



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO ACADÊMICO**

ANA PAULA EUFRÁZIO DO NASCIMENTO ANDRADE

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE A EFICÁCIA DA POLIHEXANIDA
NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO**

**FEIRA DE SANTANA - BA
2016**

ANA PAULA EUFRÁZIO DO NASCIMENTO ANDRADE

**ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE A EFICÁCIA DA POLIHEXANIDA
NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE
CABEÇA E PESCOÇO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Área de Concentração: Epidemiologia das doenças bucais

Orientador: Profº Dr. Márcio Campos Oliveira

**FEIRA DE SANTANA- BA
2016**

Ficha Catalográfica – Biblioteca Central Julieta Carteado

Andrade, Ana Paula Eufrázio do Nascimento

A565 Estudo clínico randomizado sobre a eficácia da polihexanida no tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço./Ana Paula Eufrázio do Nascimento Andrade. Feira de Santana, 2016.

92f.; il.

Orientador: Márcio Campos Oliveira

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Feira de Santana. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2016.

1.Mucosite oral. 2.Radioterapia. 3.Neoplasias de cabeça e pescoço. I.Oliveira, Márcio Campos, (orient.). II.Universidade Estadual de Feira de Santana. III.Título.

CDU: 616.006-6

ANA PAULA EUFRÁZIO DO NASCIMENTO ANDRADE

ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO SOBRE A EFICÁCIA DA POLIHEXANIDA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO.

Dissertação apresentada como requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual de Feira de Santana. Área de Concentração em Epidemiologia das doenças bucais.

Aprovada em 26/08/2016.

Banca examinadora

Prof. Dr. Márcio Campos Oliveira, Universidade Estadual de Feira de Santana – **Orientador**

Prof. Dra. Ana Carolina Prado Ribeiro, Cirurgiã-dentista, Estomatologista e Pesquisadora do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP - 1ª examinadora titular

Prof. Dr. José de Bessa Júnior, Universidade Estadual de Feira de Santana - 2º examinador titular

Prof. Dr. Antônio de Lisboa Lopes Costa, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – 1º examinador suplente

Prof. Dra. Ana Rita Guimarães Duarte, Universidade Estadual de Feira de Santana – 2ª examinadora suplente

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os pacientes com câncer de cabeça e pescoço tão sequelados pela doença e por seu tratamento, para que mantenham viva a fé de que Deus existe e “certamente Ele tomou sobre si as nossas enfermidades e sobre si levou as nossas doenças” (Isaías 53:4-5).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida e pela graça de poder concretizar meus sonhos.

À Tarcisio pelo apoio prestado durante toda a jornada. Ao meu filho, Bernardo, pelo amor e alegria com que sempre me recebera diariamente. Aos meus pais e irmãos pelo carinho e orações para que eu não desanimasse, sobretudo quando estive doente. À Neide pelas noites em que cuidou do meu pequeno para que eu pudesse realizar as coletas.

À Universidade Estadual de Feira de Santana e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva pela oferta de um mestrado de excelência, onde pude me desenvolver como pesquisadora e dar meus primeiros passos como docente, bem como pelo conhecimento adquirido, tornando-me apta a desenvolver esta dissertação.

À Walkmed Produtos Dermatológicos, notadamente a Alberto Gouveia, pelo auxílio à pesquisa com a oferta das amostras. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado, tornando possível parte do financiamento da pesquisa.

Aos professores e amigos do Curso pela dedicação e carinho intra e extraclasse. Em especial aos professores Dr. Carlos Lima e Dr. Nelson Oliveira pelas riquíssimas contribuições na fase de análise e interpretação dos dados, a colega Samilly Silva Miranda por sempre ter se colocado disposta a ajudar, desde a etapa da seleção do mestrado, a colega Jenny Smolen pela contribuição com a língua inglesa e aos demais colegas pelo convívio e amizade. Também à professora e amiga Michelle Falcão pelo incentivo desde a graduação em Odontologia.

Ao meu professor orientador Márcio Campos Oliveira, pela amizade, paciência, confiança e contribuições durante a pesquisa e produção dos artigos científicos, bem como na concretização desta etapa. À bolsista de iniciação científica Agda Braga, pelo apoio com a coleta de informações de alguns prontuários.

À equipe de Radioterapia, Agenor Martins, Milena Marques, Édna Amorim, Danilo Queiroz, Rodrigo, Bruno, Cláudio, Omar, Nilton, Rosimar e Arley. Aos médicos Dr. Gustavo Motta, Dra. Ana Claudia Barreto e Dr. Túlio Carneiro. À equipe de enfermagem da quimioterapia e aos responsáveis pela guarda dos prontuários por sempre terem se colocado a disposição em ajudar. Enfim, a toda a equipe UNACON, desde as meninas do serviço de limpeza e cafezinho à administração, por terem me recepcionado como parte da equipe, de forma tão carinhosa. Finalmente, e de maneira ainda mais que especial, aos pacientes que voluntariamente aceitaram participar da pesquisa, contribuindo diretamente com os resultados nela obtidos. A todos os meus sinceros e desmedidos agradecimentos.

“Ninguém ignora tudo. Ninguém sabe tudo. Todos nós sabemos alguma coisa. Todos nós ignoramos alguma coisa, por isso aprendemos sempre.”
Paulo Freire

ANDRADE, Ana Paula Eufrázio do Nascimento. **Estudo clínico randomizado sobre a eficácia da polihexanida no tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.** 92 f. 2016. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil. 2016.

RESUMO

Introdução: As neoplasias malignas representam uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo. A Radioterapia, associada ou não a quimioterapia, é a modalidade terapêutica mais empregada para o câncer de cabeça e pescoço. Todavia, pode desencadear reações em nível bucal, como a mucosite oral, o efeito mais limitante, com dor intensa e dificuldades na alimentação, podendo requerer até a suspensão do tratamento oncológico do paciente. A polihexanida tem sido empregada no tratamento de feridas agudas e crônicas, com eficácia e segurança. **Objetivos:** Descrever o perfil clínico-epidemiológico e investigar a eficácia da polihexanida no tratamento da mucosite oral e do alívio da dor, no período de 8 e 15 dias, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sob tratamento com radioterapia associada ou não a quimioterapia. **Métodos:** Realizou-se um ensaio clínico randomizado, paralelo e duplo cego, com todos os pacientes com câncer de cabeça e pescoço sob tratamento com radioterapia associada ou não a quimioterapia, na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia de Feira de Santana, Bahia, que desenvolveram mucosite oral, tinham 18 anos ou mais de idade e aceitaram participar assinando o termo de consentimento livre e esclarecido, no período de julho de 2015 a maio de 2016. Dois grupos foram igualmente formados por alocação aleatória, o de intervenção (gel de polihexanida) e o grupo controle (gel sem polihexanida), e reavaliados nos intervalos de 8 e 15 dias de uso dos géis. Avaliações clínicas, de prontuários e entrevistas com aplicação de formulário foram aplicadas neste estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Estadual de Feira de Santana sob o número 1.074.479/2015. Para a análise estatística empregaram-se as frequências relativas e absolutas, médias, medianas e desvio-padrão, e o valor de p, considerado estatisticamente significativo quando $\leq 0,05$ foi obtido por meio dos testes não paramétricos de Friedman, Wilcoxon dos postos com sinais e Wilcoxon-Mann-Whitney. **Resultados:** Os achados foram apresentados em forma de artigo. A média de idade foi de 59,68 anos; 58,8% homens; 67,6% de cor parda e 79,4% analfabetos ou com baixo grau de escolaridade. A maioria (64,7%) dos tumores já se apresentava em estágio avançado, sendo os mais frequentes os da faringe (23,5%) e cavidade oral (20,4%). A Radioterapia associada à quimioterapia foi a terapêutica mais empregada. Graus III e IV de mucosite oral foram mais frequentes nas 3^a e 4^a semanas de tratamento radioterápico. Um total de 34 indivíduos foi acompanhado, sendo 17 do grupo de intervenção e 17 do grupo controle. Após um período de 8 e 15 dias, observaram-se diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) em relação a redução da gravidade da mucosite oral e da dor, entre os tempos de uso do gel no grupo de intervenção. **Conclusões:** O conhecimento do perfil clínico-epidemiológico de pacientes em tratamento oncológico com mucosite oral faz-se importante para se estabelecer terapêuticas potencialmente eficazes. Neste estudo a polihexanida apresentou-se como uma terapêutica eficaz no tratamento da mucosite oral e controle da dor, com resultados positivos ainda nos primeiros 8 dias de uso.

Palavras-chave: Mucosite Oral; Radioterapia; Neoplasias de cabeça e Pescoço.

ANDRADE, Ana Paula Eufrázio do Nascimento. **Randomized clinical trial of the efficacy of polyhexanide in the treatment of oral mucositis in patients with cancer of the head and neck.** 92 p. 2016. Dissertation (Master's Degree)—State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brazil. 2016.

ABSTRACT

Introduction: Malignant neoplasms represent one of the main causes of morbi-mortality in Brazil and worldwide. Radiotherapy, whether associated or not with chemotherapy, is the therapeutic modality most often used for cancer of the head and neck. However, it can trigger reactions at the oral level, such as oral mucositis, the most limiting side effect, with intense pain and difficulty eating, which may require the suspension of oncologic treatment for the patient. Polyhexanide has been used effectively and safely in the treatment of acute and chronic wounds. **Objectives:** To describe the clinical-epidemiologic profile and investigate the efficacy of polyhexanide in the treatment of oral mucositis and pain relief, in the period of 8-15 days, among patients with cancer of the head and neck undergoing treatment with radiotherapy (whether associated or not with chemotherapy). **Methods:** A randomized clinical trial was conducted, parallel and double-blind, among patients with cancer of the head and neck undergoing radiotherapy treatment with or without chemotherapy, in the High Complexity Oncology Unit of Feira de Santana, Bahia, who developed oral mucositis, were 18 years of age or older and consented to participation and signed informed consent forms in the period of July 2015 to May 2016. Two equal groups were formed by random allocation—an intervention group (polyhexanide gel) and a control group (gel without polyhexanide). These groups were reevaluated after 8 and 15 days of use of the gels. Clinical exams, evaluations of the medical records, and interviews with the application of a survey instrument used in the study were approved by the Committee for Ethics in Human Subjects Research of the State University of Feira de Santana, under the number 1.074.479/2015. Statistical analysis consisted of relative and absolute frequencies, averages, medians, and standard deviation, and the p-value—considered statistically significant when <0.05 —were obtained by non-parametric Friedman tests, Wilcoxon the posts with signs and Wilcoxon-Mann-Whitney. **Results:** The findings were presented as an article. The mean age was 59.68 years; 58.8% men; 67.6% Brown/Black, and 79.4% with an elementary school education or less. The majority of tumors (64.7%) already presented in advanced stage, and the most frequent were those of the pharynx (23.5%) and the oral cavity (20.4%). Radiotherapy associated with chemotherapy was the most used therapy. Grades III and IV of oral mucositis were the most frequent in the third and fourth weeks of radiotherapy treatment. A total of 34 individuals were accompanied, 17 in the intervention group and 17 in the control group. After a period of 8 to 15 days, statistically significant differences were observed ($p<0.05$) in relation to the reduction in severity of the oral mucositis and pain, between the time points of gel use in the intervention group. **Conclusions:** Knowledge of the clinical-epidemiologic profile of patients undergoing oncology treatment with oral mucositis is important to establish potentially effective treatments. In this study polyhexanide represented an effective therapy in the treatment of oral mucositis and relief of pain, with positive results in the first 8 days of use.

Keywords: Oral mucositis, Radiotherapy; Neoplasms of the head and neck

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação de mestrado obedece às normas do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, as quais exigem que o trabalho seja redigido de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), vigentes no momento desta publicação. Portanto, as que seguem:

- Formatação ABNT - “Informação e documentação — Trabalhos acadêmicos — Apresentação”, NBR 14724 de 2011.
- Citações ABNT – “Informação e documentação - Citações em documentos - Apresentação”, NBR 10520 de agosto 2002.
- Referências ABNT – “Informação e documentação - Referências – Elaboração”, NBR 6023 de 2002.

LISTA DE ABREVIATURAS

CAAE - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CCP – Câncer de Cabeça e Pescoço
CD - Cirurgião-Dentista
cGY - *Centigrays*
CEC – Carcinoma Escamocelular
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
CP – Cabeça e Pescoço
D1 – 1º dia do estudo
D8 – 8º dia do estudo
D15 – 15º dia do estudo
DNA – *Deoxyribonucleic Acid*
EVA - Escala visual analógica
G1 – Grupo 1
G2 – Grupo 2
GI - Grau I
GII - Grau II
GIII- Grau III
GIV- Grau IV
GY – *Grays*
HAS – Hipertensão Arterial
HDPA - Hospital Dom Pedro de Alcântara
HPV – *Human Papiloma Virus*
INCA – Instituto Nacional do Câncer
KW - *Kappa Warriors*
MASCC/ISOO - *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology*
MO - Mucosite Oral
OMS - Organização Mundial da Saúde
PHMB - Polihexametileno biguanida
PPGSC – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva
QT – Quimioterapia
REBEC – Registros Brasileiros de Ensaio Clínicos
RT - Radioterapia
SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*
SUS – Sistema Único de Saúde
TCLE - Termo de Consentimento Livre e esclarecido
TNF – *Tumor necrosis Factor*
UEFS – Universidade Estadual de Feira de Santana
UNACON - Unidade de Alta Complexidade em Oncologia
UTN - *Universal Trial Number*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Câncer de Cabeça e Pescoço: Fatores de risco e modalidades oncoterapêuticas	15
2.1.1 Radioterapia.....	17
2.1.2 Quimioterapia	18
2.2 Mucosite Oral: Etiologia, diagnóstico clínico, prevenção e tratamento	18
2.2.1 Etiologia e diagnóstico clínico	18
2.2.2 Prevenção e tratamento	21
2.3 Polihexametileno biguanida (PHMB): Propriedades bioquímicas, mecanismo de ação e aplicações clínicas	24
2.3.1 Mecanismo de ação da Polihexanida	25
2.3.2 Aplicações clínicas	26
3 OBJETIVOS	29
3.1 Objetivo Geral.....	29
3.2 Objetivos Específicos.....	29
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	30
4.1 Delineamento do estudo.....	30
4.2 População de referência e local do estudo	30
4.3 Critérios de elegibilidade do estudo	30
4.3.1 Critérios de Inclusão.....	31
4.3.2 Critérios de Exclusão.....	31
4.4 Formação e alocação dos grupos.....	31
4.4.1 Recrutamento.....	31
4.4.2 Randomização e mascaramento	32
4.4.3 Monitoramento da pesquisa (Seguimento).....	32
4.5 Procedimentos de coleta de dados clínicos.....	33
4.5.1 Triagem.....	33
4.5.2 Aplicação do formulário	33
4.5.3 Exame bucal.....	34
4.5.3.1 Rotina empregada nos exames da mucosite oral	34
4.6 Intervenção.....	35
4.6.1 Amostra de intervenção.....	35
4.6.2 Amostra de controle	36
4.6.3 Administração dos géis.....	36
4.7 Operacionalização do estudo.....	36
4.8 Variáveis do estudo.....	37
4.8.1 Variáveis dependentes.....	37
4.8.2 Variável independente principal	37
4.9 Tratamento e Análise dos dados	38
5 QUESTÕES ÉTICA	40
6 RESULTADOS.....	41

Artigo : Ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da polihexanida na redução da dor e no tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia	42
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
REFERÊNCIAS	60
APÊNDICE A –Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	66
APÊNDICE B – Formulário.....	67
APÊNDICE C – Ficha Clínica de acompanhamento	70
APÊNDICE D - Guia de instruções de uso dos géis	73
ANEXO 1 – Autorização da UNACON para realização da pesquisa	74
ANEXO 2 – Protocolo de aprovação do CEP	75
ANEXO 3 – Normas do <i>International Journal of cancer</i>	81

1 INTRODUÇÃO

Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam a ocorrência de mais de 14 milhões de casos novos de câncer e mais de 8 milhões de mortes, no cenário mundial, no ano de 2012. As estimativas sugerem, ainda, a tendência de crescimento destes números entre os países em desenvolvimento, podendo atingir 21,4 milhões de casos novos de câncer e 13,2 milhões de mortes, em 2030 (INCA, 2014). Só no Brasil, para o biênio 2014/2015, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontou uma estimativa de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, demonstrando a dimensão do problema, de extrema relevância para a saúde pública do país.

A prevenção dos fatores de risco já consagrados no meio científico como favoráveis ao desenvolvimento do câncer, se apresenta como melhor estratégia para o declínio de sua incidência. De igual maneira, a redução das taxas de mortalidade por câncer, demanda um diagnóstico precoce realizado por profissional habilitado. A identificação de lesões potencialmente malignas ou mesmo do câncer em seus estágios iniciais, permite a implementação de um tratamento mais conservador e maior sobrevida ao paciente (INCA, 2014). O mesmo instituto ressalta o cuidado em não advertir o autoexame como método preventivo exclusivo, o qual pode encobrir lesões e delongar o diagnóstico da neoplasia, devendo buscar ajuda médica especializada.

Os tumores de cabeça e pescoço (CP) que acometem a cavidade oral, lábio, orofaringe, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, glândulas salivares e a tireoide constituem o quinto tipo mais comum, com uma incidência mundial estimada de 780.000 novos casos por ano (CAMPANA; GOIATO, 2013; COLOMBO; RAHAL, 2009). Cerca de 70 a 80% desses casos são diagnosticados em estágio avançado da doença (FERNANDES; BERGMANN; OLIVEIRA, 2013).

O estágio em que é diagnosticado o tumor maligno de CP tem implicações diretamente proporcionais no prognóstico e no tratamento, cujas modalidades mais comumente empregadas são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, com ou sem associação entre elas. A oncoterapia, por sua vez, provoca numerosos efeitos colaterais, dos quais vários se manifestam na cavidade oral (FREITAS et al, 2011; VOLPATO et al, 2007). A radioterapia (RT) em região de cabeça e pescoço é grande promotora dessas complicações, tanto durante quanto pós-tratamento, sobretudo na mucosa oral e nas glândulas salivares,

resultando em mucosite oral (MO), mais agravada quando a RT é associada à quimioterapia (QT) (LOPES; MAS; ZANGARO, 2006; SAWADA et al, 2009). A MO é uma reação inflamatória, caracterizada por eritema e edema na mucosa oral, que podem resultar em ulcerações, disfagia e dificuldade para se alimentar. É ainda, uma desordem aguda comum nos pacientes oncológicos submetidos ao tratamento antineoplásico. Autores relatam que 90 a 97% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com RT, desenvolvem algum grau de MO, devido à radiação ionizante agir em células com elevada atividade mitótica (FIGUEIREDO et al, 2013; SONIS, et al, 2004).

A MO é observada clinicamente após a 2^o ou 3^a semana do início do tratamento. O processo inflamatório inicial predispõe a mucosa a invasões bacterianas oportunistas, que conforme a intensidade pode evoluir para a formação de úlcera. Essa complicação acarreta dor e desconforto que comprometem a fala, a deglutição e a alimentação, e, a depender do grau da lesão, podem ocasionar a desidratação e má nutrição do paciente, com perda de peso e agravamento da condição sistêmica do paciente, agora mais vulnerável a infecções locais graves e sistêmicas. Essas circunstâncias podem requerer desde a suspensão parcial ou total do tratamento até a indicação do uso de sonda nasoenteral e internação (SANTOS, R. et al, 2011; SCHIRMER; FERRARI; TRINDADE, 2012).

A prevenção da mucosite permanece predominantemente baseada em cuidados paliativos, por meio do uso de enxaguantes bucais, anti-inflamatórios, higiene bucal e no cuidado contra infecções secundárias. Alguns estudos, no entanto, têm sugerido outras medidas profiláticas instituídas por fomentadores de efeitos biológicos atuantes em cada fase da MO, a exemplo da laserterapia (RUIZ-ESQUIDE et al, 2011; SIMÕES et al, 2009). A indicação do uso do laser se dá em decorrência das inúmeras vantagens que ele tem demonstrado, dentre elas, a capacidade de promover alterações biológicas em nível da dor e da inflamação. Contudo, a inexistência de estudos randomizados e duplo-cegos limita a aplicabilidade de tais protocolos. Diante disso, surge à necessidade da implementação de novos produtos capazes de prevenir e tratar essas lesões.

