevention of oral mucositis, patients were randomly assigned to the groups: treated with laser therapy (L, n=18), treated with Arnica (A, n=24) and treated with laser therapy associated with Arnica (LA, n=4).

Oral mucositis was clinically classified according to the NIH (National Cancer Institute, 2009) and Eduardo et al (2019): (0) absence of lesions; (1) erythema and discomfort, with or without painful symptoms, asymptomatic or with mild symptoms; (2) moderate pain, not interfering with oral intake; (3) presence of ulcers, with possible ingestion of only liquid foods, presence of pseudomembranes and ulcers, with possible ingestion of solid foods, intense pain, interfering with food intake; (4) presence of ulcers, not being possible ingestion of liquid foods, requiring artificial nutrition, life-threatening consequences; (5) death. Data obtained in the oral examination were analyzed at three times: 0, 10 and 14 days after the inclusion of patients.

The *Solidago chilensis* (Arnica) was prescribed in the form of mouthwashes of freshly prepared tea at room temperature twice a day, its ingestion being prohibited. Patients received sachets with 0.2 g of dried Arnica leaves (corresponding to a concentration below which identified in the cytotoxicity assay), to be infused in 200 mL of boiling water for 10 min.

For the prevention of oral mucositis, three to five sessions of laser therapy per week were performed, one per day, at a dose of two Joules per point, with a 660 nm red laser, with a power of 100 mW, for 20 seconds of irradiation time, at equidistant points of two centimeters. And, for the treatment of oral mucositis: three to five sessions were performed, one a day, at a dose of three Joules per point, with a 660 nm red laser, with a power of 100 mW, for 30 seconds of irradiation time, in equidistant points of two centimeters.

*Statistical analysis*

IBM SPSS 20.0® (San Francisco, CA, USA) and Graphpad Prism® (San Diego, CA, USA) programs were used. Statistical tests were applied: nonlinear regression, chi-square, Kolmogorov-Smirnov, Levene analysis of variance, Mann Whitney, Kruskal-Wallis and Dunn's post-test, Two-way ANOVA. Differences were considered significant when  $p < 0.05$ .



### 3. Results

#### *Arnica Cytotoxicity in SCC-4 Cells*

The cytotoxicity index of the aqueous extract of *Solidago chilensis* (Arnica) in cells of the SCC-4 lineage determined was  $IC_{50}=90.74 \mu\text{g/mL}$  ( $R^2= 0.93$ ).

#### *Casuistry Characterization*

Mean age was similar in groups L, A, LA, ML and MLA [ $x(5)=7,044$ ,  $p>0.05$ ]. Also, the proportion of female and male patients was similar between the studied groups ( $\chi^2 = 5.739$ ,  $p>0.05$ ), Table 1.

Regarding the type of cancer treatment, the distribution of cases treated with laser therapy, Arnica and laser therapy associated with Arnica for the prevention of oral mucositis was similar ( $\chi^2 = 4.914$ ,  $p>0.05$ ), Table 1.

**Table 1.** Distribution of patients submitted to head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy studied, according to gender, age and cancer treatment.

	L	A	LA
<i>Age (years)</i>	51,7±16,4	59,7±10,5	54,5±4,3
<i>Gender (%)</i>			
Female	38,9	54,1	25
Male	61,1	45,9	75
<i>Oncologic Treatment (%)</i>			
CT↓	5,5	29,2	0
CT↑ and/or RT	94,5	70,8	100

(L) Laser therapy, (A) Arnica and (LA) Laser therapy associated with Arnica for oral mucositis prevention. (CT↓) Low toxicity chemotherapy and (CT↑ and/or RT) High toxicity chemotherapy and/or Radiotherapy.

#### *Evaluation of the use of Arnica for the prevention of oral mucositis*

As expected, patients undergoing chemotherapy of low toxicity in groups L (n=1) and A (n=7) did not develop oral mucositis.

Interestingly, patients who used Arnica mouthwash for prevention did not develop oral mucositis over 14 days. Only one (5.9%) patient who used a mouthwash with Arnica tea who underwent chemotherapy Cisplatin (high toxicity) and head and neck radiotherapy developed oral mucositis after 34 days of follow-up.

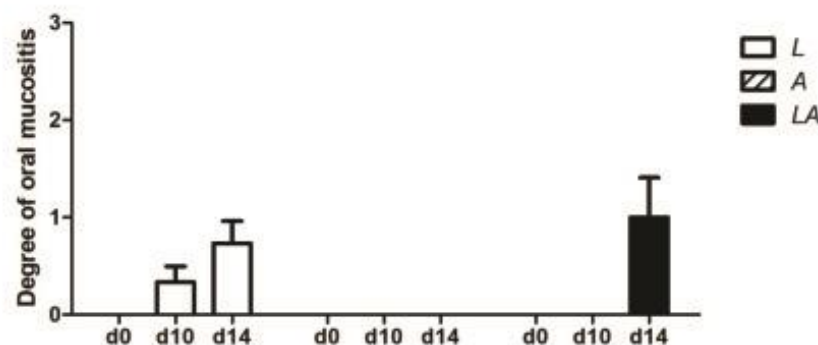
Seven (38.9%) patients were diagnosed with oral mucositis on the 10<sup>th</sup> (median grade 0, min 0 - max 2) and 14<sup>th</sup> (median grade 0, min 0 - max 2) days of preventive treatment with laser therapy. Among patients in group L, 70.6% manifested oral mucositis between the first and 27<sup>th</sup> day of follow-up.

And, three (75%) patients developed oral mucositis only on the 14<sup>th</sup> (median grade 1, min 0 - max 2) day of preventive treatment with laser therapy associated with the use of Arnica. However, 100% of cases in the LA group had oral mucositis between the 15<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> day of follow-up.

The development of oral mucositis was significantly associated with the type of treatment used to prevent oral mucositis in this study: L, A and LA ( $\chi^2 = 24.72$ ,  $p<0.0001$ ). And, the degree of oral mucositis in the cases submitted to head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy and studied had a significant interaction with the type of preventive

treatment with laser therapy associated or not with the use of Arnica [ $F(2) = 9.545, p < 0.0001$ ] and with the course of time of 14 days [ $F(2) = 11.995, p < 0.0001$ ], (Figure 1).

**Figure 1.** Evaluation of the effect of *Solidago chilensis* on the degree of oral mucositis in patients undergoing head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy. At the beginning, 10<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> days of preventive treatment with low-level laser therapy (L), Arnica tea mouthwash (A) and laser therapy associated with Arnica tea mouthwash (LA). Two-way-ANOVA: degree of oral mucositis vs type of preventive treatment,  $p < 0.0001$ ; grade of oral mucositis vs time course,  $p < 0.0001$ .



Fonte: Autores

#### 4. Discussion

This study demonstrated which the use of *Solidago chilensis* (Arnica) as a preventive treatment for oral mucositis in patients undergoing high toxicity chemotherapy and/or head and neck radiotherapy is very promising, considering which its use seems to prevent the occurrence of disease in many cases or even delay its onset. However, Arnica's association with laser therapy has not added benefits for the treatment of oral mucositis. The use of herbal medicines has low cost, easy access to these plants, and almost no adverse effects (Santos et al., 2011). Although the use of other herbal medicines for the treatment of mucositis has been described (Meyer-Hamme et al., 2013; Yarom et al., 2013), this is the first clinical trial with Arnica for the prevention and treatment of oral mucositis.

One of the most common causes of mortality worldwide is cancer (Bray et al., 2018). Its treatment with head and neck chemotherapy and/or radiotherapy triggers many chemical changes in the oral mucosa, releasing reactive oxygen species, which activate transcription factors capable of stimulating the production and release of inflammatory cytokines, causing a clinically evident lesion, very painful and susceptible to secondary infections (Sonis, 2007). Therefore, it is very important to study new therapies for the prevention and treatment of oral mucositis.