Embora exista uma carência de estudos, várias substâncias têm sido empregadas no cenário de cuidados de feridas e novos testes vêm sendo realizados nas áreas médica, farmacêutica e de enfermagem. Estudos experimentais têm demonstrado que a molécula de Polihexametileno biguanida (PHMB) ou polihexanida, tem sido eficaz e segura para o tratamento de lesões ulcerosas crônicas e persistentes em mucosas e pele, onde são observadas rápidas cicatrização e eliminação do odor fétido das feridas (DISSEMOND et al,

2011).

A relevância social desta pesquisa está, portanto, no contexto da intervenção em indivíduos portadores de câncer de cabeça e pescoço, sequelados não só pela doença em si, mas também, pelo tratamento oncológico ao qual são submetidos. O estudo é original e pioneiro, uma vez que pretendeu experimentar, pela primeira vez, a eficácia do PHMB no tratamento da MO e da dor dela decorrente, especialmente importante para indivíduos com grande demanda de radiação ionizante e exposição aos quimioterápicos. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia da polihexanida no tratamento da mucosite oral e redução da dor em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, submetidos ao tratamento de radioterapia associada ou não a quimioterapia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Dados epidemiológicos têm revelado mudanças do perfil demográfico brasileiro, nas últimas décadas, devido, principalmente, ao processo da globalização (urbanização, industrialização, dentre outros), com destaque aos avanços da ciência e da tecnologia. Novos estilos de vida associados à ampliação das práticas preventivas promoveram um declínio da manifestação de doenças infectocontagiosas e consequente aumento da expectativa de vida da população. Contudo, a maior exposição a fatores de risco inerentes a esse novo cenário demográfico, corroborou com a ocorrência, em larga escala, das doenças crônico-degenerativas, alterando o perfil de morbimortalidade da população brasileira. O câncer faz parte desse grupo de doenças, tendo, porém, um caráter letal, quando não devidamente diagnosticado e tratado (INCA, 2014).

Câncer refere-se a um conjunto de mais de 100 tipos diferentes de doenças que se desenvolvem por condições multifatoriais, que causam crescimento desordenado de células anômalas, potencialmente agressivas. A oncogênese ou carcinogênese, processo de formação do câncer, envolve fatores causais que podem agir em conjunto ou em série que, em sua maioria, requer a sequência de múltiplas etapas, por um longo período de tempo, denotando o seu caráter crônico. Dessa forma, a não exposição aos fatores de risco configura-se em sua melhor estratégia de prevenção. Ainda, mesmo que a neoplasia se desenvolva, se o seu diagnóstico ocorrer em fase inicial da doença, maiores serão as chances de tratamento e, consequentemente, de cura do paciente (GUERRA; GALLO; MENDONÇA, 2005; INCA, 2014).

2.1 Câncer de Cabeça e Pescoço: Fatores de risco e modalidades oncoterapêuticas

Dentre os vários tipos de câncer encontram-se os que acometem a cabeça e o pescoço, que por sua vez se manifestam nos componentes dessa região anatômica, como a pele, os lábios, a boca, garganta, glândulas salivares, cordas vocais, tireoide, paratireoide e o pescoço. O câncer de boca está entre os mais incidentes no Brasil e detém a maior taxa de mortalidade. O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo histológico mais comum, correspondendo a cerca de 90% dos casos e representa a terceira causa de óbito por câncer na população mundial (GALBIATTI et al, 2013). Os fatores de risco são variados e assumem maior especificidade segundo a localização. Assim, a exposição prolongada ao sol, sem uso de proteção solar,

oferece maior risco para o desenvolvimento de lesões de pele e lábio. Já para as regiões da boca, faringe e laringe é o uso do tabaco fator determinante, sendo seus efeitos potencializados pelo álcool. Para as neoplasias na tireoide e nas glândulas salivares maiores, a literatura ainda não determinou quais os fatores de risco ambientais estão envolvidos (ALVARENGA et al, 2008; DEDIVITIS et al, 2004).

Estudos são concordantes e mostram que 90% dos casos de câncer de boca são diagnosticados em indivíduos acima dos 45-50 anos de idade. Indivíduos do sexo masculino e de raça/cor da pele branca são os mais acometidos. Estudos mais recentes, porém, tem constatado um significativo aumento no número de casos desse tipo de neoplasia, particularmente em língua, em indivíduos com idade entre 20 e 30 anos. A hereditariedade, estresse, sedentarismo, dieta pobre em nutrientes, sistema imune deficiente, dentre outros fatores, também tem sido apontados como determinantes para a gênese do câncer (GALBIATI et al, 2013; INCA, 2014). Dados recentes mostram que a infecção por HPV-16 também se constitui fator de risco para esse tipo de câncer, principalmente para CEC da orofaringe. Apesar do modo de transmissão não estar determinado, o comportamento sexual parece associado (GALBIATTI et al, 2013). O tipo de tratamento a ser instituído depende de características individuais do paciente, do tipo histológico do tumor, localização e do estadio clínico das lesões, classificado por meio de avaliações clínicas de inspeção e palpação e também por exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e endoscópico indireto ou direto, que determinam a extensão da lesão (BRENER et al, 2007; GALBIATI et al, 2013). Além da cirurgia, as modalidades de tratamento antineoplásico disponíveis e mais empregadas atualmente são a quimioterapia (QT) e a radioterapia (RT), que podem ser utilizadas individualmente ou em concomitância a depender da necessidade do caso, avaliada pelo médico oncologista. A maioria dos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço é submetida a uma terapia inicial cirúrgica e radioterápica, isoladamente ou aliadas à QT (CARVALHO; SOARES; FIGUEIREDO, 2012).

Figueiredo e colaboradores (2013) referem que a RT é, geralmente, o tratamento de escolha para o câncer de cabeça e pescoço, onde o campo de irradiação envolve a mucosa oral e as glândulas salivares, além da área de linfonodos cervicais (sítio de drenagem tumoral). Oferece boa resposta clínica quando o câncer é diagnosticado em dimensões regionais localizadas, podendo evoluir para a cura, quando estiver no estadio I ou II da doença. Todavia, ainda que associada à cirurgia e a QT tem ação limitada em lesões em estágios mais

avançados, cuja frequência é elevada entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço (FERNANDES; BERGMANN; OLIVEIRA, 2013).

2.1.1 Radioterapia

A radioterapia é um procedimento que emprega feixes de radiações ionizantes a fim de destruir células tumorais. Este método consiste da aplicação de uma dose pré-calculada de radiação, por um determinado tempo, e, em um volume tecidual que envolve o tumor, evitando atingir as células normais circunvizinhas, as quais terão a função de regeneração da área irradiada. Diversos são os fatores que influenciam na resposta dos tecidos às radiações, a saber: a sensibilidade do tumor à radiação, sua localização e capacidade de oxigenação, bem como a qualidade e a quantidade da radiação e o tempo total de sua administração. Assim, estratégias de fracionamento da dose total em doses diárias iguais, são lançadas a fim de atingir maior número de células neoplásicas possível, sem interferir na tolerância dos tecidos normais (JHAN; FREIRE, 2006).

Segundo Santos, R. e colaboradores (2011), por ser um método de tratamento local ou regional, a radioterapia pode ser empregada isoladamente ou em combinação com outros métodos terapêuticos. Em associação com a cirurgia, poderá ser antes, durante, ou após a cirurgia. Ainda, pode ser empregada pré, trans ou pós-quimioterapia. A quantidade de radiação é medida pelas unidades internacionais representadas pelo röntgen (R) e gray (Gy). Onde o R mede o número de ionizações difundidas no ambiente e o Gy equivalente a 100 centigrays (cGY), refere-se à dose de radiação que qualquer material ou tecido humano absorve (ARAÚJO; MULATO, 2005).

Para Santos, M. e colaboradores (2010), tal como muitos tratamentos, a radioterapia pode desencadear efeitos colaterais, que por sua vez são classificados em agudos, quando acometem tecidos altamente proliferativos, e os crônicos, que ocorrem na presença de doses de radiação que ultrapassam a tolerância dos tecidos normais, manifestando-se por atrofia e fibroses, sendo mais raros. Embora em graus variados, a radiação pode atingir todos os tecidos corpóreos. Todavia, a presença de efeitos colaterais é dose-dependente, portanto, relacionada à quantidade absorvida e ao fracionamento utilizado, bem como ao emprego conjunto com a cirurgia e a quimioterapia, que podem potencializar a gravidade desses efeitos (CÂNCER..., 2004).

2.1.2 Quimioterapia

A quimioterapia é uma modalidade terapêutica que emprega medicamentos a fim de destruir as células tumorais. Esses medicamentos ganham a corrente sanguínea disseminando-se para todas as partes do corpo, onde atuarão destruindo as células formadoras do tumor, impedindo-as que sejam transportadas para outras regiões. Considerando que cada medicamento tem uma maneira peculiar de agir no organismo, o tratamento com quimioterapia utiliza-se da variedade de tipos, empregados a cada nova sessão. De maneira semelhante à radioterapia, a quimioterapia pode ser indicada como tratamento único ou aliado com a radioterapia e/ou com a cirurgia (BARRETOS; TOSCANO; FORTES, 2012).

Brito e colaboradores (2012) afirmam que diversas drogas, tais como doxorrubicina, dactinomicina, bleomicina, adriplastina, cisplatina, metotrexato e 5-fluouracil, são usualmente utilizadas nos protocolos de tratamento oncológico. A dose e o intervalo de tempo de administração dessas drogas têm sido atribuídos como associados a maior frequência da mucosite (SANTOS, R. et al, 2011). Ainda, se o medicamento quimioterápico é capaz de causar a mucosite quando administrado em dose única, não necessariamente causará alteração na mucosa oral, quando administrado em doses fracionadas e em um período maior de tempo (BRITO et al, 2012).

2.2 Mucosite Oral: Etiologia, diagnóstico clínico, prevenção e tratamento

Fatores relacionados à modalidade terapêutica, ao tipo de radiação, ao uso e tipo de fármaco, provocam efeitos sobre os tecidos normais, e quando associados ao uso do tabaco, consumo de álcool, à presença de comorbidades crônico-degenerativas, a idade e a condição de higiene e saúde bucal do paciente, podem potencializar essas manifestações em nível de mucosa oral, incidindo ou agravando a MO (SCHIRMER; FERRARI; TRINDADE, 2012). O entendimento dos fatores associados ao desenvolvimento e ao agravamento das lesões de MO faz-se indispensável para a instituição de medidas de prevenção e tratamento seguras e eficazes.

2.2.1 Etiologia e diagnóstico clínico

A toxicidade decorrente do tratamento oncológico, cuja ação se dá em células com elevada atividade mitótica, provoca alterações na mucosa, onde se verifica forte acometimento com morte das células epiteliais e perda da capacidade de regeneração celular natural, além da ocorrência de inflamação e da formação de edema, devido à impermeabilidade dos vasos sanguíneos capilares e redução do suprimento sanguíneo. Todas essas manifestações determinam a evolução clínica da mucosite oral. O efeito lesivo sobre as células mucosas é ainda mais grave quando da ação conjunta das citocinas pró-inflamatórias, as quais potencializam as lesões mucosas iniciais. De maneira semelhante, o fator de necrose tumoral (TNF), as interleucinas-1, 6 e 11, também, parecem amplificar o dano tecidual provocado pela oncoterapia (FIGUEIREDO et al, 2013).

Autores relatam que o processo clínico de formação da lesão de mucosite se dá em quatro estágios evolutivos: 1) mucosas hipocoradas, com formação de edema intra e extracelular; 2) presença de áreas eritematosas na mucosa, e relato de disfagia; 3) desprendimento de camadas superficiais da mucosa, presença de área avermelhada e recoberta por pseudomembrana serofibrinosa; e, 4) perda do revestimento mucoso, ulceração com aumento da dor, possível febre, e necessidade de suspensão do tratamento oncológico, devido a não recuperação das áreas eritematosas ou pseudomembranosas (FIGUEIREDO et al, 2013; LOPES; MAS; ZÂNGARO, 2006).

A mucosite é uma manifestação aguda bastante comum em pacientes portadores de câncer, mormente de cabeça e pescoço, que são tratados com QT e RT, cuja prevalência atinge um percentual de 90% a 97% (SANTOS, R. et al, 2011). Fatores como o local do campo de radiação, doença bucal preexistente, má higiene oral, baixo fluxo salivar, imunodeficiência e focos de infecção local parecem estar envolvidos na gênese da lesão (FIGUEIREDO et al, 2013).

Schirmer, Ferrari e Trindade (2012) indicam que, inicialmente, tem-se um processo inflamatório da mucosa, com predisposição a micro-organismos oportunistas e, conforme a intensidade poderá haver formação de úlcera. A gravidade da lesão pode ocasionar febre, risco de infecção, necessidade de nutrição por via parenteral total, requerer uso de analgésicos intravenosos, ou ainda, em situações mais graves, levar o indivíduo a óbito nos 100 primeiros dias após o surgimento.

A literatura registra várias escalas para a classificação clínica da mucosite oral, sendo a mais comumente utilizada a estabelecida pela OMS, a qual classifica em 4 graduações, a saber: GRAU- 0: Não há sintomatologia; GRAU-I (GI): presença de ardência e eritema;

GRAU-II (GII): quando há sinais de eritema e úlceras, mas o paciente ainda se alimenta com dieta sólida; GRAU-III (GIII): há presença de úlceras e eritema extensos, e relatos de alimentação apenas líquida; e GRAU-IV (GIV): quando há extensas lesões ulcerosas com hemorragia e necrose e o paciente não mais consegue se alimentar via oral (BRITO et al, 2012; ROOPASHRI; JAYANTHI; GURUPRASAD, 2011; SCHIRMER; FERRARI; TRINDADE, 2012).

No que se refere à chance de desenvolvimento da mucosite oral, para além da exposição ao tratamento oncológico, outros fatores podem ser determinantes para aumentá-la ou diminuí-la. Vera-Lionch e colaboradores (2006) sugeriram que a idade representa um desses fatores em pacientes mais jovens, e conforme o seu avançar, há diminuição na taxa de replicação celular. Como a QT e a RT têm maior ação sobre células com elevada atividade mitótica, a ocorrência da lesão em idosos seria reduzida pela baixa taxa de replicação celular nestes. Todavia, estudos de outros autores não evidenciaram tal relação (HOLMES et al, 2014; SANTOS, R., 2009).

Para Santos, R. e colaboradores (2011) e Albuquerque e Camargo (2007), em seus estudos de revisão sistemática, no que diz respeito ao hábito de fumar, a literatura é divergente, de forma que, enquanto alguns estudos não encontraram influência do fumo na mucosite, outros, porém, observaram que o uso do fumo demonstrava-se influente, quando o volume de irradiação era menor. Contudo, ao analisar as terapêuticas sobre as quais os pacientes foram submetidos, verificaram que elas foram diferentes entre os estudos que consideraram esse fator.

O diabetes, embora seja uma doença sistêmica, parece agravar a mucosite, já que a instabilidade da insulina favorece o prolongamento dos quadros inflamatórios. Elting e colaboradores (2007) sugerem que assim como pacientes portadores de diabetes estão mais expostos ao risco de desenvolver a doença periodontal, quando submetidos à RT e à QT podem estar mais vulneráveis ao desenvolvimento de mucosite de GIII ou GIV, demandando, na maioria dos casos, a necessidade de interrupção do tratamento. Santos, R. e colaboradores (2011) verificaram que, dentre as características individuais dos pacientes, da doença e do tratamento, o diabetes esteve associado à ocorrência da mucosite grave.

Holmes e colaboradores (2014) afirmam que outros eventos que estão associados ao sítio e gravidade da lesão, dizem respeito à localização do tumor, à modalidade e conduta terapêuticas e o modo de aplicação das radiações e medicações. Conforme o emprego da radioterapia e quimioterapia concomitantes, ou da radioterapia com fracionamento

convencional ou hiperfracionado, ou somente quimioterapia, o acometimento da mucosite terá maior ou menor intensidade.

Os resultados apresentados por Elting e colaboradores (2007) evidenciaram que 83% dos pacientes submetidos a oncoterapia desenvolveram algum grau de mucosite, sendo que o grau moderado predominou em 35% dos casos. No estudo de Santos, R. e colaboradores (2011), cujos pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço foram submetidos a diferentes modalidades de tratamento, dos 91% dos pacientes que desenvolveram algum grau de mucosite, o GIII mostrou-se mais predominante (60%). Nesse mesmo estudo, porém, o tratamento antineoplásico foi interrompido em alguns pacientes que desenvolveram mucosite GII, enviesando o percentual de mucosite de GIII, que poderia ter sido ainda maior.

A sintomatologia da MO tem sido relatada em decorrência do desconforto e dificuldade de ingestão, da deglutição e da fala, gerando consequências graves para a qualidade de vida do paciente. A gravidade dos sintomas, em virtude do agravamento da lesão, por sua vez, pode levar à perda de peso e piora na condição sistêmica, e, portanto, requerer a suspensão parcial ou total do tratamento oncológico (LOPES; MAS; ZÂNGARO, 2006). Ainda, a xerostomia, outro sintoma bastante relatado pelos pacientes, pode se manifestar pela presença do tumor, inadequada hidratação do paciente e o uso de determinados medicamentos quimioterápicos, bem como em virtude da radiação aplicada em região de cabeça e pescoço, podendo agravar ainda mais os sinais e sintomas da MO (SCHIRMER; FERRARI; TRINDADE, 2012).

2.2.2 Prevenção e tratamento

Na última década houve uma intensificação de estudos, cujos pesquisadores têm se empenhado no propósito de determinar medidas capazes de prevenir a ocorrência da mucosite. Autores sugerem alguns mecanismos de prevenção para a afecção, sem, porém, haver consenso entre eles (ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2006; LOPES; MAS; ZÂNGARO, 2006; RUIZ-ESQUIDE et al, 2011; SPANEMBERG; CARDOSO; PINTO FILHO, 2012).

Há na literatura o registro de mais de 20 medidas empregadas para a prevenção e tratamento da mucosite resultante da oncoterapia, das quais podem ser citadas: cloridrato de benzydamina, crioterapia, gluconato de clorexidina, eficiente higiene oral, glutamina,

sucralfato, vitamina E e o uso do laser, dentre outras (ALBUQUERQUE; CAMARGO, 2007; FIGUEIREDO et al, 2013).

Roopashri, Jayanthi e Guruprasad (2011) realizaram um ensaio clínico a fim de avaliar a eficácia do cloridrato de benzidamina a 0,15% em relação à clorexidina (0,2%) e enxaguantes bucais com iodopovidona (5%) no tratamento da MO e encontraram no final de seis semanas de RT que somente 01 (4%) dos pacientes do grupo de estudo (cloridrato de benzidamina a 0,15%) evoluiu para o GIII da MO com relatos de dor moderada e 44% a 68% dos pacientes daquele mesmo grupo de intervenção apresentaram GI da mucosite e dor leve, sugerindo a eficácia da substância, porém, não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A Associação Multinacional de Cuidados de Suporte em Câncer (MASCC/ISOO) recomenda seu uso quando a dose terapêutica de radiação for de até 50 Gy, sem QT concomitante, portanto limitado (LALLA et al, 2014).

A Crioterapia é um método que emprega o uso de gelo a ser aplicado na região da mucosa oral. Essa técnica baseia-se na teoria de que a vasoconstricção diminui a exposição da mucosa oral aos agentes nocivos (FERREIRA et al, 2011). Entretanto, sua recomendação se dá para a prevenção da MO em pacientes que recebem quimioterapia com 5-fluorouracil, (LALLA et al, 2014).

O digluconato de clorexidina é um antisséptico de ampla utilização na Odontologia, devido às suas propriedades antimicrobianas, baixa toxicidade e efetividade quando se refere ao controle da microbiota oral e prevenção do agravamento de lesões (FERREIRA et al, 2011). A MASCC não recomenda a clorexidina para prevenir ou tratar a MO, tendo em vista a não determinação de sua superioridade em relação a outros enxaguantes, e ainda, devido à presença de álcool na maioria de suas formulações, nem sempre informada nos estudos (LALLA et al, 2014). Outros fatores que limitam a recomendação da clorexidina para o tratamento das mucosites estão relacionados aos relatos de desconforto, alteração do paladar e manchamento dos dentes em decorrência do seu uso (HARRIS et al, 2008).

Segundo McGuire e coautores (2013), em sua revisão sistemática, os estudos têm demonstrado que bochechos com soro fisiológico e bicarbonato de sódio têm sido amplamente empregados para MO na prática clínica. Contudo, a MASCC não recomenda a utilização desses bochechos na prevenção ou tratamento da MO, devido às evidências insuficientes e resultados conflituosos, mas reconhece que ambos são enxaguatórios inofensivos que podem ser úteis para a manutenção da higiene oral e o conforto do paciente.

A higiene bucal é considerada indispensável para a manutenção da integridade e

função da saúde bucal. A literatura destaca que protocolos de cuidados orais ajudam a minimizar os efeitos da MO em pacientes recebendo tratamento contra o câncer. Isso porque a higienização pode reduzir a quantidade de microorganismos, a dor e o sangramento gengival, além de prevenir a infecção e reduzir o risco de complicações dentárias (BRITO et al, 2012; CORACIN et al, 2013). A higiene bucal também é reconhecida como importante auxiliar no controle da dor provocada pela MO, desde que instituídos seus regimes preventivos e terapêuticos, cuja avaliação da dor deve ser regular, empregando o uso de instrumentos validados para autorrelato (MCGUIRE et al, 2013). A importância do CD, portanto, perpassa os procedimentos técnicos, sendo imprescindível para a motivação do cuidado (RIBEIRO JÚNIOR; BORBA; GUIMARÃES JÚNIOR; 2010).

O Sucralfato (octossulfato de sacarose, hidróxido de polialumínio) é um fármaco cuja ação é formar um complexo com o exsudato do tecido lesado, na mucosa gástrica. Mediante a sua função, tem sido empregado no tratamento de doenças ulcerativas gástricas e duodenais. Contudo, não mostrou efeito estatisticamente significativo na redução da gravidade da MO (FERREIRA et al, 2011; HARRIS et al, 2008). A MASCC não o recomenda para prevenir ou tratar a MO (LALLA et al, 2014).

A eficácia da glutamina no tratamento de MO, ainda não está estabelecida. Harris e colaboradores (2008) observaram, em seu estudo, um efeito moderado da glutamina sobre a gravidade da lesão de mucosite, concluindo que a substância não se mostrou eficaz para impedir a graduação da lesão para estágios ainda mais graves.

Outra conduta avaliada no tratamento da MO inclui o uso de mel puro e natural. A literatura indica que essa substância atua como analgésico e antibacteriano, e que apresenta fatores nutritivos para estimular a reepitelização da mucosa oral alterada. No entanto, os autores enfatizam que novos estudos randomizados são essenciais para validar a consistência dos achados (JAYACHANDRAN; BALAJI, 2012).

Raeessi e colaboradores (2014) em estudo recente analisou a combinação de mel e café no manejo da mucosite, atribuída ao efeito sinérgico dessas duas substâncias, na reparação da descamação e da irritabilidade da mucosa, além de apresentar melhorias consideráveis na cicatrização tecidual, num curto período de tempo. A partir dos achados do estudo, os autores sugerem que esta modalidade pode ser utilizada como tratamento alternativo da mucosite oral. Contudo, parece tratar-se de um estudo pioneiro, necessitando de novas investigações clínicas a fim de comprovar sua eficácia de forma mais consistente.

Schirmer, Ferrari e Trindade (2012) citam o emprego de bochechos com o chá de

camomila para reduzir a gravidade e a sintomatologia da MO, entretanto, ainda não existem publicações reconhecidas pela MASCC, de forma que não se pode estabelecer a significância desta orientação no controle dos sintomas da MO.

Nos últimos anos, pesquisas científicas têm verificado a eficácia da laserterapia, cujos resultados evidenciam redução da sintomatologia dolorosa, maior conforto ao paciente, controle da inflamação e melhor reparação tecidual (SANTOS, R. et al, 2011). Estudos têm demonstrado efeitos benéficos do laser de baixa potência durante o manejo da MO, xerostomia e dor, repercutindo positivamente na qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento oncológico (KHOURI, 2009; LINO et al, 2011; SIMÕES et al, 2009; MAGNABOSCO NETO; WESTPHALEN, 2013).

O uso de analgésicos sistêmicos ou tópicos e de anestésicos, também tem sido empregado como coadjuvantes no tratamento da MO (SCHIRMER; FERRARI; TRINDADE, 2012). Ainda, a orientação ao paciente quanto à dieta durante o período de reabilitação apresenta-se relevante para o não agravamento do processo inflamatório. De forma que, esclarecimentos quanto ao tipo, consistência e a restrição de alimentos, sobretudo os de natureza ácida e condimentada são indispensáveis para a melhora da sintomatologia dolorosa. Ademais, uma intervenção de caráter educativo, enfatizando a importância dos cuidados com a saúde bucal, faz-se importante para a prevenção da mucosite oral (JACOBO; OCHOA-VIGO, 2013).

2.3 Polihexametileno biguanida (PHMB): Propriedades bioquímicas, mecanismos de ação e aplicações clínicas

Assim como a clorexidina, a polihexanida foi sintetizada pela primeira vez na década de 1950, no Reino Unido, durante um programa de rastreamento de drogas para o tratamento da malária. Ambas são biguanidas de amplo espectro, com ação antimicrobiana utilizadas para a desinfecção. Contudo, a clorexidina foi amplamente comercializada para a desinfecção da pele e da mucosa, enquanto a polihexanida, levou cerca de 40 anos para ser utilizada pela área médica (KAEHN, 2010). Só no início da década de 1990, esta biguanida polimérica foi introduzida na medicina para o tratamento antisséptico local, pelo cirurgião suíço Willenegger. Desde então, sua utilização ganhou larga escala, sobretudo no tratamento de feridas (ROTH; BRIL, 2010).

O polihexametileno biguanida (PHMB), ou polihexanida, é uma molécula composta

de uma mistura de polímeros sintéticos de ação rápida. Sua estrutura química apresenta similaridade com a dos peptídeos antimicrobianos catiônicos (CAMP's), produzidos por neutrófilos e queratinócitos, especialmente o aminoácido L-Arginina, um componente das proteínas, com importante ação na manutenção da resposta imunológica e cicatrização de feridas, bem como na participação contra a infecção (BUTCHER, 2012; NOVAES; BEAL, 2004). Esta substância vem sendo empregada como ingrediente ativo na composição de produtos farmacêuticos, para preservação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, em formulações desinfetantes e sanitizantes, bem como, pelas indústrias alimentícias, para o controle de microrganismos patogênicos, como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Tem demonstrado, ainda, um amplo espectro antimicrobiano, o que permite prevenir infecções em feridas cirúrgicas, agudas e crônicas, e em qualquer tipo de acesso intracorporal suscetível à infecção (BUTCHER, 2012; HANSZMAN, 2011; KAEHN, 2010).

2.3.1 Mecanismo de ação da Polihexanida

O mecanismo de ação do PHMB vem sendo estudado por vários cientistas ao longo de décadas. Segundo Kaehn (2010), estudiosos da microbiologia vem realizando estudos a fim de identificar como o PHMB produz a destruição dos microrganismos envolvidos nos processos inflamatórios e infecciosos. Müller e Kramer (2008) atribuem a capacidade de destruição celular desta substância a sua semelhança estrutural com a arginina.

Atualmente, porém, há um consenso de que a ação antimicrobiana do PHMB está associada a fatores diversos, de forma que a atração das moléculas de PHMB, pela superfície bacteriana, provoca instabilidade no mecanismo de defesa celular, resultando na ruptura de sua parede. A partir desse evento, o PHMB é atraído para a membrana citoplasmática da célula, ocasionando a saída de íons de potássio e cálcio, dentre outros sais, provocando a interrupção da ação de enzimas responsáveis pela união da membrana (HÜBNER; KRAMER, 2010; KAEHN, 2010). O PHMB, uma vez no interior da célula, se liga ao seu DNA e a outros ácidos nucleicos, provocando danos ou inativando-os, culminando com a morte da bactéria (BUTCHER, 2012).

Em virtude do amplo espectro de ação microbicida, a substância vem sendo utilizada para diversos fins terapêuticos, onde tem demonstrado boa tolerabilidade e significativa capacidade de promover a cicatrização de feridas, quando em comparação com outras

substâncias antissépticas, a exemplo do triclosan, PVP-iodo e da clorexidina, além de apresentar citotoxicidade desprezível (KRAMER et al, 2010).

Os estudos têm evidenciado que o PHMB possui melhor biocompatibilidade com redução de sinais cardinais (sinais e sintomas característicos da reação inflamatória), apresenta baixa incidência de reações alérgicas ou irritações, auxiliando em processos de recuperação tecidual e proteção cutânea. Outra propriedade desta substância diz respeito à atividade virucida de algumas espécies de forma satisfatória (ROMANELLI et al, 2010).

2.3.2 Aplicações clínicas

O PHMB é utilizado em diversas aplicações antimicrobianas devido ao seu amplo espectro de atuação no controle de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e de vírus, microrganismos estes que apresentam resistência a antibióticos, mesmo na presença de matéria orgânica e água (KAEHN, 2010). Em 2009, por meio da colaboração de representantes da Associação Austríaca de Feridas, a Sociedade Médica Alemã reconheceu a polihexanida como eficaz para o tratamento de feridas agudas e crônicas, criticamente colonizadas ou infectadas localmente, recomendando-a como substância padrão de terapia (EBERLEIN; ASSADIAN, 2010; KRAMER et al, 2010).

Conforme Kramer e colaboradores (2010), estudos que utilizaram produtos à base de polihexanida para a limpeza de feridas demonstraram redução da carga bacteriana e das taxas de infecção de feridas crônicas. De modo semelhante, relataram efeitos benéficos no tratamento de queimaduras a partir da polihexanida, a qual também foi recomendada como terapia de escolha para a vaginose bacteriana. Autores indicam a substância como alternativa para o tratamento antisséptico no pré-operatório de cirurgia de catarata, e, ainda, como um substituto de antibióticos para tratamento anti-infeccioso local (EBERLEIN; ASSADIAN, 2010).

Considerando a resistência a antibióticos apresentada por microrganismos multirresistentes, a indicação de antissépticos tem sido requerida, tendo em vista que bactérias resistentes a antibióticos - mesmo que não tenham fatores de virulência específicos, dependentes de tensão para causar uma infecção na ferida local - podem provocar efeitos prognósticos menos favoráveis para o paciente afetado, desencadeando uma infecção sistêmica (DISSEMOND et al, 2011). Assim, em virtude das ações conhecidas da PHMB e sua avaliação positiva de risco-benefício, recentemente formulações antissépticas contendo

polihexanida passaram a ser utilizadas em situações de risco de desenvolvimento de feridas com potencial contaminação e ocorrência de infecção (RÖHNER et al, 2011). Segundo Eberlein e Assadian (2010), foi a partir do trabalho publicado por Werner, que, em 1992, a Europa Central reconheceu a função antisséptica dessa substância.

Nos últimos anos, tornou-se cada vez mais evidente que os biofilmes microbianos desempenham um papel importante em muitas infecções orais crônicas. Segundo Hübner e Kramer (2010), a adesão das moléculas do PHMB às superfícies microbianas tem demonstrado sua eficácia para remover biofilmes tanto *in vitro* quanto *in vivo*. A característica mais relevante do PHMB é a sua relação de eficácia antimicrobiana versus a baixa citotoxicidade, além da compatibilidade tecidual que tem sido repetidamente descrita por pesquisadores em estudos *in vitro*, em modelos animais, e, em ensaios clínicos controlados *in vivo* e em relatos de casos.

Müller e Kramer (2008) realizaram um estudo *in vitro*, cujo objetivo foi avaliar a capacidade microbicida e a biocompatibilidade de um agente antisséptico, a partir de testes comparativos entre o PHMB e outras terapias comumente utilizadas. Os resultados encontrados pelos autores demonstraram superioridade da PHMB em relação à clorexidina, iodopovidona e ao triclosan, dentre outros. Koburger e colaboradores (2010), também realizaram estudo semelhante e obtiveram resultados similares, evidenciando a superioridade antisséptica da PHMB em relação aos demais.

Até o momento, a literatura não relata casos de resistências bacterianas à PHMB, possivelmente em virtude do modo não específico de atividade da substância. Fato atribuído à capacidade que a polihexanida possui de se ligar às superfícies celulares mantendo o efeito por longas horas (HÜBNER; KRAMER, 2010). No que se refere à tolerabilidade da substância, diferentemente da clorexidina, para a qual a literatura relata efeitos adversos do tipo: hipersensibilidade de início tardio, eczema e até mesmo reações anafiláticas graves, a PHMB parece desencadear apenas um ligeiro risco de alergias (HÜBNER; KRAMER, 2010; RÖHNER et al, 2011). Ainda, segundo Kaehn (2010), não há evidências de efeitos mutagênicos, genotóxicos ou neurotóxicos decorrentes da polihexanida.

O uso desta substância tem se mostrado seguro, de maneira que as contraindicações a ela referidas são relativas ao uso: para lavagem da cartilagem articular (toxicidade à cartilagem); em aplicações que envolvam qualquer parte do sistema nervoso central, incluindo as meninges; para aplicações que envolvam o ouvido interno, ou para aplicações intraoculares; durante os primeiros quatro meses de gestação (momento posterior, uma

avaliação rigorosa do risco/benefício deve ser realizada); e, em pacientes alérgicos à substância (DISSEMOND et al, 2011).

Os produtos que contêm polihexanida utilizados no contexto de cuidados de feridas, diferem em suas formas de administração (antissépticos, soluções, géis, compressas de gases embebidas para curativos de feridas, etc) e apresenta propriedades variadas em virtude de seus veículos diferentes. Tem indicações específicas e devem ser avaliados de forma cuidadosa para a sua eficácia clínica (DISSEMOND et al, 2011). No Brasil, o PHMB tem sido utilizado como ingrediente ativo em desinfetantes de uso exclusivo em hospitais e estabelecimentos que prestam serviços de saúde, onde é aplicado para a desinfecção de pisos, paredes, utensílios e demais artigos semi-críticos, ajudando a controlar a ocorrência de infecções hospitalares (HANSZMAN, 2011). Dentre outros tipos e indicações de uso tópico da PHMB em feridas, para a cavidade oral tem-se o enxaguante bucal com ação antisséptica e antibacteriana, sem álcool (PROSEPT) da Walkmed ® – Indústria brasileira, com registro no Ministério da Saúde nº 212392755.001-2) (informação verbal)¹. Entretanto, ainda não existem estudos randomizados que tenham avaliado seus efeitos em boca.

¹Informação fornecida por Alberto Gouveia, diretor da empresa Walkmed, em Salvador – Bahia, em outubro de 2014.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia do gel a base de polihexanida no tratamento das lesões de mucosite oral em indivíduos submetidos ao tratamento do câncer de cabeça e pescoço com radioterapia isolada ou associada à quimioterapia, atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), de Feira de Santana – Ba, no período de julho de 2015 a maio de 2016.

3.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar a população do estudo sob o ponto de vista sociodemográfico;
- Examinar se há diferenças significativas entre a ação do produto e a permanência da lesão de MO nos intervalos de 08 e 15 dias de aplicação;
- Avaliar a redução dos sintomas de dor e da gravidade da MO, após a aplicação da fórmula nos períodos de 08 e 15 dias.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Tratou-se de estudo epidemiológico de natureza quantitativa, denominado ensaio clínico, do tipo controlado randomizado, com dois braços. Nem pesquisador/examinador, nem paciente tiveram conhecimento a que grupo o produto teste foi aplicado, sendo, portanto, duplo-cego.

4.2 População de referência e local do estudo

A população estudada constitui-se de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), conveniada ao Hospital Dom Pedro de Alcântara (HDPA), de Feira de Santana, Bahia, que estiveram sob tratamento nas modalidades de radioterapia isolada ou associada à quimioterapia, no período de julho de 2015 a maio de 2016. A declaração de anuência da instituição supracitada, para a realização da pesquisa, consta como Anexo 1, deste trabalho.

A UNACON, inaugurada em setembro de 2009 já matriculou mais de 16 mil pacientes com câncer. É constituída por uma equipe multiprofissional composta, dentre outros profissionais, por médicos especializados (oncologistas clínicos, cirurgiões oncológicos e radioterapêutas), nutricionistas, psicólogos, farmacêuticos, fonoaudiólogos, enfermeiros, assistentes sociais, recepcionistas, técnicos de enfermagem e de radiologia e físico médico. Além de toda a infraestrutura do próprio HDPA, conta com uma unidade ambulatorial onde são realizadas as consultas com as equipes clínicas, cirúrgicas e de radioterapia, além dos tratamentos ambulatoriais de quimioterapia, radioterapia, imunoterapia e hormonioterapia.

Na unidade são realizados todos os meses cerca de 100 tratamentos com radioterapia. Os procedimentos oncológicos de cirurgia, quimioterapia e radioterapia são disponibilizados a pacientes procedentes do serviço privado ou conveniados do SUS, procedentes da macrorregião Centro Leste da Bahia, tendo como referência o município de Feira de Santana, onde a unidade está localizada.

4.3 Critérios de elegibilidade do estudo

4.3.1 Critérios de Inclusão

Participaram do estudo todos os pacientes com câncer de cabeça e pescoço, atendidos na UNACON, que em tratamento com RT em campos cervicofaciais, associada ou não a QT, apresentaram lesões de MO, independente do grau de classificação, em decorrência do tratamento oncológico; com idade igual ou superior a 18 anos; que tendo lido e compreendido, tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A).

4.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que: se recusaram a participar; estavam realizando tratamento para a mucosite oral; apresentaram trismo acentuado, impossibilitando as avaliações bucais; interromperam o tratamento oncológico por período maior que 08 dias; estavam hospitalizados por complicações graves de saúde ou apresentavam grau avançado da doença, impossibilitando o acesso aos mesmos, bem como as avaliações necessárias; e os que se recusaram a realizar as avaliações bucais subsequentes, desistindo do estudo.

4.4 Formação e alocação dos grupos

A formação dos grupos obedeceu às seguintes etapas:

4.4.1 Recrutamento

A partir de uma lista contendo a relação dos nomes dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, disponibilizada pela UNACON, os mesmos eram informados da pesquisa e recebiam esclarecimentos acerca do estudo, desde a sua execução à relevância clínica e social. Nesse momento, recebiam o TCLE para lerem com seus familiares ou amigos, e após o entendimento e assinatura do termo, eram triados clinicamente e pelo acesso aos registros de prontuários dos mesmos, de onde foram retiradas as informações concernentes à doença e ao tratamento oncológico. Só após a constatação da elegibilidade para o estudo é que foram admitidos para a pesquisa.

4.4.2 Randomização e mascaramento

A cada mês que se passava a pesquisa, e novos pacientes eram triados e considerados elegíveis para o estudo, novos sorteios eram realizados pelo segundo pesquisador, o qual não tinha contato com os pacientes. Para esta etapa utilizou-se o programa online (<https://www.random.org/>), por meio do qual eram gerados números aleatórios, numa sequência de 06 números, com indicação do respectivo gel (A ou B) que o participante iria utilizar, cujo número de admissão (correspondente ao número de identificação) a ele atribuído seguia contabilizado de forma consecutiva, formando assim, dois grupos para o estudo: Grupo 1 (G1) e Grupo 2 (G2), os quais corresponderam aos grupos de intervenção (contendo xilitol e PHMB) e controle (Xilitol sem PHMB), respectivamente, fato conhecido apenas pelo fabricante das amostras, até a fase de análise dos dados.

A técnica de randomização foi do tipo sistemática, cuja alocação permaneceu oculta à examinadora até que novos participantes fossem admitidos ao estudo, quando o segundo pesquisador (sem contato com o paciente) informava a que grupo iriam pertencer. Os pacientes foram alocados randomicamente em dois diferentes grupos:

- Grupo de intervenção (G1): Gel de xilitol com polihexanida, sem etanol, aplicado topicamente, sobre toda a extensão da(s) lesão(ões), de 8/8 horas/dia, em um período de 15 dias;
- Grupo Controle (G2): Gel de xilitol sem polihexanida, livre de etanol, aplicado topicamente sobre toda a extensão da(s) lesão(ões), de 8/8 horas/dia, em um período de 15 dias.