In clinical dental practice, prevention and treatment with low-level laser therapy has shown promising efficacy in the control of oral mucositis, however, in most health services, this therapy is still difficult to access for many patients (Zadik et al., 2019). Thus, the use of mouthwashes with Arnica tea would be easy to handle and apply by the patients themselves at home. Different types of Arnica reduce inflammatory processes and stimulate repair effects (Ernst, 2003). Extracts of *Solidago*

*microglossus* (Brazilian Arnica) e *Porophyllum ruderale* (Paulista Arnica), were biocompatible with fibroblasts from mouth ulcers within 24 h (Martins et al., 2009).

Ethanol and methanol solvents are the most used for the preparation of plant extracts (Rady et al., 2018). In this study, the use of aqueous Arnica extract was chosen, considering which water is a solvent which does not affect the integrity of oral cells. To assess the cytotoxicity of an extract, cell viability testing can be performed with vital dyes, which cross the plasma membrane and concentrate in viable cell lysosomes (Borenfreund et al., 1988; Triglia et al., 1991). What makes it possible to calculate the IC<sub>50</sub> and, the smaller the IC<sub>50</sub>, the more active a compound is (Neubig et al., 2003). In this study, through the incorporation assay of neutral red, a vital dye, the IC<sub>50</sub> of 90.74 µg/mL of *Solidago microglossus* was determined in SCC-4 cells treated for 24 h, in order to use a tea concentration of Arnica biocompatible with the oral mucosa.

Considering which risk factors such as age and gender have been compared with the variability in the occurrence of oral mucositis in cancer patients (Scully et al., 2006; Sonis, 1998), it was important which the medium age and the percentage of female and male genders were similar in the groups in this study. Young patients present mucositis, probably, due to the decrease in cell replication which occurs in the elderly patients (Porock, 2002) and, possibly, because of the complications in the tissue repair (Suresh et al., 2010). The female gender can be an independent risk factor and a predictor for oral mucositis in protocols with high chemotherapy doses (Vokurka et al., 2006), appearing to be more susceptible to this complication after chemotherapy treatment compared to males (Sonis et al., 2004).

In this study, only patients who have submitted cancer treatment with high toxicity chemotherapy associated or not with head and neck radiotherapy developed oral mucositis. The relationship between the type of chemotherapy and the occurrence of oral mucositis is well known (Sonis, 2009). Also, radiotherapy, when used directly in the head and neck regions, is related to the risk of occurrence of oral mucositis, especially when combined with chemotherapy (Scully et al., 2006).

The development and degree of oral mucositis in the cases submitted to head and neck radiotherapy and/or high toxicity chemotherapy studied was associated with the type of preventive treatment used: laser therapy, Arnica and laser therapy associated with Arnica. The results obtained in this study demonstrated which the prescription of Arnica mouthwash can be important for the prevention of oral mucositis in patients undergoing cancer treatment. Arnica has been widely used as it has antiseptic, analgesic, healing and anti-inflammatory properties (Malpezzi-Marinho et al., 2019). The aqueous extracts of the leaves of *S. chilensis* (Brazilian Arnica) demonstrated an important anti-inflammatory effect in a murine pleurisy model, inhibiting leukocytes in the inflammatory processes caused by carrageenan; and the aqueous extract of the roots and their fractions decreased the release of inflammatory mediators to the inflammation site and which its activity is related not only to the inhibition of pro-inflammatory mediators, but also to the inhibition of leukocyte infiltration (Goulart et al., 2007).

Possibly, the only case of development of oral mucositis seen in this study, after more than one month of Arnica use, was due to the time of oncological treatment. The chemotherapy with Cisplatin (high toxicity) and head and neck radiotherapy led to the development of oral mucositis only after 34 days of follow-up. The dosage and frequency of chemotherapy may have an effect on the occurrence and severity of oral mucositis, especially, which are highly toxic chemotherapy drugs, also the dosage of radiotherapy and its combination with chemotherapy increases toxicity to the body, aggravating oral mucositis (Sonis, 2009).