Ainda, a fim de preservar o mascaramento da pesquisa, os géis foram codificados como gel A e gel B, acondicionados em embalagens idênticas, na cor branco leitosa, em frascos de 60 ml, apresentando cor, sabor e aparência semelhantes. Desta forma nem a examinadora, nem o paciente sabiam identificá-las, garantindo assim que o estudo se mantivesse duplo-cego.

4.4.3 Monitoramento da pesquisa (Seguimento)

O monitoramento dos participantes da pesquisa se deu desde a verificação da adesão ao protocolo, respeitando-se as orientações dadas pela examinadora, à observação de efeitos adversos; relatos dos participantes por meio das avaliações clínicas sequenciais e dos registros

em prontuários; processamento dos dados e na etapa final do estudo, conferida pela análise dos resultados. A pesquisadora ficou atenta às situações em que ocorreram a não adesão ao tratamento, ou perda de participantes, buscando identificar o motivo, sem, porém, excluí-los da análise.

4.5 Procedimentos de coleta de dados clínicos

A coleta dos dados obedeceu algumas etapas e procedimentos, os quais estão descritos a seguir:

4.5.1 Triagem

Durante o recrutamento dos participantes, realizou-se uma avaliação prévia das condições bucais e diagnóstico do grau de mucosite oral do paciente. Nessa etapa, o prontuário também era acessado para fins de coleta de informações a respeito do estado de saúde do paciente.

4.5.2 Aplicação do formulário

Inicialmente, os participantes foram entrevistados, individualmente, por meio da aplicação de um formulário semiestruturado (com respostas abertas, fechadas e mistas) contendo 6 blocos (APÊNDICE B). O mesmo foi aplicado pela mesma pesquisadora previamente treinada e calibrada e que iria acompanhar os participantes ao longo da pesquisa. Nesse momento, não mais foi permitida a presença de outros participantes no local, de forma a evitar aglomerações e ruídos impertinentes à conversa da pesquisadora e do entrevistado, bem como, mantendo o sigilo das informações.

Tais informações recolhidas no formulário foram referentes à: Bloco 1 - Identificação e dados socioeconômicos do paciente: Nome do participante, data de nascimento, idade, sexo, raça/cor da pele autorreferida, estado civil, nível de escolaridade, ocupação pregressa, ocupação atual, renda, número de pessoas na residência, contribuição com as despesas domésticas, naturalidade; zona de procedência e serviço médico de procedência; Bloco 2 – Estilo de vida: tabagismo, etilismo e uso de outras drogas; Bloco 3 - História médica: conhecimento sobre o estágio do câncer, localização, serviço, profissional e tempo de

diagnóstico, tipo e tempo de tratamento instituído para o câncer, além da ocorrência de reações; presença de doenças sistêmicas e o uso de medicamentos; Bloco 4 - História Odontológica: Visita ao dentista; presença de doença bucal, realização de tratamento odontológico, frequência e dispositivos utilizados na higienização oral e uso de prótese dentária; Bloco 5 - Diagnóstico da MO: autopercepção, período de surgimento, localização e sintomatologia da lesão, tipo de alimentação e dificuldades para a fala; e, Bloco 6 – História prévia de MO: tipo, tempo e resposta do tratamento, bem como se houve suspensão do tratamento oncológico em virtude da afecção.

4.5.3 Exame bucal

Após terem respondido ao questionário, ainda na primeira consulta, denominada dia 1º do estudo (D1), os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica mais apurada da sua condição bucal. Todos os pacientes foram examinados, individualmente. Nessa etapa, a pesquisadora utilizou de arsenais clínico-odontológicos necessários para o procedimento, bem como uma ficha clínica de acompanhamento (APÊNDICE C), na qual foram registradas as informações levantadas a partir do exame bucal: condições de higiene bucal; presença de doença bucal (candidose, cárie e alteração periodontal); uso e tipo de prótese dentária; grau de classificação, localização, hemorragia da lesão de mucosite oral; sessão de surgimento da lesão; e, o tempo de duração, bem como a ocorrência de dor; presença de xerostomia, disgeusia, disfagia, odinofagia, trismo e uso de sonda.

As avaliações da saúde bucal dos participantes foram realizadas por uma única examinadora, no decorrer das consultas iniciais e subsequentes. Essa manobra tem a finalidade de assegurar que o acompanhamento da evolução clínica da lesão e os registros dos resultados observados não sofram divergências de interpretação, evitando assim, a introdução de viés no diagnóstico. As avaliações bucais ocorreram igualmente entre os grupos, nos respectivos 1º, 8º e 15º dia, a partir do início do estudo. A cada exame, foram mantidos os mesmos critérios de avaliação e registros.

4.5.3.1 Rotina empregada nos exames da MO

No levantamento dos dados clínicos foram avaliadas as seguintes variáveis:

- **Localização da lesão** (segundo o sítio anatômico na cavidade oral – inspeção visual e tátil, empregando gaze estéril, espátulas de madeira e lanterna);
- **Sessão de surgimento da lesão** (contados a partir da avaliação clínica, observada e registrada pelo paciente e profissional da UNACON);
- **Gravidade da lesão** (segundo os critérios de classificação estabelecidos pela OMS). Conforme apresentadas no quadro 1;
- **Presença de Dor:** Autorreferida pelo participante e avaliada pela Escala Visual Analógica (EVA) - Instrumento empregado para “quantificar” a dor - instituído por uma linha de 10 cm que tem como extremos “ausência de dor e dor insuportável (MARTINEZ; GRASSI; MARQUES, 2011).

Quadro 1 – Classificação da mucosite oral segundo a OMS.

GRAU	Características Clínicas
0	Ausentes
I	Presença de ardência e eritema
II	Eritema e úlceras. O paciente ainda se alimenta normalmente.
III	Úlceras e eritema extensos. Paciente relata dificuldades para alimentos sólidos, referindo dieta líquida.
IV	Úlcera com hemorragia e necrose. Paciente não consegue se alimentar via oral. Necessitando de suporte por sonda.

Fonte: ROOPASHRI; JAYANTHI; GURUPRASAD, 2011; BRITO et al., 2012; SCHIRMER; FERRARI; TRINDADE, 2012.

4.6 Intervenção

A intervenção proposta neste estudo fundamentou-se na hipótese de que a PHMB se constitui uma alternativa eficaz para o tratamento da mucosite oral. A escolha do produto na forma de gel em baixa viscosidade se deu pela propriedade de melhor fixação dos ativos da fórmula na mucosa por maior tempo, garantindo uma liberação lenta e prolongada.

4.6.1 Amostra de intervenção

A amostra foi constituída em forma de gel com sabor framboesa, contendo a molécula de PHMB e componentes adicionais como Xilitol, Sorbitol, Sucralose, Glicerina, Água, Bisabolol, Polysorbato 20, Hidroxi etil e celulose, sem etanol.

4.6.2 Amostra de controle

A amostra controle foi constituída em forma de gel com sabor framboesa, contendo componentes adicionais como Sorbitol, Xilitol, Sucralose, Glicerina, Água, Bisabolol, Polysorbato 20, Hidroxi etil e celulose, sem etanol e a molécula de PHMB.

4.6.3 Administração dos Géis

A primeira aplicação do gel foi administrada pela pesquisadora no dia 1º do estudo (D1). A técnica consistiu em aplicar sobre a extensão de toda(s) a(s) lesão(ões), uma pequena quantidade do gel com o auxílio de gaze ou algodão, de acordo com a sintomatologia do paciente. A fim de se obter melhores resultados, além da aplicação no local da mucosite, também foi solicitado que os participantes bochechassem 10 ml do gel por 30 segundos e depois cuspissem, repetindo os mesmos procedimentos de 8/8 horas/dia, após a adequada higienização da boca, conforme orientação, verbalizada e por escrito, e escovação supervisionada pela examinadora. O guia de instruções de uso, contendo as recomendações do passo a passo, foi entregue, após leitura enfática pela pesquisadora ainda no primeiro exame (APÊNDICE D).

4.7 Operacionalização do estudo

A equipe envolvida na pesquisa se constituiu de dois pesquisadores, uma mestranda e o professor orientador do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana- PPGSC/UEFS. À primeira pesquisadora coube a entrevista e realização dos exames clínicos, aplicação das intervenções e orientação aos participantes do estudo; ao segundo pesquisador coube a randomização, ocultação de alocação e a distribuição das amostras. A primeira pesquisadora, denominada “examinadora,” passou por treinamento e calibração para fins de melhor diagnóstico da MO, segundo a classificação da OMS. Para fins do cálculo, empregou-se o "Kappa Ponderado" (KW), cujo resultado entre o avaliador padrão

e o avaliador teste, para 08 indivíduos examinados, foi de $KW= 1$, portanto, indicando uma reprodutibilidade máxima.

4.8 Variáveis do estudo

4.8.1 Variáveis dependentes

As variáveis dependentes foram definidas de três maneiras, de acordo com a regressão ou tratamento completo da MO e a redução da dor.

Foi considerado desfecho primário o tratamento da MO, compreendido a partir da completa cicatrização da lesão de MO, nos seus diferentes graus de classificação, devendo assumir grau 0 (ausência de alteração) (**Quadro 2**).

O desfecho secundário foi avaliado pela regressão de grau superior da MO para um grau inferior, independentemente de em qual grau estivesse a lesão, por exemplo regressão do GIV para GII (**Quadro 2**).

Como desfecho terciário, considerou-se a redução da sintomatologia dolorosa, avaliada pela EVA (**Quadro 2**).

Quadro 2 – Categorização das variáveis dependentes.

Variáveis Dependentes	Escala	Grupos 8 ^o dia	Grupos 15 ^o dia
Ausência de MO, devendo assumir grau 0	Catégorica ordinal	(G0, GI, GII, GIII ou GIV)	Idem
Regressão do grau de MO após tratamento (8 e 15 dias)	Catégorica ordinal	(G0, GI, GII, GIII ou GIV)	Idem
Redução da dor	Quantitativa	Redução de um valor maior para menor, considerada a partir da média de cada grupo, respectivamente.	Redução de um valor maior para menor, considerada a partir da média de cada grupo, respectivamente.

4.8.2 Variável independente principal

A variável independente principal empregada nesse estudo foi à utilização ou não do gel de polihexanida (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Categorização da variável independente principal.

Variável principal	Escala	Definição	Grupos
Tratamento da MO com PHMB	Categórica nominal	Sim; Não	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo tratado com PHMB (intervenção) • Grupo não Tratado com PHMB (controle)

4.9 Tratamento e Análise dos dados

A criação do banco, a avaliação, tabulação dos dados e as análises descritiva e analítica da população do estudo foram realizadas com o auxílio dos programas estatísticos SPSS versão 17.0; Stata SE versão 10.0 e R versão 3.0.

Os procedimentos descritivos foram analisados a partir das frequências absolutas e relativas das medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão e variância), das variáveis quantitativas.

Considerando o desenho do estudo, que levou em consideração a comparação entre os grupos (PHMB e controle) em relação aos três diferentes tempos de avaliação da graduação de mucosite oral, a demanda analítica constitui-se de uma análise de variância de medidas repetidas, de dois fatores (tempo e grupo), de dados ordinais não paramétricos.

Foram empregados os testes não paramétricos de Friedman, indicado para esse tipo de análise, com amostras relacionadas e o teste de Wilcoxon-Mann-Whitey ou Teste da soma dos postos, empregado para comparar o grau de mucosite intergrupos em três diferentes tempos (1º; 8º e 15º dias). Ao final de cada teste, realizou-se a correção de Bonferroni ajustando-se o valor de p, considerado estatisticamente significativo quando $\leq 0,05$.

Os desfechos foram analisados considerando-se todos os participantes incluídos no estudo, inclusive aqueles que não seguiram até o término da pesquisa. Isto é, a análise foi por “intenção de tratar”, sendo incluídos todos os pacientes que foram randomizados para formar os dois grupos, independentemente de terem completado ou não o tratamento proposto, conforme está apresentado no fluxograma (Figura 1). A apresentação gráfica dos resultados foi realizada com o suporte do programa EXCEL, Windows versão 7 e do programa SPSS versão 17.0.

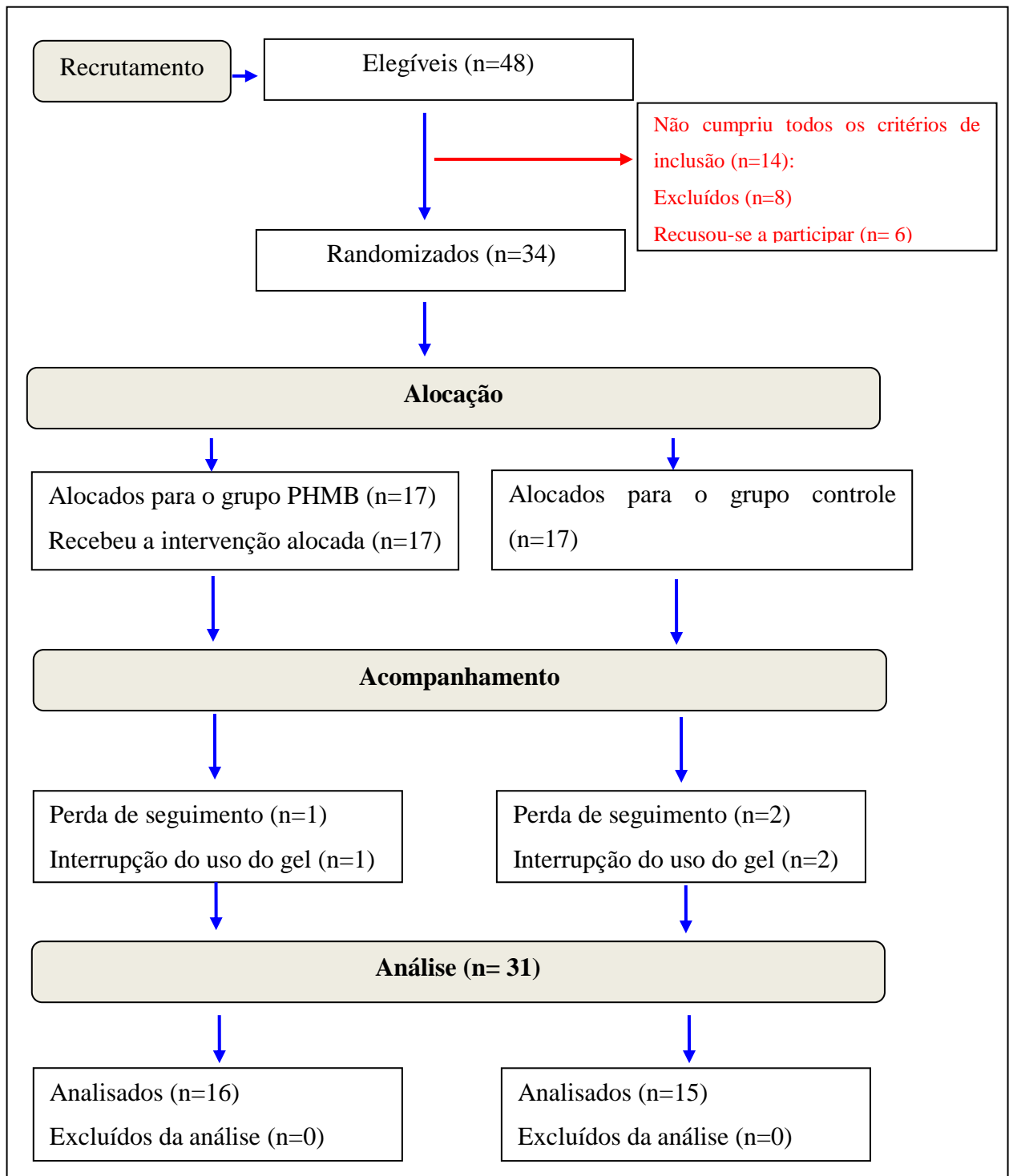


Figura 1 - Fluxograma do Ensaio Clínico Randomizado deste estudo.

5 QUESTÕES ÉTICAS

O presente projeto de pesquisa foi cadastrado na Plataforma Brasil, CAAE 42665315.7.0000.0053, submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP), da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) e aprovado pelo parecer número 1.074.479/2015, conforme rege as normas da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013, no Diário Oficial da União, que revoga a Resolução nº 196/96, de 10 de outubro de 1996 (BRASIL, 2012) (ANEXO 2). Foi inscrito na Plataforma de Registro Brasileiro de ensaios Clínicos (REBEC), sob o identificador único de número U1111-1171-9884 (UTN).

Foram acatados todos os fundamentos dos aspectos éticos e científicos pertinentes, do processo de consentimento livre e esclarecido e dos riscos e benefícios, conforme os itens III, IV e V, respectivamente, da mesma Resolução 466/12. Quanto à coleta de dados, esta somente foi realizada mediante a assinatura do TCLE. Os dados dos constituintes da amostra deste estudo serão mantidos em sigilo tanto nos relatórios de pesquisa enviados ao CEP, quanto nas publicações futuras, conforme regimento da referida Resolução (BRASIL, 2012).

6 RESULTADOS

Os resultados desta pesquisa estão apresentados na forma de um artigo científico intitulado “**Ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da polihexanida na redução da dor e da gravidade da mucosite oral em pacientes sob tratamento do câncer de cabeça e pescoço**”, foi produzido respeitando as normas da Revista *International Journal of cancer*, com classificação A1, segundo os critérios de qualificação da CAPES (Qualis 2014) para a área de Saúde Coletiva, para a qual será submetido para publicação (ANEXO 3). Entretanto, para fins de facilitar sua leitura nesta dissertação o mesmo foi redigido na língua vernácula.

Artigo

“Ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da polihexanida na redução da dor e da gravidade da mucosite oral em pacientes sob tratamento do câncer de cabeça e pescoço”

"Randomized clinical trial with polyhexanide for reduction of oral mucosal severity pain in patients with head and neck cancer treatment"

Ana Paula Eufrázio do Nascimento Andrade¹; Márcio Campos Oliveira^{1*}

¹ Department of Health, State University of Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brazil.

Corresponding author: Prof. Dr. Márcio Campos Oliveira – State University of Feira de Santana, Department of Health: Av. Transnordestina, s/n, Novo Horizonte – Feira de Santana – Bahia/Brazil CEP:44036-900 campos@uefs.br

Resumo

Introdução: As neoplasias malignas representam uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo. A Radioterapia é a modalidade de tratamento mais empregada para tumores de cabeça e pescoço, podendo causar alterações em nível bucal, como a mucosite oral (MO), considerada o efeito mais limitante, causando dor intensa e dificuldades na alimentação, que a depender da gravidade pode requerer a suspensão do tratamento oncológico. A polihexanida tem sido empregada no tratamento de feridas agudas e crônicas, com eficácia e segurança. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito terapêutico da polihexanida na redução da dor e da gravidade da mucosite oral em pacientes sob tratamento para o câncer de cabeça e pescoço. **Métodos:** Estudo clínico randomizado com 34 indivíduos, sendo 17 do grupo de intervenção e 17 do grupo controle, avaliados em três momentos do uso, no decorrer de 15 dias. **Resultados:** Houve diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os grupos, na redução da gravidade da MO e da dor, ainda nos primeiros 8 dias de uso. **Conclusão:** Neste estudo, a polihexanida mostrou-se eficaz, constituindo-se em uma terapêutica alternativa para o tratamento da MO e controle da dor.

Palavras-chave: Mucosite oral; radioterapia; câncer de cabeça e pescoço.