In an average of 16 days of cancer treatment, some patients who received preventive treatment with laser therapy developed oral mucositis between the first and 27<sup>th</sup> day of follow-up. Factors related to the individual can interfere with the occurrence and intensity of oral mucositis, in addition to the type of cancer treatment (Barasch & Peterson, 2003; Epstein & Schubert, 1999; Huber & Terezhalmay, 2005; Kostler et al., 2001). Oral mucositis usually occurs from 7 to 14 days after the use of chemotherapy and lasts for about two to three weeks (Katraneci et al., 2012), the one induced by radiotherapy can appear

after 3 to 4 weeks of treatment and its evolution is increasing if the radiotherapy is not suspended (Öhm et al., 2001).

In a double-blind, randomized study, Cowen et al. used as preventive treatment, the HeNe laser (632.8 nm, 60 mW, and 1.5 J/cm<sup>2</sup>), daily for five consecutive days in 30 patients who received chemotherapy treatment prior to bone marrow transplantation. They observed which daily laser application reduced the intensity, severity and length of mucositis, in addition to pain and the need for morphine administration (Cowen et al., 1997). In another prospective randomized, double-blind study, Bensadoun et al. related the prevention of mucositis with the use of low-level laser in patients treated with radiotherapy to the head and neck. The authors concluded which low-level laser irradiation is able to reduce the severity and duration of oral mucositis associated with radiotherapy (Bensadoun et al., 1999).

Although patients who received laser therapy associated or not with the use of Arnica had a similar degree of oral mucositis at the beginning and during the treatment phase of this study, the analysis of variance showed an interaction between the severity of the disease and the therapy used. However, the results did not show the interaction of the degree of oral mucositis over the time studied. Treatment with low-level laser therapy has an analgesic and anti-inflammatory effect, in addition to reduce edema, minimizing pain and symptoms of biostimulation; however, laser therapy does not have a direct curative effect and effectively favors tissue repair in the injured region through cell biostimulation (Lins et al., 2010).

In a triple-blind, randomized, controlled study, Gautam et al. used low-level laser therapy for prevention and treatment of oral mucositis in 221 patients with head and neck cancer submitted to antineoplastic treatment with chemotherapy and radiotherapy. The results showed which there was a significant reduction in the incidence of severe oral mucositis, associated pain, dysphagia and use of opioid analgesics for these patients treated with laser therapy (Gautam et al., 2012).

The adverse effects of the association of herbal medicines with laser therapy are not well understood. But the results of this study strongly suggest which laser therapy combined with Arnica did not maintain the beneficial effects of using Arnica and laser therapy alone for the prevention of oral mucositis.

## 5. Conclusion

The results obtained suggest which the use of *Solidago chilensis* tea (Arnica) is a promising therapy for the prevention of oral mucositis in cancer patients.

## Acknowledgments

We are grateful to Raphael Ferreira Almeida for the excellent technical support and for the financial support of the Federal University of Triângulo Mineiro.

## References

- Anderson, H., Hopwood, P., Prendiville, J., Radford, J. A., Thatcher, N., & Ashcroft, L. (1993). A randomised study of bolus vs continuous pump infusion of ifosfamide and doxorubicin with oral etoposide for small cell lung cancer. *British Journal of Cancer*, 67(6). <https://doi.org/10.1038/bjc.1993.256>
- Baharvand, M., Jafari, S., & Mortazavi, H. (2017). Herbs in oral mucositis. In *Journal of Clinical and Diagnostic Research* (Vol. 11, Issue 3). <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/21703.9467>
- Bano, N., Najam, R., Qazi, F., & Mateen, A. (2014). Gastrointestinal adverse effects in advanced colorectal carcinoma patients treated with different schedules of FOLFOX. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(19). <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.19.8089>
- Barasch, A., & Peterson, D. E. (2003). Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: Unanswered questions. In *Oral Oncology* (Vol. 39, Issue 2). [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(02\)00033-7](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(02)00033-7)