Abstract

Background: Malignant neoplasms represent one of the main causes of morbidity and mortality in Brazil and worldwide. Radiotherapy is the treatment modality most often used for tumors of the head and neck, may cause changes to oral level, such as oral mucositis (OM), considered the most limiting effect, causing severe pain and difficulty in feeding, which depending on the severity may require the suspension of the oncological treatment. The polihexanide has been employed in the treatment of acute and chronic wounds, effectively and safely. The objective of this study was to evaluate the therapeutic effect of polihexanide in reducing pain and severity of oral mucositis in patients undergoing treatment for head and neck cancer. **Methods:** Randomized clinical trial with 34 subjects, 17 intervention and 17 control group, valued at three times the use in the course of 15 days. **Results:** There were statistically significant differences ($p < 0.05$) between the groups, in reducing the severity of OM and pain, even in the first 8 days of use. **Conclusion:** In this study, polihexanide proved effective, constituting a therapeutic alternative for the treatment of OM and pain control.

Keywords: Oral mucositis; radiotherapy; head and neck cancer.

INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas representam uma das principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo. O câncer de cabeça e pescoço (cavidade oral, faringe, cavidade nasal e seios paranasais, laringe, tireóide e glândulas salivares menores) está entre os cinco mais frequentes, com incidência mundial estimada de 780.000 novos casos/ano¹.

De acordo com o estágio em que se é detectado, sua localização e as condições clínicas do paciente, institui-se a terapêutica melhor apropriada: cirurgia, radioterapia (RT) ou quimioterapia (QT), podendo estarem associadas. A RT se destaca dentre as modalidades no tratamento de tumores de cabeça e pescoço (CP), com efetividade no tratamento e controle dos carcinomas espinocelulares (CEC), o tipo histológico mais comum nesta região. A radioterapia e quimioterapia concomitantes (RT/QT) também têm sido largamente indicadas, principalmente para tratar estágios avançados da doença².

Todavia, estas terapias podem desencadear inúmeras alterações orais de curto e de longo prazo. A reação inflamatória e ulcerosa aguda considerada o efeito mais limitante é a mucosite oral (MO), que a depender do seu grau de desenvolvimento pode provocar sérias complicações ao estado geral do paciente, requerendo desde a suspensão parcial ou total do

tratamento oncológico, ou ainda a internação e até a morte deste, uma vez que o grau maior da afecção impede a alimentação via oral, piorando o quadro de desnutrição do paciente, caso o mesmo se recuse ao uso de sonda parenteral, dado o risco de torná-lo mais propenso a quadros de infecção local ou sistêmica, além do comprometimento do controle local do tumor³⁻⁶.

A sintomatologia da MO tem sido relatada como desconforto e dificuldade de ingestão de alimentos, cujas queixas são ardência bucal, dor intensa e sangramento espontâneo, diretamente associados ao grau de classificação da mesma, com comprometimento da qualidade de vida do paciente⁶.

As terapêuticas normalmente empregadas para a MO são paliativas e diversificadas, com abordagens profiláticas e de redução da inflamação e dor⁷. Dentre as quais, a que melhor apresentou resultados satisfatórios para prevenção e tratamento foi a laserterapia de baixa intensidade⁸, no entanto, ainda inexistem estudos randomizados que comprovem sua eficácia de forma consistente, não havendo o estabelecimento de protocolos mais específicos.

Estudos experimentais têm demonstrado que a molécula de Polihexametileno biguanida (PHMB) ou polihexanida, um polímero cuja estrutura química assemelha-se a arginina, aminoácido naturalmente encontrado no organismo humano, cujo exercício é a regeneração tecidual e efeito protetor de infecções, tem sido eficaz e segura para o tratamento de lesões ulcerosas crônicas e persistentes, onde são observadas rápidas cicatrização e eliminação do odor fétido das feridas⁹⁻¹¹.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito terapêutico do gel de polihexanida na redução da dor e da gravidade da mucosite oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço sob tratamento com RT ou RT/QT.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento e pacientes

Um ensaio clínico randomizado (ECR) paralelo e duplo-cego foi realizado na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), conveniada ao Hospital Dom Pedro de Alcântara (HDP), em Feira de Santana, Bahia, Brasil, no período de julho de 2015 a maio de 2016.

Participaram do estudo todos os indivíduos com câncer de cabeça e pescoço no período do estudo, sob tratamento com RT em campos cervicofaciais, associada (RT/QT) ou

não a QT, que apresentaram algum grau de MO em decorrência do tratamento oncológico, com idade igual ou superior a 18 anos, que tendo lido e compreendido, tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram excluídos aqueles que se recusaram a participar do estudo, já tratavam a MO, apresentaram trismo acentuado, estavam hospitalizados por complicações graves de saúde ou apresentavam grau avançado da doença, impossibilitando as avaliações bucais, e os que foram a óbito. Também os que se recusaram a realizar as avaliações bucais subsequentes, mesmo depois de admitidos.

Operacionalização do estudo

Após triagem inicial e coletas de registros de prontuário, na primeira consulta, denominada dia 1º do estudo (D1), os participantes foram submetidos a uma avaliação clínica para fins de melhor diagnóstico da MO.

As informações sobre o perfil sociodemográfico, a doença e a terapêutica instituída, bem como da MO (gradação e o tempo de duração) e da dor foram registradas numa ficha clínica de acompanhamento. O diagnóstico da MO seguiu os critérios de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS).¹² Em relação à dor, esta foi avaliada de forma subjetiva, mediante a escala visual analógica (EVA), cujos escores variam de 0 a 10, sendo 0 ausência de dor e 10 dor insuportável.¹³

A examinadora foi previamente treinada e calibrada. O *Kappa Ponderado* (KW=1) evidenciou reprodutibilidade máxima no grau de concordância nos diagnósticos de MO em 08 indivíduos examinados, entre o avaliador padrão e o avaliador teste.

Randomização e mascaramento

A técnica de randomização foi do tipo sistemática, cuja alocação permaneceu oculta à examinadora até que novos participantes fossem sendo admitidos ao estudo, quando o segundo pesquisador (sem contato com o paciente) revelava qual dos géis (A ou B) que o participante iria utilizar. Nesta etapa utilizou-se o programa online (<https://www.random.org/>), gerando números aleatórios, numa sequência de 06 números, com indicação do respectivo grupo: Grupo de intervenção (contendo xilitol e PHMB) e Grupo

controle (Xilitol sem PHMB), fato conhecido apenas pelo fabricante das amostras até a conclusão da análise dos dados.

Os géis foram codificados como gel A e gel B, acondicionados em embalagens idênticas de cor branco leitosa, em frascos de 60 ml, e apresentaram sabor e aparência semelhantes. Desta forma, nem a examinadora nem os pacientes sabiam identificá-los.

Composição e uso das amostras

As amostras foram elaboradas na forma de gel de baixa viscosidade, objetivando-se aumentar o tempo de fixação dos ativos da fórmula na mucosa:

- Amostra de intervenção (PHMB): constituída com sabor framboesa, contendo a molécula de PHMB a 0,1% e componentes adicionais como Xilitol, Sorbitol, Sucralose, Glicerina, Água, Bisabolol, Polysorbato 20, Hidroxi etil e celulose, sem etanol.
- Amostra controle: constituída de forma igual, mas sem a adição do PHMB.

A primeira aplicação do gel com o auxílio de gaze sobre a(s) lesão(ões) de MO no D1 foi executada pela examinadora, que também orientou e supervisionou a higiene bucal e os bochechos de 10 ml por 30 segundos, sem deglutição, cujos procedimentos deveriam ser repetidos de 8/8 horas, após a adequada higienização da boca no decorrer de 15 dias, devendo ser submetidos a novas avaliações nos intervalos de 08 dias, sempre pela mesma examinadora.

Análises estatísticas

A análise foi por “intenção de tratar”, sendo incluídos todos os participantes que foram randomizados para a formação dos grupos. As variáveis do estudo foram analisadas descritivamente por meio das frequências absolutas e relativas, bem como das médias e medianas e desvio padrão, quando quantitativas. Para a análise de variância de medidas repetidas, de dois fatores (tempo e grupo), de dados ordinais, empregou-se o teste não paramétrico de Friedman, cujo objetivo é a análise global de variação dos grupos ao longo dos 15 dias. O teste de Wilcoxon-Mann-Whitney foi aplicado para analisar as diferenças das médias entre os grupos, em cada tempo de uso. Ao final de cada teste, realizou-se a correção de Bonferroni, ajustando-se o valor de p , considerado estatisticamente significativo quando

$\leq 0,05$. Realizou-se o teste de McNemar para a análise das variáveis dicotômicas entre os grupos. Os programas estatísticos utilizados foram o SPSS versão 17.0; Stata SE versão 10.0 e o R versão 3.0.

Questões Éticas

Este estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP), da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS) sob o parecer número 1.074.479/2015, conforme regem as normas da Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde.⁸ Adicionalmente, foi registrado na Plataforma de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC), sob o identificador único de número U1111-1171-9884 (UTN).

RESULTADOS

Uma amostra de 34 indivíduos com MO compôs o presente estudo. Para cada grupo, o total de participantes que foram alocados (17), recebendo o tipo de tratamento indicado por sorteio, foi analisado juntamente com as perdas de seguimento.

A amostra deste ECR apresentou-se semelhante na distribuição entre os grupos, com média \pm desvio padrão de idade de $62,47 \pm 11,08$; 58,8% homens, 82,4% cor parda, 52,9% casados e 82,4% com baixo ou nenhum grau de escolaridade para o grupo PHMB; e média \pm desvio padrão de idade de $56,88 \pm 14,5$; 58,8% homens, 85,3% cor parda, 47,1% casados e 82,4% com baixo ou nenhum grau de escolaridade para o grupo controle. Os valores específicos destas características estão apresentados na tabela 1.

Em relação à doença e o tratamento oncológicos, observou-se que para ambos os grupos estiveram mais frequentes as neoplasias de orofaringe, cavidade bucal e laringe, respectivamente; o estágio IV e o tipo histológico carcinoma de células escamosas (CEC). A modalidade terapêutica mais empregada foi RT/QT concomitantes, com dose total de radiação variando de 40 Gy a 70 Gy, distribuída em 20 a 39 frações. O protocolo quimioterápico que mais predominou constituiu-se de cisplatina $100\text{mg}/\text{m}^2$, aplicadas em 03 ciclos, com intervalo de 21 dias.

A mediana do grau de MO no D1 foi de 2,5 para o grupo PHMB e de 3 para o grupo controle, com valores mínimo e máximo variando de G2 e G4, para ambos os grupos. A média teve variação de 2,69 no PHMB a 3,07 no grupo controle (Figura 1). Nenhum

indivíduo apresentou GI no momento da alocação entre os grupos. Em relação à nota da dor, esta teve média 5,25 e desvio-padrão 3,21 no grupo PHMB e 8,33 e 2,02 no grupo controle (Figura 2).

No D8 a mediana entre os grupos foi 1 para o PHMB, mantendo-se 3 para o grupo controle, cuja média variou de 1,25 a 2,53, entre os respectivos grupos (Figura 1). Do total de indivíduos que apresentaram cura da afecção, 85,7% (06) foram do grupo PHMB. Em relação ao pior grau de mucosite, este foi observado apenas no grupo controle, do qual 03 (20%) indivíduos permaneceram com G4 (Figura 1). A dor foi referida em média de 2,19 no grupo teste e 4,93 no grupo controle e a mediana 1 e 5, respectivamente (Figura 2).

No D15, a ausência de MO se manteve em 37,5% (06) do grupo PHMB, enquanto que no grupo controle 100% (15) apresentavam MO de G2 a G4 (Figura 2). As médias e medianas dos grupos no terceiro momento de avaliação podem ser observadas na figura 01. No que se refere à dor, as médias dos respectivos grupos PHMB e controle variaram de 2,19 a 7,47, com mediana 0 e 8 respectivamente (Figura 2).

A variação global dos graus de MO intragrupo no decorrer dos 15 dias (D1, D8 e D15), por meio do teste Friedman, evidenciou melhora das médias de graduação da MO ($p=0,000$). Observando os grupos individualmente em função do tempo, nota-se que as médias dos ranques foram decrescentes em função do tempo, em ambos os grupos, havendo, porém, estabilidade entre o D8 e D15 para o grupo controle. As variações das médias dos ranques, do grau de MO nos grupos em relação ao tempo, estão expostas na Tabela 2.

O teste de Wilcoxon-Mann-Whitney evidenciou que a média dos ranques do grau de classificação da doença entre os grupos nos tempos de 08 e de 15 dias foram menores no grupo PHMB em relação ao controle ($p=0,01$; $p=0,00$, respectivamente). Em relação aos ranques das médias de variação da dor, é possível observar considerável diferença entre os grupos, sobretudo no D15, conforme estão apresentados na tabela 3.

DISCUSSÃO

Observa-se neste ensaio clínico randomizado maior prevalência de homens, com média de idade de 59,7 anos, de cor da pele parda, casados e com ensino fundamental ou não alfabetizados. Mais de 60% dos diagnósticos de neoplasias foram em orofaringe e cavidade oral, sendo a RT/QT a modalidade terapêutica mais empregada. Estudos¹⁴⁻¹⁶ no Brasil evidenciam como perfil típico dos tumores de cabeça e pescoço maior prevalência por

homens, casados, acima dos 40 anos de idade e baixo nível de escolaridade, como encontrado neste. Todavia, pesquisas^{15,17} divergem no que se refere à cor da pele autorreferida, situação discutível como característica regional. Neste caso, haveria predominância da cor parda e preta, em virtude da alta miscigenação inerente ao local do estudo, tal como observado por Santos e colaboradores (2012)¹⁵.

Sabendo-se da sintomatologia dolorosa e limitações provocadas pela gravidade da mucosite oral⁵⁻⁷, este estudo pretendeu avaliar a ação do gel de polihexanida sobre estes fatores. Tanto para a redução da gravidade da MO, quanto para a redução da dor, o gel de polihexanida se mostrou eficaz, com efeito estatisticamente significativo em 8 dias de uso, em comparação ao grupo controle, obtendo-se G0 em 37,5% do grupo PHMB. De modo que nesse intervalo não foram observados indivíduos com GIV, contra 40% no grupo controle. Além disso, indivíduos do grupo controle alegaram dor variando de 4 a 8, enquanto que no grupo PHMB as notas variaram de 0 a 6. Comparando os respectivos grupos em cada tempo de avaliação, o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney evidenciou significância estatística ($p < 0,05$).

Passados 15 dias do uso dos respectivos géis, os grupos foram novamente avaliados, observando-se crescente melhoria da gravidade da MO e da redução da dor entre os indivíduos que utilizaram a polihexanida. Notadamente, no D15, a totalidade de indivíduos já não tinha mais GIII ou GIV, e 75% reduziram a GI ou G0.

Embora o teste Friedman tenha evidenciado uma variação positiva da gravidade de mucosite oral, também no grupo controle em função do tempo, quando observados nos intervalos D1, D8 e D15, pelo teste de Wilcoxon, a interpretação de que houve diferença entre os grupos em função do tempo foi enfatizada, evidenciando a eficácia do PHMB. Além disso, apesar de não ter sido objetivo deste estudo, e não tenham sido empregadas escalas numéricas específicas, clinicamente, houve evidente redução dos tamanhos de MO dentre os que usaram PHMB, necessitando, porém, de investigações posteriores para melhor avaliação dessas variáveis.

Esses achados apresentam além das evidências de significâncias estatísticas, grande representatividade clínica, uma vez que mesmo diagnosticados em GI, nesta situação apenas alterações de coloração da mucosa são observadas, sem nenhum relato de dor ou dificuldades para se alimentar pelo indivíduo. Isso significa que 100% dos indivíduos que trataram a MO com PHMB já não corriam mais o risco de suspender seu tratamento oncológico em decorrência da gravidade desta afecção, como tem sido relatado por outros estudos^{6,12,18}.

Representa, portanto, melhora na qualidade de vida e redução de custos com a saúde⁵, sendo o SUS o principal convênio de saúde de muitos dos doentes, como foi observado neste estudo.

A polihexanida apresentou excelentes respostas para a redução da gravidade de MO, com consequente redução da dor, atingindo valores nulos, possivelmente devido às suas propriedades químicas e o seu amplo mecanismo de ação antiinflamatória, analgésica e antibacteriana¹⁹.

Fjeld e Lingaas (2016)²⁰ realizaram uma recente revisão de estudos que abordassem sobre a segurança e eficácia da polihexanida como antisséptico, avaliando-se o efeito antimicrobiano *in vitro* e seus efeitos de segurança aplicados clinicamente na pele, feridas e na mucosa, não encontrando trabalhos que tenham investigado a ação dessa substância no tratamento da MO. Fato constatado desde a gênese desta investigação.

Não existem estudos prévios sobre o uso da polihexanida para o tratamento da mucosite oral. No entanto, pesquisas *in vitro* e *in vivo* sobre sua segurança e eficácia sob bactérias gram-negativas e gram-positivas e controle de infecções de feridas agudas e crônicas, já foram realizadas por outros autores^{9-11,21}, cujos resultados encontrados evidenciaram propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antibacterianas. Ainda que com grupo e objetivos distintos, os achados deste também foram positivos, enfatizando a segurança e a eficácia do PHMB no tratamento da mucosite oral. Nenhum participante relatou qualquer reação ao uso da substância, vantagem já discutida na literatura^{9-11,19-20}.

As limitações deste estudo estão imbricadas no pequeno tamanho amostral e na dependência dos participantes cumprirem as recomendações de uso.

CONCLUSÕES

Os achados deste estudo randomizado e controlado evidenciaram efeitos positivos da PHMB na regressão da gravidade da mucosite oral e da sintomatologia dolorosa, comparado ao grupo controle. Diante disso, a polihexanida se constituiu alternativa eficaz para o tratamento da afecção. Mais estudos devem ser realizados, em populações distintas, considerando as especificidades de cada região, maior tamanho amostral, com investigação de fatores que possam influenciar o efeito curativo da substância, bem como a comparando com outras terapêuticas convencionalmente empregadas no tratamento da MO.

Este estudo pioneiro, no tocante ao uso do gel de polihexanida a 0,1%, evidenciou a eficácia desta substância no tratamento das lesões de mucosite oral, ainda nos primeiros 08

dias de uso, em indivíduos submetidos ao tratamento do câncer de cabeça e pescoço com radioterapia isolada ou associada à quimioterapia participantes deste ECR.

Fontes de Financiamento

Este trabalho foi financiado pela Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasília, Brasil e Walkmed Produtos Dermatológicos, Santos, São Paulo, Brasil.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade Estadual de Feira de Santana; à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Walkmed Produtos Médicos pelo apoio científico e auxílio financeiro. À Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) Feira de Santana, Bahia, Brasil, pela disponibilidade do estudo; aos professores Dr. Nelson Oliveira e Dr. Carlos Lima pela rica contribuição na análise estatística.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Trechos-chave

- A mucosite oral decorrente da radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço é considerada a reação aguda mais limitante.
- Este Ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia do gel de polihexanida a 0,1% no tratamento da mucosite oral em pacientes sob tratamento com radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço.
- Observou-se que a polihexanida mostrou-se eficaz para o tratamento da mucosite oral mesmo nos primeiros 08 dias de uso.

REFERÊNCIAS

1. Colombo J, Rahal P. Alterações genética em câncer de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2009; 55(2):165-174.
2. Critchlow SB, Morgan C, Leung T. The oral health status of pré-treatment head and neck câncer patients. *British dental Journal*, 2014. Doi. 10.1038/sj.bdj.2013.1246.
3. Bueno AC, Magalhães CS, Moreira AN. Associações entre fatores de risco e complicações bucais em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com radioterapia associada ou não a quimioterapia. *Pesq Bras Odontoped clin integr*, João Pessoa, abr./jun. 2012, 12(2):187-193. Doi 10.4034/pboci.2012.122.06.
4. Nicolatou-Galatis O, Sarri T, Bowen J, Palma MD, Kouloulías VE, Niscola P, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in câncer patients. *Support Care Cancer*, 2013; 21:357-364. DOI 10.0007/s00520-012-1613-6.
5. Lalla RV, Choquette LE, Curley KF, Dowsett RJ, Feinn RS, Hegde UP, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of celecoxib for oral mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck. *Oral Oncol*. 2014 november, 50(11):1098-1103. Doi. 10.1016/j.oraloncology.2014.08.001.
6. Cancelli EMN, Pereira MLM, Rapoport A. Avaliação da mucosite e xerostomia como complicações do tratamento de radioterapia no câncer de boca e orofaringe. *Rev Bras Cir cabeça e pescoço*, abr/mai/jun. 2009; 38(2):80-83.
7. Bonan PRF, Lopes MA, Alves FA, Almeida OP. Aspectos clínicos, biológicos, histopatológicos e tratamentos propostos para a mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2005; 5(13):235-242.
8. Figueiredo ALP, Linsa L, Cattonya AC, Falcão AFP. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. *Rev assoc med bras*. 2013;59(5):467-474.
9. Valenzuela AR; Perucho NS. Efectividad de un gel de polihexanida al 0,1%. / [The effectiveness of a 0.1% polyhexanide gel]. *Rev Enferm*; 2008 Apr. 31(4): 7-12.
10. Koburger T1, Hübner NO, Braun M, Siebert J, Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Aug;65(8):1712-9. doi: 10.1093/jac/dkq212. Epub 2010 Jun 15.
11. Dissemond J, Assadian O, Gerber V, Kingsley A, Kramer A, Leaper DJ, et al. Classification of wounds at risk and their antimicrobial treatment with polihexanide: a practice-oriented expert recommendation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(5):245-55. doi: 10.1159/000327210. Epub 2011 Apr 20.

12. Schirmer EM, Ferrari A, Trindade LCT. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. *Rev Dor*. São Paulo, 2012 abr-jun;13(2):141-6.
13. Martinez JE, Grassi DC, Marques LG. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(4): 299-308.
14. Felippu AWD, Freire EC, de Arruda Silva R, Guimarães AV, Dedivitis RA. Impact of delay in the diagnosis and treatment of head and neck cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82:140-3.
15. Santos RA, Portugal FB, Félix JD, Santos PMO, Siqueira MM. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer no trato aerodigestivo superior: Relevância dos fatores de risco álcool e tabaco. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2012; 58(1):21-29.
16. Ribeiro ILA, Medeiros JJ, Rodrigues LV, Valença AMG, Lima Neto EA. Fatores associados ao câncer de lábio e cavidade oral. *Rev Bras Epidemiol* jul./set. 2015: 18(3): 618-629.
17. Fernandes GM, Bergmann A, Oliveira JF. Análise epidemiológica de população com câncer de cabeça e pescoço: influência sobre as complicações pós operatórias. *Rev Bras. Cir. Cabeça Pescoço*. Ago/set 2013, 42(3): 140-149.
18. Barkokebas A, Silva IHM, Andrade SC, Carvalho AAT, Gueiros LAM, Paiva SM, Leão JC. Impacto f oral mucositis on oral-health-related quality of life of young patients diagnosed with cancer. *J Oral Pathol Med*, 2014 october: 1-6. Doi. 10.1111/jop.12282.
19. Eberlein T, Assadian O. Clinical use of polihexanide on acute and chronic wounds for antisepsis and decontamination. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23 Suppl:45-51. doi: 10.1159/000318267. Epub 2010 Sep 8.
20. Fjeld H, Lingaas E. Polyhexanide – safety and efficacy as an antiseptic. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr. 8, 2016; 136:707-11.
21. Butcher M. PHMB: an effective antimicrobial in wound bioburden management. *British Journal of Nursing*, 2012 (tissue viability supplement) 21(12): S16-S21.

Tabela 1- Perfil sociodemográfico da amostra de estudo nos respectivos grupos. N=34

Características	Grupos				p*
	PHMB		Controle		
	N	%	n	%	
Idade					
19 – 52	04	23,5	04	23,5	1,000
53 – 85	13	76,5	13	76,5	
Sexo					
Masculino	10	58,8	10	58,8	1,000
Feminino	07	41,2	07	41,2	
Cor da pele					
Pretos e pardos	14	82,4	15	85,3	0,628
Branco	03	17,6	02	14,7	
Estado civil					
Casados	09	52,9	08	47,1	0,732
Não casados	08	47,1	09	52,9	
Escolaridade					
Nenhuma e baixo grau	14	82,4	14	82,4	1,000
Médio e alto grau	03	17,6	03	17,6	

p*= Valor da significância estatística $\leq 0,05$; Teste Mc-Nemar.

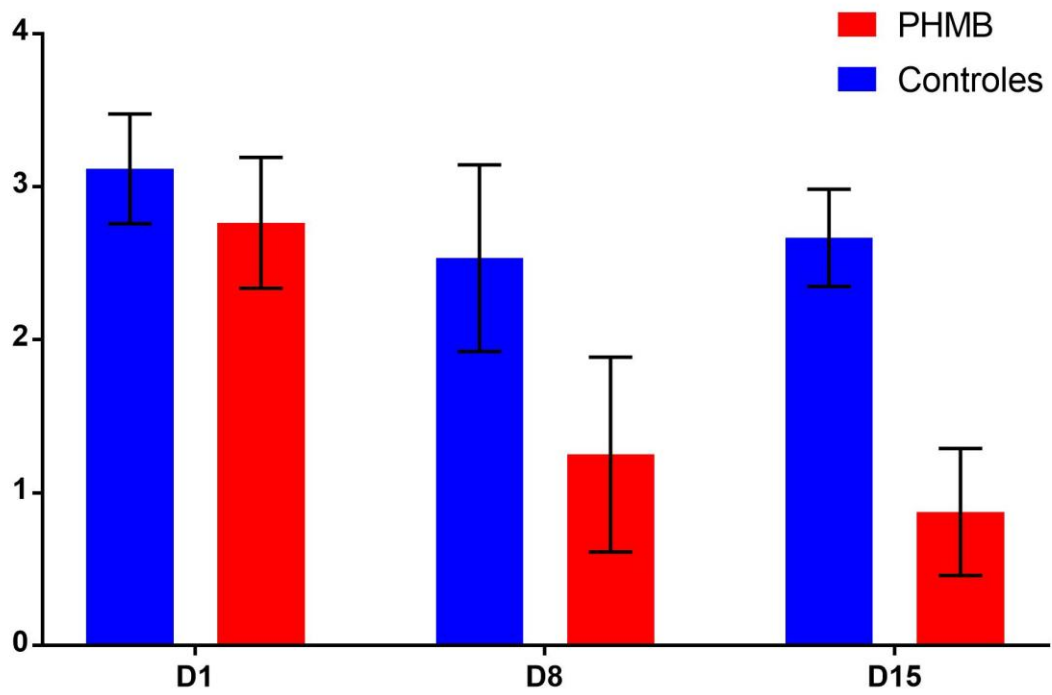


Figura 1 - Variação das médias e medianas do grau de mucosite oral nos grupos PHMB e controle nos respectivos intervalos de tempo de avaliação: 1º dia (D1); 8º dia (D8) e 15º dia (D15).

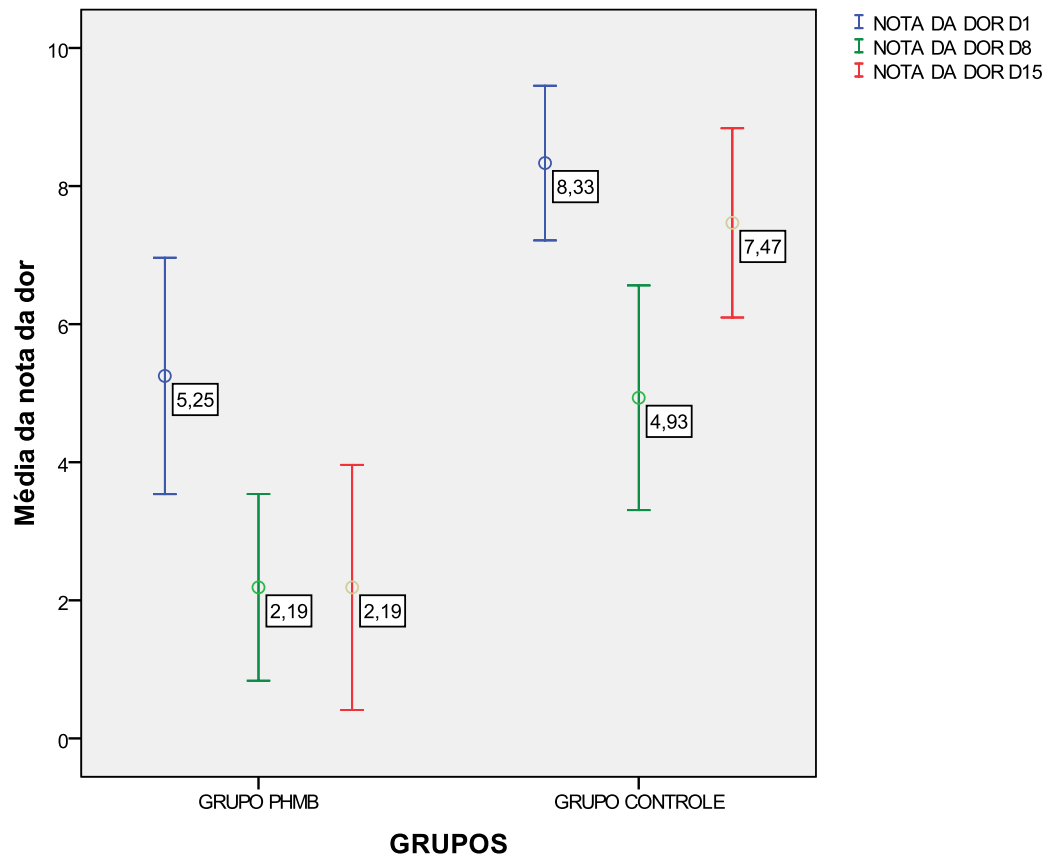


Figura 2 - Distribuição da variação da média da nota da dor no D1(1º dia), D8 (8º dia) e D15 (15º dia), segundo os grupos PHMB e controle.

Tabela 2 - Análise global da variância da média do grau de mucosite oral nos grupos PHMB e controle, segundo o tempo de acompanhamento.

Grupos	Avaliação	N	Média dos ranques	P*
PHMB e controle	1º dia do estudo (D1)	31	3,60	0,000
	8º dia do estudo (D8)		2,40	
	15º dia do estudo (D15)		2,16	
PHMB	1º dia do estudo (D1)	16	3,91	0,000
	8º dia do estudo (D8)		2,25	
	15º dia do estudo (D15)		1,78	
Controle	1º dia do estudo (D1)	15	3,27	0,004
	8º dia do estudo (D8)		2,57	
	15º dia do estudo (D15)		2,57	

*p**= valor de significância estatística após correção de Bonferroni $\leq 0,05$ (Teste Friedman).

Tabela 3. Média e desvio padrão das diferenças de regressão da gravidade e da dor da mucosite oral, segundo os grupos de tratamento, nos respectivos intervalos de avaliação.

Variáveis	N	Média ranques dos grupos	Grupo PHMB m(dp)*	Grupo controle m(dp)*	P*
Média do Grau de Mucosite Oral					
Avaliação no 1º dia (D1)	34	2,94	2,69(0,831)	3,07(0,697)	0,34
Avaliação no 8º dia (D8)	31	1,87	1,25(1,238)	2,53(1,187)	0,01
Avaliação no 15º dia (D15)	31	1,74	0,88(0,806)	2,67(0,617)	0,00
Média da nota da dor					
Avaliação no 1º dia (D1)	34	6,56	5,25(3,279)	8,33(2,342)	0,03
Avaliação no 8º dia (D8)	31	3,52	2,19(2,536)	4,93(2,939)	0,01
Avaliação no 15º dia (D15)	31	4,74	2,19(3,331)	7,47(2,475)	0,00

m= média; (dp)= Desvio-padrão; P = valor de significância estatística após a correção de Bonferroni $\leq 0,05$ (teste de Wilcoxon-Mann-Whitney).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O perfil clínico-epidemiológico da amostra deste estudo foi constituído em sua maioria por homens casados, com idade superior a 40 anos, de cor de pele parda, com baixa ou nenhuma escolaridade, procedentes do serviço público de saúde, com diagnóstico predominante de tumores na faringe, em estágio avançado, cujo tratamento instituiu-se de associações de terapêuticas. Em relação aos hábitos de vida, mais da metade permaneceu etilista e tabagista mesmo após o diagnóstico confirmado de câncer; assumiu dificuldade de convívio social e apresentou higiene bucal insatisfatória. A ocorrência de mucosite oral se deu a partir do final da segunda semana de radioterapia, com os piores graus (III e IV) a partir da 3ª semana.

O conhecimento do perfil clínico-epidemiológico de pacientes em tratamento oncológico com mucosite oral faz-se importante para a investigação de terapêuticas potencialmente eficazes, com vistas à prevenção de complicações da afecção e piora do estado de saúde do paciente, e consequente risco de suspensão da oncoterapia.

Embora tenha havido limitações neste estudo, pioneiro no tocante ao uso do gel de polihexanida a 0,1%, houve evidências da eficácia desta substância no tratamento das lesões de mucosite oral, ainda nos primeiros 08 dias de uso, em indivíduos submetidos ao tratamento do câncer de cabeça e pescoço com radioterapia isolada ou associada à quimioterapia.

Os achados deste estudo randomizado e controlado evidenciaram efeitos positivos da PHMB na regressão da gravidade da mucosite oral e da sintomatologia dolorosa, comparado ao grupo controle. Destarte, a polihexanida se constituiu alternativa eficaz para o tratamento da afecção. Mais estudos devem ser realizados, em populações distintas, considerando as especificidades de cada região, maior tamanho amostral, com investigação de fatores que possam influenciar o efeito curativo da substância, bem como a comparando com outras terapêuticas convencionalmente empregadas no tratamento da mucosite oral.

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, I. L. S.; CAMARGO, T. C. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 2, p.195-209, 2007.
- ALTERIO, D. et al. Cancer Treatment-induced Mucositis. **Anticancer Research.**, v. 27, p. 1105-1126, 2007. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17465250>>. Acesso em 22 Set. 2014.
- ALVARENGA, L. M. Avaliação epidemiológica de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em um hospital universitário do noroeste do estado de São Paulo. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.74, n.1, p. 68-73, 2008.
- ARAÚJO, D. B.; MULATO, M. Parte B Técnicas de terapia e tratamento. In:_____ **Física Aplicada à Medicina e à Biologia**. Teia do saber. Metodologia de Ensino de Disciplinas da Área de Ciências da Natureza, Matemática e suas 16 Tecnologias do Ensino Médio: Física, Química e Biologia, 2005. Disponível em:< <http://sites.ffclrp.usp.br/laife/teia/Arquivos/Apostilas/13%20-%2005-11-05/Turma%20III/Materiais%20Pedag%F3gicos%20para%20o%20Ensino%20de%20Matem%20E1tica.pdf>>. Acesso em 28 set. 2014.
- BARRETOS, A. M. C.; TOSCANO, B. A. F.; FORTES, R. C. Efeitos do gengibre (*Zingiber officinale*) em pacientes oncológicos tratados com quimioterapia. **Comun. ciênc. saúde**, v. 22, n. 3, p. 257-270, 2012.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Disponível em:< <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>> Acesso em 23 set. 2014.
- BRENER, S. et al. Carcinoma de células escamosas bucal: uma revisão de literatura entre o perfil do paciente, estadiamento clínico e tratamento proposto. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 1, p. 63-69, 2007.
- BRITO, C. A. et al. Efeito da clorexidina e do laser de baixa potência na prevenção e no tratamento da mucosite oral. **Rev. odontol. UNESP (Online)**, v.41, n.4, jul/ago. 2012.
- BUTCHER, M. PHMB: an effective antimicrobial in wound bioburden management. **British Journal of Nursing**, (tissue viability Supplement), v. 21, n.12, 2012.
- CAMPANA, I. G.; GOIATO, M. C. Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v.34, n.1, p. 20-26, Jan/Jun. 2013.
- CANCELLI, E. M. N; RAPOPORT, A. Para-efeitos das irradiações nas neoplasias de boca e orofaringe. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 37, n. 4, p. 198-201, 2008.
- CÂNCER no Brasil: presente e futuro. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, Editorial, São Paulo, v. 50, n. 1, 2004 . Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302004000100001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 22 out. 2014.

CARVALHO, S. H. G.; SOARES, M.S.M.; FIGUEIREDO, R.L.Q. Levantamento Epidemiológico dos Casos de Câncer de Boca em um Hospital de Referência em Campina Grande, Paraíba, Brasil. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, João Pessoa, v.12, n.1, p.47-51, jan./mar., 2012.

COLOMBO, J. ; RAHAL, P. Alterações genética em câncer de cabeça e pescoço. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.55, n.2, p. 165-174, 2009.

CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA. **Resolução CFO-82/2008**. Reconhece e regulamenta o uso pelo cirurgião-dentista de práticas integrativas e complementares à saúde bucal [online]. Disponível em:< http://www.cro-rj.org.br/integrativas/resolucao_82_2008.pdf>. Acesso em 22 out. 2014.

CORACIN, F. L. et al. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. **Clinics** [online], v.68, n.6, p. 792-796, 2013. ISSN 1807-5932. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/clin/v68n6/1807-5932-clin-68-06-792.pdf>>. Acesso em: 26 set. 2014.

DEDIVITIS, R. A. et al. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** [online]., v.70, n.1, p. 35-40, 2004. ISSN 0034-7299. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rboto/v70n1/a06v70n1.pdf>>. Acesso em: 22 out. 2014.

DISSEMOND, J. et al. Classification of Wounds at Risk and Their Antimicrobial Treatment with Polihexanide: A Practice-Oriented Expert Recommendation. **Skin Pharmacol Physiol.**, v. 24, n. 5, p. 245-55, abr. 2011. DOI: 10.1159/000327210. PMID: 21508658 [PubMed - indexed for MEDLINE].

EBERLEIN, T. ; ASSADIAN, O. Clinical use of Polihexanide on acute and chronic wounds for antisepsis and decontamination. **Skin Pharmacol Physiol**, v.23, n.1, p. 45–51, 2010. DOI: 10.1159/000318267.

ELTING, L. S. et al. Risk, outcomes, and costs of radiati oninduced oral mucositi s among pati ents with head-and-neck malignancies. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v.68, n. 4, p. 1110-20, 2007.

FERNANDES, G. M.; BERGMANN, A.; OLIVEIRA, J.F. Análise epidemiológica de população com câncer de cabeça e pescoço: influência sobre as complicações pós-operatórias. **Rev Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 42, n.3, p.140-149, Ago/set. 2013.

FERREIRA, P. et al. Tratamento da mucosite Oral em pacientes submetidos a transplantes de medula óssea: revisão sistemática. **Acta Paul Enferm**, v.24, n.4, p. 563-70, 2011. Disponível em:<[.http://www.scielo.br/pdf/ape/v24n4/a18v24n4](http://www.scielo.br/pdf/ape/v24n4/a18v24n4)>. Acesso em 18 set. 2014.

FIGUEIREDO, A. L. P. et al. Laser terapia no controle da mucosite oral: um estudo de metanálise. **Rev. Assoc. Med. Bras.** [online]., v.59, n.5, p. 467-474, 2013. ISSN 0104-4230.

Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v59n5/v59n5a12.pdf>> Acesso em 26 set. 2014.

FREITAS, D. A. et al. Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. **Rev. CEFAC** [online]., v.13, n.6, p. 1103-1108, 2011. ISSN 1982-0216. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/rcefac/v13n6/161-10.pdf>>. Acesso em 22 set. 2014.

GALBIATTI, A. L. S. et al. Câncer de cabeça e pescoço: causas, prevenção e tratamento. **Braz. j. otorhinolaryngol.** [online]., v.79, n.2, p. 239-247, 2013. ISSN 1808-8694. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v79n2/v79n2a18.pdf>>. Acesso em 18 set. 2014.

GUERRA, M. R; GALLO, C. V. M; MENDONÇA, G. A. S. Risco de câncer no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.51, n. 3, p. 227-234, 2005. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/rboto/v74n1/a11v74n1.pdf>>. Acesso em 16 set. 2014.

HANSZMAN, G. C. **O uso de polihexametileno biguanida em lesões cutâneas no atendimento pré-hospitalar: um ensaio clínico de enfermagem sobre prevenção de infecções.** Qualificação de dissertação apresentada à banca examinadora da Escola de Enfermagem Alfredo Pinto, da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em:<<http://www2.unirio.br/unirio/ccbs/ppgenf/arquivos/dissertacoes-arquivo/dissertacoes-2012/gilson-clementino-hanszman>>. Acesso em 18 out. 2014.