- Barkokebas, A., Silva, I. H. M., de Andrade, S. C., Carvalho, A. A. T., Gueiros, L. A. M., Paiva, S. M., & Leão, J. C. (2015). Impact of oral mucositis on oral health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 44(9). <https://doi.org/10.1111/jop.12282>
- Bensadoun, R. J., Franquin, J. C., Clais, G., Darcourt, V., Schubert, M. M., Viot, M., Dejou, J., Tardieu, C., Benezery, K., Nguyen, T. D., Laudoyer, Y., Dassonville, O., Poissonnet, G., Vallicioni, J., Thyss, A., Hamik, M., Chauvel, P., & Demard, F. (1999). Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*, 7(4). <https://doi.org/10.1007/s005200050256>
- Bishop, J., Lowenthal, R., Joshua, D., Matthews, J., Todd, D., Cobcroft, R., Whiteside, M., Kronenberg, H., Ma, D., & Dodds, A. (1990). Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood*, 75(1). <https://doi.org/10.1182/blood.v75.1.27.bloodjournal75127>
- Borenfreund, E., Babich, H., & Martin-Alguacil, N. (1988). Comparisons of two in vitro cytotoxicity assays-The neutral red (NR) and tetrazolium MTT tests. *Toxicology in Vitro*, 2(1). [https://doi.org/10.1016/0887-2333\(88\)90030-6](https://doi.org/10.1016/0887-2333(88)90030-6)
- Borenfreund, E., & Puerner, J. A. (1985). Toxicity determined in vitro by morphological alterations and neutral red absorption. *Toxicology Letters*, 24(2-3). [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(85\)90046-3](https://doi.org/10.1016/0378-4274(85)90046-3)
- Bowen, J. M., & Wardill, H. R. (2017). Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation. In *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* (Vol. 11, Issue 4). <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000310>
- Bry, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6). <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Cowen, D., Tardieu, C., Schubert, M., Peterson, D., Resbeut, M., Faucher, C., & Franquin, J. C. (1997). Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: Results of a double blind randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 38(4). [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00076-X](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00076-X)
- EDUARDO, F. E. P. et al. The influence of dental care associated with laser therapy on oral mucositis during allogeneic hematopoietic cell transplant: retrospective study. *Einstein (Sao Paulo)*, v. 9, n. 2, p. 201-6, Jun 2011.
- Epstein, J. B., & Schubert, M. M. (1999). Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 88(3). [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(99\)70026-0](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(99)70026-0)
- Ernst, E. (2003). The benefits of Arnica: 16 Case reports. *Homeopathy*, 92(4). <https://doi.org/10.1016/j.homp.2003.07.001>
- Gautam, A. P., Fernandes, D. J., Vidyasagar, M. S., Maiya, A. G., & Vadhiraja, B. M. (2012). Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - A triple blinded randomized controlled trial. *Radiotherapy and Oncology*, 104(3). <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.06.011>
- Goulart, S., Moritz, M. I. G., Lang, K. L., Liz, R., Schenkell, E. P., & Fróde, T. S. (2007). Anti-inflammatory evaluation of *Solidago chilensis* Meyen in a murine model of pleurisy. *Journal of Ethnopharmacology*, 113(2). <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.003>
- Huber, M. A., & Terezhalmay, G. T. (2005). The medical oncology patient. *Quintessence International (Berlin, Germany: 1985)*, 36(5), 383-402. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15892536>
- Katneci, N., Owayolu, N., Owayolu, O., & Sevine, A. (2012). Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - A randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing*, 16(4). <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2011.07.008>
- Kostler, W. J., Hejna, M., Wetzell, C., & Zielinski, C. C. (2001). Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 51(5). <https://doi.org/10.3322/canjclin.51.5.290>
- Lacayo, N. J., Lum, B. L., Becton, D. L., Weinstein, H., Ravindranath, Y., Chung, M. N., Bomgaars, L., Lauer, S. J., Sikic, B. I., & Dahl, G. V. (2002). Pharmacokinetic interactions of cyclosporine with etoposide and mitoxantrone in children with acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 16(5). <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2402455>
- Lins, R. D. A. U., Dantas, E. M., Lucena, K. C. R., Cañón, M. H. C. V., Granville-Garcia, A. F., & Carvalho Neto, L. G. (2010). Biostimulation effects of low-power laser in the repair process. In *Anais Brasileiros de Dermatologia* (Vol. 85, Issue 6). <https://doi.org/10.1590/S0365-05962010000600011>
- Mallick, S., Benson, R., & Rath, G. K. (2016). Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. In *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (Vol. 273, Issue 9). <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6>
- Malpezzi-Marinho, E. L. A., Molska, G. R., Freire, L. I. G. P., Silva, C. I., Tamura, E. K., Berro, L. F., Parada, C. A., & Marinho, E. A. V. (2019). Effects of hydroalcoholic extract of *Solidago chilensis* Meyen on nociception and hypernociception in rodents. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2478-8>
- Martins, M. D., Marques, M. M., Bassafori, S. K., Mesquita-Ferrari, R. A., Pavesi, V. C. S., Wadt, N. S., & Fernandes, K. P. (2009). Citotoxicidade in vitro de extratos de arnica brasileira (*Solidago microglossa*) e arnica paulista (*Porophyllum ruderale*). *ConScientiae Saúde*, 8(1). <https://doi.org/10.5585/conssaude.v8i1.1457>
- Meyer-Hamme, G., Beckmann, K., Radtke, J., Efferth, T., Greten, H. J., Rostock, M., & Schröder, S. (2013). A survey of chinese medicinal herbal treatment for chemotherapy-induced oral mucositis. In *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* (Vol. 2013). <https://doi.org/10.1155/2013/284959>