HARRIS, D. J. et al. Putting Evidence Into Practice®: Evidence-Based Interventions for the Management of Oral Mucositis. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v.12, n.1, 2008. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258584>>. Acesso em 26 set. 2014.

HESPAHOL, F. L. et al. Manifestações bucais em pacientes submetidos à quimioterapia. **Ciênc. saúde coletiva** [online].,v.15, n.1, p. 1085-1094, 2010. ISSN 1413-8123. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/csc/v15s1/016.pdf>>. Acesso em 16 set. 2014.

HOLMES, T. S. V. et al. Fatores relacionados ao surgimento e gradação da mucosite oral radioinduzida. **Rev Cubana Estomatol** [online]., v.51, n.1, p. 71-79, 2014. ISSN 0034-7507.

HÜBNER, N. O. ; KRAMER, A. Review on the Efficacy, Safety and Clinical Applications of Polihexanide, a Modern Wound Antiseptic. **Skin Pharmacol Physiol**, v. 23, n.1, p. 17–27, 2010. DOI: 10.1159/000318264.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Coordenação e Prevenção e Vigilância Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124p. : il. col., mapas. Disponível em:< <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>>. Acesso em 26 set. 2014.

JACOBO, M.; OCHOA-VIGO, K. Influencia de una intervención educativa en el conocimiento sobre la prevención de mucositis oral en pacientes sometidos a quimioterapia. **Rev Med Hered.**, v. 24, p. 281-286, 2013. Disponível em:< <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>>. Acesso em 16 out. 2014.

JHAM, B. C.; FREIRE, A. R. S. Complicações bucais da radioterapia em cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** [online], v.72, n.5, p. 704-708, 2006. ISSN 0034-7299. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rboto/v72n5/a19v72n5.pdf>>. Acesso em 02 out. 2014.

JAYACHANDRAN, S. ; BALAJI, N. Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. **Indian J Palliat Care.**, v.18, n. 3, p. 190-5, set. 2012. DOI: 10.4103/0973-1075.105689. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573473>.

KAEHN, K. Polihexanide: A Safe and Highly Effective Biocide. **Skin Pharmacol Physiol**, v. 23, n.1, p. 7–16, 2010. DOI: 10.1159/000318237.

KHOURI, V. Y. et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Braz. Dent. J.** [online], v.20, n.3, p. 215-220, 2009. ISSN 0103-6440.

KOBURGER, T. et al. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP–iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. **J Antimicrob Chemother.**, v. 65, p. 1712–1719, 2010. DOI:10.1093/jac/dkq212.

KRAMER, A. et al. Polihexanide – Perspectives on Clinical Wound Antisepsis. **Skin Pharmacol Physiol**, v. 23, n. 1, p. 1–3, 2010. DOI: 10.1159/000318899.

LALLA, R. V. et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer**, v. 120, n.10, p:1453-1461, May. 2014. Doi: 10.1002/cncr.28592.

LINO, M. D. M. da C. et al. Laser phototherapy as a treatment for radiotherapy-induced oral mucositis. **Braz. Dent. J.** [online]. v. 22, n.2, p. 162-165, 2011. ISSN 0103-6440. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/bdj/v22n2/v22n02a13.pdf>>. Acesso em 18 out. 2014.

LOPES, C. O; MAS, J. R. I; ZANGARO, R. A. Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência. **Radiol Bras** [online], v.39, n.2, p. 131-136, 2006. ISSN 0100-3984. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rb/v39n2/29196.pdf>>. Acesso em 26 set. 2014.

MAGNABOSCO NETO, A. E.; WESTPHALEN, F. H. Efetividade profilática e terapêutica do laser de baixa intensidade na mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento do câncer. **RFO UPF** [online]., v.18, n. 2, p. 246-253, 2013. ISSN 1413-4012. Disponível em:<<http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rfo/v18n2/a21v18n2.pdf>>. Acesso em 08 out. 2014.

MARTINEZ, J. E.; GRASSI, D. C.; MARQUES, L. G. Análise da aplicabilidade de três instrumentos de avaliação de dor em distintas unidades de atendimento: ambulatório, enfermaria e urgência. **Rev Bras Reumatol**, v.51, n.4, p. 299-308, 2011.

MCGUIRE, D. B. et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. **Support Care Cancer**, v.21, n.11, p. 3165-3177, nov. 2013. Doi 10.1007/s00520-013-1942-0.

MOTA, D. M. et al. Uso abusivo de benzidamina no Brasil: uma abordagem em farmacovigilância. **Ciênc. saúde coletiva** [online], v.15, n.3, p. 717-724, 2010. ISSN 1413-8123. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/csc/v15n3/v15n3a14.pdf>>. Acesso em 28 out. 2014.

MÜLLER, G.; KRAMER, A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.61, p. 1281–1287, 2008.

NOVAES, M. R. C. G.; BEAL, F. L. R. Farmacologia da L-arginina em pacientes com câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.50, n.4, p. 321-325, 2004.

RAEESSI, M. A. “Coffee plus Honey” versus “topical steroid” in the treatment of Chemotherapy-induced Oral Mucositis: a randomised controlled trial. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, 2014. Disponível em:< <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/14/293>>. Acesso em 25 nov. 2014.

RIBEIRO JÚNIOR, O.; BORBA, A. M.; GUIMARÃES JÚNIOR, J. Prevenção e tratamento da mucosite bucal: o papel fundamental do cirurgião-dentista: revisão. **Rev. clín. pesq. odontol. (Impr.) = J. dent. clin. res**; v. 6, n.1, p. 57-62, jan./abr. 2010.

RÖHNER, E. et al. Polyhexanide and hydrogen peroxide inhibit proteoglycan synthesis of human chondrocytes. **J Histotechnol**, v. 34, n.1, p. 35-39, 2011. PMID:21731121 [PubMed].

ROMANELLI, M. et al. Evaluation of the Efficacy and Tolerability of a Solution Containing Propyl Betaine and Polihexanide for Wound Irrigation. **Skin Pharmacol Physiol**, v.23, n.1, p. 41–44, 2010. DOI: 10.1159/000318266.

ROOPASHRI, G.; JAYANTHI, K.; GURUPRASAD, R. Oral mucositis, radiation therapy: Comparison with benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, povidone iodine. **Contemporary Clinical Dentistry**, v. 2, n.1, Jan/Mar. 2011. Disponível em:<http://www.contempclindent.org/temp/ContempClinDent218-7353152_202531.pdf>. Acesso em 22 out. 2014.

ROTH, B; BRIL, F. H. H. Polihexanide for Wound Treatment—How It Began. **Skin Pharmacol Physiol**, v.23, n.1, p. 4–6, 2010.

RUIZ-ESQUIDE, G. et al. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. **Rev. méd. Chile** [online]. v.139, n.3, p. 373-381, 2011. ISSN 0034-9887. Disponível em:< <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v139n3/art15.pdf>>. Acesso em 19 out. 2014.

SANTOS, M. G. et al. Fatores de risco em radioterapia de cabeça e pescoço. **RGO - Rev Gaúcha Odontol.**, Porto Alegre, v. 58, n. 2, p.191-196, abr./jun. 2010.

SANTOS, R. C. S. **Mucosite oral em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia e quimioterapia concomitantes.**/Renata Cristina Schmidt Santos. - - São Paulo, 2009. xii, 45f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Radiologia e Ciências Radiológicas.

SANTOS, R. C. S. et al. Mucosite em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioquimioterapia. **Rev. esc. enferm. USP** [online], v.45, n.6, p. 1338-1344, 2011. ISSN 0080-6234. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v45n6/v45n6a09.pdf>> Acesso em 26 set. 2014.

SAWADA, N. O. et al. Quality of life evaluation in cancer patients to submitted to chemotherapy. *Rev Esc Enferm USP* [Internet], v.43, n. 3, p. 581-7, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v43n3/en_a12v43n3.pdf>. Acesso em 18 out. 2014.

SCHIRMER, E. M.; FERRARI, A.; TRINDADE, L. C. T. Evolução da mucosite oral após intervenção nutricional em pacientes oncológicos no serviço de cuidados paliativos. **Rev. dor** [online], v.13, n.2, p. 141-146, 2012. ISSN 1806-0013. <http://www.scielo.br/pdf/rdor/v13n2/09.pdf>>. Acesso em 26 set 2014.

SIMÕES, A. et al. Laser Phototherapy as Topical Prophylaxis Against Head and Neck Cancer Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: Comparison Between Low and High/Low Power Lasers. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 41, p.264–270, 2009.

SONIS, S. T. et al., Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**, v. 100, n.9, p.1995-2025, 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.20162/pdf>>. Acesso em 22 out. 2014.

SPANEMBERG, J. C. ; CARDOSO, J. A.; PINTO FILHO, J. M. Prevention and management of oral complications of head and neck cancer treatment. **Archives of Oral Research**, v. 8 n. 3, p. 231-39, Sep./Dec. 2012. Doi: 10.7213/archivesoforalresearch.08.003.AR01.

VERA-LIONCH, M. O. G; HAGIWARA, M.; SONIS, S. Oral mucositis in patients undergoing radition treatment for head and neck carcinoma. **Cancer**, v.106, n.2, p.329-336, 2006.

VOLPATO, L. E. R. et al. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** [online]., v.73, n.4, p. 562-568, 2007. ISSN 0034-7299. Disponível em:< <http://www.scielo.br/pdf/rboto/v73n4/a17v73n4.pdf>>. Acesso em 26 set. 2014.

APÊNDICE A – MODELO DO TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) à participar da pesquisa intitulada “Ocorrência e tratamento da mucosite oral em indivíduos em tratamento do câncer de cabeça e pescoço”. A ser realizada por mim, Ana Paula Eufrázio do Nascimento Andrade, cirurgiã-dentista, aluna do mestrado acadêmico em Saúde Coletiva da UEFS, orientanda do prof. Dr. Márcio Campos Oliveira, e pesquisadora responsável pelo projeto. O objetivo desse estudo é verificar se um gel contendo uma substância (polihexanida), que já vem sendo utilizada pela medicina, é capaz de tratar as feridas que podem aparecer em sua boca, durante o tratamento do câncer com quimio e/ou radioterapia. A partir dos resultados desse estudo outras pessoas, com esse tipo de ferida, poderão se beneficiar com a nova forma de tratamento, aliviando as dores e o desconforto, além de impedir que o tratamento do câncer seja suspenso ou mais demorado, devido as complicações da ferida. Os riscos são pequenos, pois se trata de substâncias não tóxicas, que raramente causam pequenas alergias, quando deverá ser suspenso o seu uso imediatamente e informado a mim pelo telefone que consta abaixo. Dois grupos serão formados, onde um receberá o gel contendo a polihexanida e o outro grupo, o gel que não contém a polihexanida, mas que apresenta outros componentes utilizados contra a inflamação e para o alívio de dores. A fim de garantir que todos tenham a mesma chance de receber o tratamento com o gel de polihexanida, um sorteio será realizado. Assim a formação dos grupos se dará por acaso, onde nem você, nem eu saberemos de qual grupo você fará parte, para que não possamos interferir na pesquisa. A primeira aplicação do gel será feita por mim, e as outras, por você, na sua casa. Você receberá um guia de instruções de uso do gel, onde será informado(a) que deverá aplicar e bochechar o gel 3 (três) vezes ao dia, após a lavagem das mãos com sabão neutro e água e a limpeza da boca (escovação), durante 15 (quinze) dias ou até a completa cicatrização da ferida. O tempo de cada aplicação não levará mais que 2 (dois) minutos. Você será avaliado(a) por mim, duas vezes por semana até o surgimento da(s) ferida(s) e nos 8º e 15º dias, contados a partir do 1º dia da aplicação do gel, durante o seu retorno à UNACON, ou até o término da radioterapia na UNACON, caso ainda tenha ferida sem cicatrizar ou apresente nova(s) ferida(s). Vale lembrar que o material necessário será disponibilizado por mim, de forma que você não terá nenhum custo, nem também receberá nenhuma quantia para participar da pesquisa. Vou precisar coletar algumas informações sobre a sua doença e o tratamento do Câncer do seu prontuário, bem como que você me autorize a fazer fotos da boca e me responda algumas perguntas sobre você e sua saúde, em sala reservada a nós, para evitar que você se sinta constrangido(a). Todas as suas informações serão confidenciais, mantidas em sigilo e analisadas apenas pelos pesquisadores, de forma que você não será identificado(a). Os dados ficarão guardados no Núcleo de Câncer oral (NUCAO) – UEFS, sob a responsabilidade dos pesquisadores, durante 5 (cinco) anos, sendo destruídos após esse período. A sua participação é voluntária, podendo se recusar ou retirar o consentimento a qualquer momento, e, ao sair da pesquisa, não haverá qualquer prejuízo à assistência que você vem recebendo na UNACON. Você será acompanhado(a) e tratado(a) durante o período da pesquisa, e se necessário, depois que ela terminar. Ainda, será reparado(a) se ocorrer danos e ressarcido(a) se houver gastos pessoais comprovadamente causados pela pesquisa. Terá, também, o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos sobre o estudo, antes, durante e depois da sua participação. Os resultados serão publicados em revistas especializadas e apresentados à UNACON e à UEFS, com data a ser agendada e informada posteriormente, quando você, sua família e amigos, também poderão participar. Se você se achar devidamente esclarecido(a), assine este documento junto comigo, em duas vias, mantendo uma cópia com você. Esse projeto foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual de Feira de Santana-Ba, cujo telefone é (75) 3161-8067, caso queira outros esclarecimentos

Feira de Santana, BA, ____ de _____ de 20__.

Assinatura ou impressão digital do(a) participante da pesquisa

Assinatura da pesquisadora Responsável

¹ Endereço: Universidade Estadual de Feira de Santana – UEFS. Av. Transnordestina, s/n, Novo Horizonte, Feira de Santana, Bahia. Módulo 6, prédio de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, NUCAO, Telefone: (75) 3161-8248.

APÊNDICE B - FORMULÁRIO

“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA POLIHEXANIDA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”

FORMULÁRIO DE ENTREVISTA

Nº IDENTIFICAÇÃO:

1 IDENTIFICAÇÃO DO/A PARTICIPANTE DA PESQUISA			
Raça/cor da pele: Branca (<input type="checkbox"/>) Preta (<input type="checkbox"/>) parda (<input type="checkbox"/>) Amarela (<input type="checkbox"/>)		Sexo: Feminino (<input type="checkbox"/>) Masculino (<input type="checkbox"/>)	
Estado civil: Solteiro/a (<input type="checkbox"/>) Casado/a (<input type="checkbox"/>) viúvo/a (<input type="checkbox"/>) Divorciado/a (<input type="checkbox"/>)			Idade (anos): _____
Escolaridade: _____	Total de anos de estudo: _____	Total de pessoas na residência: _____	
Ocupação atual: _____	Ocupação progressiva: _____	Renda Mensal: _____	Contribui com o (a) / as despesas da casa? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>)
Naturalidade: _____		Zona de procedência: Urbana (<input type="checkbox"/>) Rural (<input type="checkbox"/>) Outra (<input type="checkbox"/>)	
Serviço de Procedência: Público (<input type="checkbox"/>) Privado (<input type="checkbox"/>)		Convênio do atendimento: SUS (<input type="checkbox"/>) Plano de Saúde (<input type="checkbox"/>)	
2 ESTILO DE VIDA (em relação ao diagnóstico e tratamento oncológico)			
Ingeriu bebida alcoólica? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Qual? _____ Frequência: _____ Quantidade/dia: _____ Quando? Antes (<input type="checkbox"/>) Durante (<input type="checkbox"/>) Qual a duração do hábito? _____ Deixou de ingerir bebida alcoólica? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Quando? Antes (<input type="checkbox"/>) Durante (<input type="checkbox"/>) Há quanto tempo? _____		Fez uso de outro tipo de droga? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Qual (is)? _____ Frequência: _____ Quando? Antes (<input type="checkbox"/>) Durante (<input type="checkbox"/>) Qual a duração do hábito? _____ Deixou de usar drogas? (<input type="checkbox"/>) Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Quando? Antes (<input type="checkbox"/>) Durante (<input type="checkbox"/>) Há quanto tempo? _____	
Fez uso de tabaco? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Qual(is)? _____ Frequência: _____ Quantidade/dia: _____ Quando? Antes (<input type="checkbox"/>) Durante (<input type="checkbox"/>) Qual a duração do hábito? _____ Abandonou o tabaco? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Quando? Antes (<input type="checkbox"/>) Durante (<input type="checkbox"/>) Há quanto tempo? _____		Ansioso(a): Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Estressado(a): Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Depressivo(a): Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Fez avaliação psicológica? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Fez acompanhamento nutricional? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Convívio social: Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) _____ Dorme bem? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Média/horas/: _____ Sono interrompido: Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Faz atividade física? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Qual: _____	
3 HISTÓRIA MÉDICA (Câncer, comorbidades, uso de medicamentos e tratamento)			
Tipo de câncer: _____		Localização: _____	
Já teve outro câncer? Sim (<input type="checkbox"/>) Não (<input type="checkbox"/>) Qual? _____		Localização: _____	Quando? _____

“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA POLIHEXANIDA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”

Quem/onde diagnosticou?	Tempo de diagnóstico:
Histórico de câncer na família: Sim () Não (). Se sim, quem/tipo?	
Fez cirurgia? Sim () Não () Quando? _____	Tipo de Tratamento: RT () QT () RT+QT ()
Tempo de tratamento oncológico:	
Teve alguma reação ao tratamento? Sim () Não (). Em caso positivo, qual?	
Já teve que parar o tratamento em virtude dessa reação? Sim () Não (). Se sim, por quanto tempo? _____	
Houve interação em virtude dessa reação? Sim () Não (). Se sim, por quanto tempo? _____	
Possui alguma outra doença sistêmica ou agravo? Sim () Não (). Se sim, informe qual: Anemia () Diabetes () Hipertensão () Infecção Viral () DST () Outra(s) ():	
Possui alergia a algum medicamento? Sim () Não (). Se sim, especifique: _____	
Faz uso de algum medicamento? Sim () Não (). Se sim, qual(is)? _____	
Frequência do uso (dia/semana/mês)? _____	
Tempo de uso da(s) medicação(ões)? _____	
4. HISTORIA ODONTOLÓGICA	
Realizou consulta odontológica nos últimos meses? Sim () Não (). Se sim, quando? _____ O que fez? _____	
Quando fez sua última limpeza bucal? Menos de 1 mês () Mais de 1 mês e menos de 6 meses () Mais de 6 meses () Nunca fez ()	
HÁBITOS DE HIGIENE BUCAL	
Quantas vezes/dia? _____ Manhã _____ Tarde _____ Noite _____ Antes das refeições () Após as refeições ()	
Que dispositivos utiliza? _____	
Recebeu instruções de HB? Sim () Não (). Quando(meses)? _____ Quais? _____	
PRÓTESE DENTÁRIA: Usou () Usa () Sim () Não (). Se sim: Superior () Inferior () Ambas (). Qual o tempo de uso? _____ Já trocou? Sim () Não () Tempo de troca: < 5 anos () > 5 anos ()	
Ferimentos na boca? Sim () Não (). Suspendeu o uso? Sim () Não ().	
5. DIAGNOSTICO DA MUCOSITE ORAL	
Quando surgiu a alteração? _____ Após QT () Após RT () Após Qt +RT () Você mesmo(a) percebeu a alteração? Sim () Não (). De que tipo: Cor () Ferida () Em que local da boca tem feridas? _____	
Sente dores na ferida? Sim () Não (). Se sim, qual intensidade (0 a 10)? _____	
DEVIDO A(S) FERIDA(S): Dificuldades para comer: Alimentos duros () todos os tipos ()	

**“AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA POLIHEXANIDA NO TRATAMENTO DA
MUCOSITE ORAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO”**

Dificuldades para abrir a boca? Sim () Não () Dificuldades para a fala? Sim () Não ()
--