- National Cancer Institute. (2009). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. *NIH Publication*.
- Neubig, R. R., Spedding, M., Kenakin, T., & Christopoulos, A. (2003). International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. In *Pharmacological Reviews* (Vol. 55, Issue 4). <https://doi.org/10.1124/pr.55.4.4>
- Ölm, K. E., Wahlin, Y. B., & Sjöden, P. O. (2001). Oral status during radiotherapy and chemotherapy: A descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Supportive Care in Cancer*, 9(4). <https://doi.org/10.1007/s005200000214>
- Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica [free e-book]. Santa Maria: UAB/NTE/UFPSM. [https://repositorio.ufam.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufam.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).
- Peroch, D. (2002). Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: Development of a conceptual framework. *European Journal of Cancer Care*, 11(1). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2002.00287.x>
- Rady, L., Bloch, M. B., Chamcheu, R. C. N., Banang Mbeurni, S., Anwar, M. R., Mohamed, H., Bahatunde, A. S., Kuate, J. R., Noubissi, F. K., El Sayed, K. A., Whitfield, G. K., & Chamcheu, J. C. (2018). Anticancer Properties of *Graviola* (*Annona muricata*): A Comprehensive Mechanistic Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1826170>
- Redding, S. W. (2005). Cancer Therapy-Related Oral Mucositis. *Journal of Dental Education*, 69(8). <https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2005.69.8.tb03989.x>
- Rose-Pod, A. M., Bellin, L. A., Epstein, J. B., Trotti, A., Gwede, C., & Fuchs, H. J. (2002). Complications of radiation therapy for head and neck cancers: The patient's perspective. *Cancer Nursing*, 25(6). <https://doi.org/10.1097/00002820-200212000-00010>
- Saini, A., Norman, A. R., Cunningham, D., Chau, I., Hill, M., Tait, D., Hickish, T., Iveson, T., Loffs, F., Jodrell, D., Ross, P. J., & Oates, J. (2003). Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 88(12). <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600995>
- Santos, R. L., Gaimarães, G. P., Nobre, M. S. C., & Portela, A. S. (2011). Analysis about phytotherapy as an integrating practice in the Brazilian Unified Health System (Uhs). In *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* (Vol. 13, Issue 4). <https://doi.org/10.1590/s1516-05722011000400014>
- Scully, C., Sonis, S., & Diz, P. (2006). Oral mucositis. *Oral Diseases*, 12(3), 229–241. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2006.01258.x>
- Shin, H. J., Joo, S. C., Lee, J. J., Sang, K. S., Young, J. C., Kim, Y. K., Yang, D. H., Kim, H. J., Jong, G. K., Young, D. J., Won, S. L., Sohn, C. H., Eun, Y. L., & Goon, J. C. (2008). Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Journal of Korean Medical Science*, 23(3). <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.3.439>
- Sonis, S. T. (1998). Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology*, 34(1). [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(97\)00053-5](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(97)00053-5)
- Sonis, Stephen T. (2007). Pathobiology of oral mucositis: Novel insights and opportunities. In *Journal of Supportive Oncology* (Vol. 5, Issue 9 SUPPL. 4).
- Sonis, Stephen T. (2009). Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. In *Oral Oncology* (Vol. 45, Issue 12). <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.08.006>
- Sonis, Stephen T., Elting, L. S., Keefe, D., Peterson, D. E., Schubert, M., Hauer-Jensen, M., Bekele, B. N., Raber-Durlacher, J., Donnelly, J. P., & Rubenstein, E. B. (2004). Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury: Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. In *Cancer* (Vol. 100, Issue 9 SUPPL.). <https://doi.org/10.1002/cncr.20162>
- Sung, J. H., Lee, J. O., Son, J. K., Park, N. S., Kim, M. R., Kim, J. G., & Moon, D. C. (1999). Cytotoxic constituents from *Solidago virga-aurea* var. *gigantea* MIQ. *Archives of Pharmacological Research*, 22(6). <https://doi.org/10.1007/BF02975338>
- Suresh, A. V. S., Varma, P. P., Sinha, S., Deepika, S., Raman, R., Srinivasan, M., Mandapal, T., Reddy, C. O., & Anand, B. B. (2010). Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy (rsam-hn). *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 6(4). <https://doi.org/10.4103/0973-1482.77100>
- Treister, N., & Sonis, S. (2007). Mucositis: Biology and management. In *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* (Vol. 15, Issue 2). <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3280523ad6>
- Triglia, D., Braa, S. S., Yonan, C., & Naughton, G. K. (1991). In vitro toxicity of various classes of test agents using the neutral red assay on a human three-dimensional physiologic skin model. *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, 27(3). <https://doi.org/10.1007/BF02630923>
- Valverde-Scares, S. S., Oliveira, T. B., & Souza, S. P. (2012). *Solidago chilensis* Meyen (Asteraceae). *Revista Fitos*, 7(3).
- Valverde, S. S., Santos, B. C. S., de Oliveira, T. B., Gonçalves, G. C., & de Souza, O. V. (2021). Solidagenone from *Solidago chilensis* Meyen inhibits skin inflammation in experimental models. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 128(1). <https://doi.org/10.1111/bcpt.13479>
- Vokurka, S., Bystrická, E., Kozu, V., Seudlová, J., Pavličková, V., Valentová, D., Visokaiová, M., & Misaníová, L. (2006). Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: A supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. *Supportive Care in Cancer*, 14(9). <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0031-z>
- Wang, H. M., Hsu, C. L., Hsieh, C. H., Fan, K. H., Lin, C. Y., Chang, J., Huang, S. F., Chen, I. H., Liao, C. T., & Ng, S. K. (2014). Concurrent

chemoradiotherapy using cisplatin, tegafur, and leucovorin for advanced squamous cell carcinoma of the hypopharynx and oropharynx. *Biomedical Journal*, 37(3). <https://doi.org/10.4103/2319-4170.117893>

Wilkes, J. D. (1998). Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. In *Seminars in Oncology* (Vol. 25, Issue 5).

Yarom, N., Ariyawardana, A., Hovan, A., Barasch, A., Jarvis, V., Jensen, S. B., Zadik, Y., Elad, S., Bowen, J., & Lalla, R. V. (2013). Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. In *Supportive Care in Cancer* (Vol. 21, Issue 11). <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1869-5>

Zadik, Y., Arany, P. R., Fregnani, E. R., Bossi, P., Antunes, H. S., Bensadoun, R. J., Gueiros, L. A., Majorana, A., Nair, R. G., Rana, V., Tissing, W. J. E., Vaddi, A., Lubart, R., Migliorati, C. A., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., & Elad, S. (2019). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27(10). <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>