6 HISTORIA PREVIA DE MUCOSITE ORAL	
Apresentou outras alterações antes? Sim () Não (). Quando surgiu (sessão/ciclo)? _____	
Local: _____	
Utilizou alguma medicação para tratá-la(s)? Sim () Não ().	
Qual: _____	
Posologia: _____	
Tempo de uso: _____ Teve melhoras? Sim () Não ().	
Tipo de melhora: Leve/alívio imediato() Moderada/inflamação reduzida() Prolongada/cicatrização()	
Tempo de cicatrização: _____	
Apresentou maiores complicações? Sim () Não ().	
Qual(is)? _____	
Teve que parar o tratamento oncológico por agravamento? Sim () Não ().	
Se sim, por quanto tempo? _____ Passou a usar sonda em virtude disso? Sim () Não ()	
Uso de medicação sistêmica? Sim () Não (). Total de dias com MO: _____	
Data: / /	Entrevistadora:

APÊNDICE C – FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO

"AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA POLIHEXANIDA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO"					
FICHA CLÍNICA – INFORMAÇÕES DO PRONTUÁRIO MÉDICO					
Nº do Registro na UNACON: _____		Data de entrada na UNACON: ____/____/____		ID: _____	
HISTÓRIA MÉDICA					
Localização do câncer: _____					
Tipo histológico do câncer: _____				CID: _____	TNM: _____
Data do diagnóstico histopatológico: _____				Estadiamento: _____	
Recidiva? Sim () Não ()	Fez cirurgia? Sim () Não ()	Data: ____/____/____	Tipo de cirurgia: _____		
Tratamento: RT () QT+RT () QT e RT () RT e QT ()					
QUIMIOTERAPIA (Protocolo instituído):					
DATA INÍCIO: ____/____/____		FASE/RT: Pré () Trans () Pós ()		INDICAÇÃO: Paliativa () Curativa ()	
TÓXICO DE CICLO: _____	RESERVA DE CICLO: _____	FARMACO LOGO CICLO: _____			
FARMACOS e posologia: _____ _____ _____					
CICLO PRÓXIMO: _____	RESERVA: _____	FARMACO LOGO CICLO: _____			
Obs.: _____ _____					
					Data final: ____/____/____
RADIOTERAPIA (Protocolo instituído)					
DATA INÍCIO: ____/____/____		TÉCNICA: 2D () 3D ()		INDICAÇÃO: Paliativa () Radical ()	
Fases:	Nº	Topografia	FRAÇÕES	Nº DE FRAÇÕES:	DOSE/FRAC.
	1				
	2			Sessão nº	
	3			Data final	____/____/____
Obs.: _____ _____					
TOXICIDADES					

MEDICAMENTOS					

EXAMES COMPLEMENTARES					

ALTURA/PESO					

"AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA POLIHEXANIDA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO"

ID: _____

OUTRAS ANOTAÇÕES:

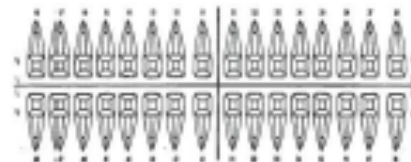
EXAME CLÍNICO	CONSULTA									
Placa visível	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Língua saburrosa	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cálculo Supragengival	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cálculo Subgengival	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alteração periodontal*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Uso de Prótese Dentária	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Má Higiene da PD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trauma por PD**	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Candidose	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Xerostomia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sialorreia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Disgeusia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Disfagia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Odinofagia	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Trismo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

*Alteração periodontal	
Sangramento gengival	
Gengiva eritematosa	
Gengiva flácida	
Gengiva hiperplásica	
Recessão gengival s/ exposição óssea	
Recessão gengival c/ exposição óssea	

ODONTOGRAMA

Total

Presentes | Cariado | P/extrair

**Uso de Prótese Dentária**

Arcada: Inferior () Superior () Ambas () Tipo de PD: PPR () PT () PPF () Combinação ()

**Localização Trauma:

**Extensão:

**Coloração:

Indicação de suspensão do uso: Sim () Não () Houve suspensão? Sim () Não ()

Outras observações:

Durante o uso do gel

Realização da HB conforme as recomendações? Sim () Não ()

Realização de profilaxia: Sim () Não () Data: ____/____/____

Realização de outro procedimento: Sim () Não () Data: ____/____/____

Tipo de procedimento: _____

Alimentação

Frequência: Igual () Dim () Aum ()

Quantidade: Igual () Dim () Aum ()

Data	Tipo/consistência dos alimentos
Antes:	
Depois:	

APÊNDICE D – GUIA DE INSTRUÇÕES DE USO DOS GÉIS

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
PESQUISA: "OCORRÊNCIA E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM
INDIVÍDUOS EM TRATAMENTO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO"

NOME DO (A) PARTICIPANTE: _____

INSTRUÇÃO DE USO DO GEL

Após a lavagem das mãos, com água e sabão neutro, limpeza dos dentes e de toda a boca, aplique, com o auxílio de um cotonete ou gaze, uma pequena quantidade do gel, até cobrir toda a extensão da(s) ferida(s). Não precisa esfregar, bastando apenas aplicar o gel sobre a ferida. Faça sempre em frente ao espelho ou com a ajuda de alguém (desde que também tenha lavado bem as mãos). Depois bocheche 10 ml do gel por 30 segundos, devendo cuspir em seguida. Não enxágüe a boca por pelo menos meia hora após o uso.

Faça esse procedimento três vezes ao dia (por exemplo: 6 horas da manhã, 2 horas da tarde e 10 horas da noite).

Não interrompa nenhum dia, até que você observe o completo desaparecimento da ferida, ou até que eu solicite que você pare de usar o gel.

Por isso é importante que você faça novas consultas comigo, quando retornar para o tratamento do câncer, na UNACON.

É importante, também, que você preste bastante atenção em tudo o que possa ocorrer (por exemplo alívio ou não das feridas), além de informar tudo para mim.

Caso perceba alguma irritação na ferida ou na boca, suspenda o uso do gel imediatamente e me avise sobre o acontecimento.

Feira de Santana, BA ____ de _____ de 20__.

Ana Paula Andrade
(Cirurgiã-Dentista CRO-BA 13683/ Pesquisadora)
Telefone: (75) 98182-5525 (claro)

ANEXO 1 – AUTORIZAÇÃO DA UNACON PARA REALIZAÇÃO DA PESQUISA

Feira de Santana, 06 de fevereiro de 2015.

Ofício nº 05 /2015

Profº Drº. Márcio Campos Oliveira

A Unacon – Unidade de Alta Complexidade em Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana autoriza a pós-graduanda Ana Paula Eufrázio do Nascimento Andrade, do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana, a realizar o projeto de pesquisa do mestrado com o tema: **“Avaliação da eficácia da Polihexanida no tratamento da Mucosite Oral: Ensaio Clínico Randomizado”** na instituição após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, onde a mesma deverá trazer a autorização do Comitê de Ética para que possa ser agendada a coleta de dados.

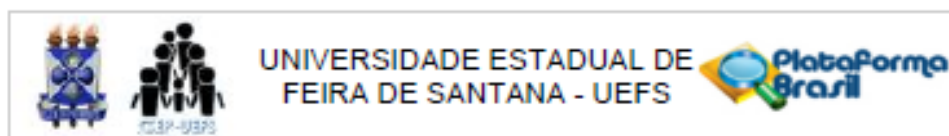
Atenciosamente,


Juliana Pereira de Santana
Administração

Juliana Pereira de Santana
Administração Unacon

Santa Casa de Misericórdia de Feira de Santana
Rua Carlos Valadares, 1075, Queimadinha. Tel.: 75.3614 0085. Cep: 44026-470. Feira de Santana/Ba

ANEXO 2 – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA POLIHEXANIDA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Ana Paula Eufrazio do Nascimento Andrade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 42665315.7.0000.0053

Instituição Proponente: Universidade Estadual de Feira de Santana

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.074.479

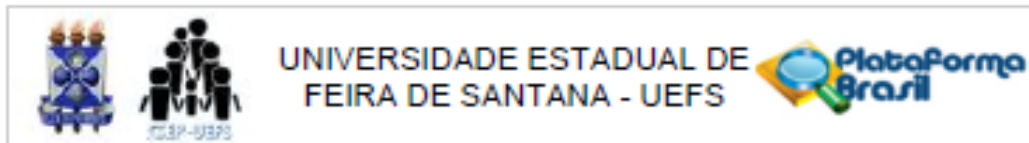
Data da Relatoria: 22/05/2015

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa a ser desenvolvido no Mestrado Acadêmico de Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), de autoria de ANA PAULA EUFRÁZIO DO NASCIMENTO ANDRADE, sob a orientação do Prof. Dr. MÁRCIO CAMPOS oliveira.

O projeto aborda que: "Só no Brasil, para o biênio 2014/2015, o INCA (2014) apontou uma estimativa de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, demonstrando a dimensão do problema, de extrema relevância para a saúde pública do país. Entre os tipos de câncer que acometem a região de cabeça e pescoço, 40% incidem na cavidade oral (DE OLIVEIRA et al., 2013). O câncer de boca é considerado um problema de saúde pública de caráter mundial.[...] O estágio em que é detectado o tumor maligno tem implicações diretamente proporcionais no prognóstico do tratamento, cujas modalidades mais comumente empregadas são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, com ou sem associação entre elas. A oncooterapia, por sua vez, provoca numerosos efeitos colaterais [...] A radioterapia (RT) em região de cabeça e pescoço é grande promotora dessas complicações, tanto durante quanto pós-tratamento, sobretudo na mucosa oral e nas glândulas salivares, resultando em mucosite oral (MO) e xerostomia, mais agravantes quando a RT é associada à quimioterapia (QT) (LOPES; MAS; ZANGARO, 2006; SAWADA et al., 2009). A mucosite

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-480
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA
 Telefone: (75)3151-5087 E-mail: cep@uefs.br

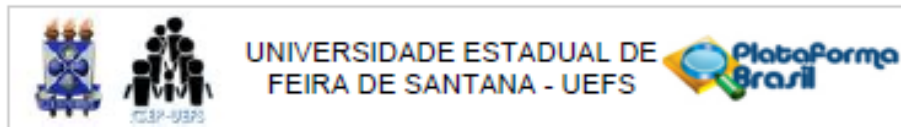


Continuação do Parecer: 1.074.479

oral, designada pela inflamação de mucosa, é uma desordem aguda comum nos pacientes oncológicos submetidos ao tratamento antineoplásico.[...] Diante disso surge a necessidade de implementação de novos produtos capazes de prevenir e tratar essas lesões. [...] várias substâncias tem sido empregadas no cenário de cuidados de feridas e novos testes vêm sendo realizados nas áreas médica, farmacêutica e da enfermagem. Estudos experimentais tem demonstrado que a molécula de Polihexametileno biguanida(PHMB) ou polihexanida, tem sido eficaz e segura para o tratamento de lesões ulcerosas crônicas e persistentes, onde são observadas rápidas cicatrização e eliminação do odor fétido das feridas (DISSEMOND et al., 2011). A Odontologia tende a incorporar, cada vez mais, métodos menos invasivos, a fim de minimizar a dor e o desconforto do paciente, durante e após as intervenções odontológicas. [...] A relevância social desta pesquisa está, portanto, no contexto da intervenção em indivíduos portadores de câncer bucal, sequelados não só pela doença em si, mas também, pelo tratamento oncológico ao qual são submetidos." (Formulário simplificado Plataforma Brasil)

De acordo com os autores "Trata-se de um estudo epidemiológico de natureza quantitativa, denominado ensaio clínico, do tipo controlado randomizado e duplo-cego"(Projeto Completo, página 25). Serão selecionados para o estudo, segundo os autores participantes que obedecem aos seguintes critérios de inclusão: "portadores de câncer em tratamento com qualquer agente quimioterápico produtor de mucosite oral e/ou com radioterapia em campos cervico faciais; com idade igual ou superior a 18 anos; atendidos na UNACON; que não tenham realizado tratamento para a mucosite previamente; que tendo lido, compreendido e assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE) (APÊNDICE A); e, que apresentem lesões de mucosite oral em decorrência do tratamento oncológico. Os participantes selecionados deverão apresentar características semelhantes e formar um grupo homogêneo" (Projeto Completo, página 27). Contrariamente serão excluídos da seleção, "os pacientes que se recusarem a participar do estudo; menores de 18 anos; que tenham realizado tratamento prévio para a mucosite; que tenham alergia a algum dos componentes das substâncias a serem aplicadas no estudo; que se recusarem a realizar as avaliações bucais subsequentes; que interromperem o tratamento antineoplásico; que suspenderem o uso das substâncias analisadas no estudo; que estiverem hospitalizados e/ou apresentarem grau avançado do câncer; e pacientes que vierem a óbito" (Projeto completo, página 28). Será realizado o recrutamento, a randomização e o monitoramento dos participantes do estudo. A

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA
 Telefone: (75)3161-8087 E-mail: cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 1.074.479

coleta de dados obedecerá as seguintes etapas: Inicialmente a triagem será realizada durante o recrutamento, visando garantir a presença da mucosite oral. Posteriormente será realizado individualmente a aplicação do questionário semiestruturado e por fim o exame bucal, para a avaliação clínica de cada participante do estudo. Os exames subsequentes serão realizados pela mesma avaliadora visando garantir o acompanhamento da evolução clínica da lesão. Para a intervenção serão utilizados dois géis, um com e outro sem a substância a ser testada, no tratamento da mucosite. A primeira aplicação será realizada pela pesquisadora, que irá instruir os pacientes que serão os responsáveis pelas aplicações subsequentes. Anteriormente será realizado um estudo piloto com o objetivo de "estimar a quantidade de material e tempo necessários para a realização do trabalho de campo propriamente dito, bem como validar o instrumento de pesquisa" (Projeto Completo, página 35). A análise de dados será realizada utilizando-se o SPSS versão 17.0. Cronograma de execução adequado as atividades propostas.

Orçamento total R\$ 74.973,37. Os autores esclarecem que: "O orçamento concernente à execução do estudo será de responsabilidade dos pesquisadores, mas contará com a colaboração da Walkmed Produtos Médicos LTDA (ANEXO 2), empresa que se comprometeu a elaborar e disponibilizar as amostras do gel com e sem polihexanida, bem como da UEFS, a qual contribuirá com o fornecimento de todo o material permanente e corpo docente, já disponível na Instituição. Cabe ressaltar que não haverá custeio algum por parte da UNACON nem dos participantes da pesquisa."

Objetivo da Pesquisa:

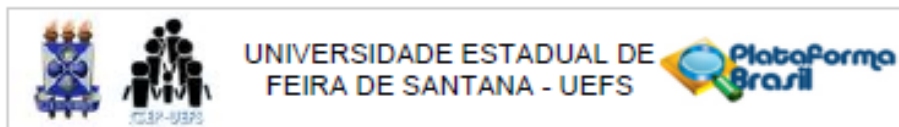
Objetivo Geral:

O presente estudo objetiva avaliar a eficácia do gel a base de polihexanida no tratamento das lesões de mucosite oral em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento com quimio e/ou radioterapia, atendidos na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACOM), de Feira de Santana – Ba, no ano de 2015.

Objetivos Específicos:

- Caracterizar a população do estudo sob o ponto de vista sociodemográfico;
- Determinar o tempo de regressão da lesão até a sua completa cicatrização, bem como a redução dos sintomas, após a aplicação da fórmula;
- Examinar se há diferenças significativas entre a ação do produto e o tempo de graduação, e a

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-480
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA
 Telefone: (75)3161-8087 E-mail: cep@uefs.br



Contribuição do Parecer: 1.074.479

localização e extensão da lesão;

- Propor um protocolo de tratamento das lesões de mucosite oral empregando-se o gel de polihexanida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores fazem a previsão de alguns riscos que podem ocorrer nas diversas fases do projeto a exemplo de constrangimento, efeitos colaterais resultantes da aplicação das medicações, porém em todos os casos se comprometem a minimizar os riscos ou até mesmo suspender a pesquisa (Informando previamente ao sistema CEP/ CONEP), em caso de problemas maiores advindos da mesma.

"Os riscos são pequenos, pois se trata de substâncias não tóxicas, que raramente causam pequenas alergias, quando deverá ser suspenso o seu uso imediatamente e informado a mim pelo telefone que consta abaixo." (TCLE)

"[...] para evitar que você se sinta constrangido(a)." (TCLE)

Quanto aos benefícios os autores declaram que "tão logo constatada a superioridade significativa de um gel em detrimento do outro, os pesquisadores se comprometem a adequar ou suspender o estudo em curso, conforme a necessidade avaliada, a fim de proporcionar a todos os benefícios da formulação que se mostrou mais adequada."

"A partir dos resultados desse estudo outras pessoas, com esse tipo de ferida, poderão se beneficiar com a nova forma de tratamento, aliviando as dores e o desconforto, além de impedir que o tratamento do câncer seja suspenso ou mais demorado, devido as complicações da ferida." (TCLE)

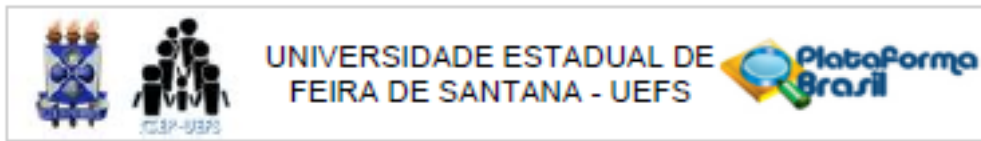
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto possui relevância científica e social pois, pode melhorar a qualidade da saúde bucal de muitas pessoas que desenvolvem a mucosite em virtude do processo terapêutico para o câncer.

Apresenta metodologia descrita detalhadamente, referência bibliográfica vasta e variada, cronograma de execução atualizado e adequado às atividades propostas.

A pesquisadora e o orientador colaborador demonstram um compromisso ético com os

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-480
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA
 Telefone: (75)3161-8087 E-mail: cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 1.074.479

participantes, com a garantia de retorno dos resultados finais à Instituição, participante, familiares e comunidade científica, além dos benefícios, inclusive caso já aconteçam no decorrer da pesquisa.

Ainda em relação ao retorno dos resultados e benefícios, consta no protocolo uma carta do diretor executivo da empresa fornecedora do gel com a polihexanida, no qual diz que: "Vale ressaltar, que a empresa Walkmed, ora patrocinadora, reconhece os termos da Resolução nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), comprometendo-se, desde já, a submeter-se as disposições nela constantes." Sendo assim, segundo os pesquisadores em ofício a este CEP, "está implícito que ela conhece a Resolução, portanto, o "Item III. 2 n" e se compromete com o seu cumprimento." Assim, este Comitê de Ética reitera o que consta na Resolução 466/2012 (Item III. 2n): deve-se "assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa." Caso o gel se mostre eficaz é direito do participante a continuidade do tratamento com a substância sem custos pelo tempo necessário.

Segundo os pesquisadores a substância que será pesquisada é uma nova proposta, pioneira e alternativa em relação ao tratamento de mucosite oral, e por isso, não trará complicações para os participantes que estarão no grupo controle que utilizará o gel sem substância, inclusive porque o gel sem a polihexanida "apresenta outros componentes utilizados contra a inflamação e para o alívio de dores." (TCLE) Além disso, "tão logo se observe a superioridade da substância em relação à outra, os participantes do outro grupo passarão a receber o tratamento com a substância teste, e vice-versa.[...] espera-se que os resultados possam ser observados entre os 8º e 15º dias, após o início do uso do gel, conforme respostas observadas em outros estudos, com média de 8 dias de tratamento, em outros tipos de feridas." (ofício de esclarecimento ao CEP)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

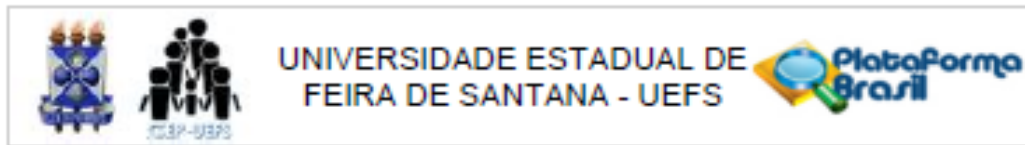
Apresenta todos os termos de apresentação obrigatória inclusive a carta da empresa fabricante das medicações utilizadas no estudo se comprometendo a fornecer as substâncias durante a realização do Projeto.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após o atendimento das pendências, o Projeto está aprovado para execução, pois atende aos princípios bioéticos para pesquisa envolvendo seres humanos, conforme a Resolução nº 466/12

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-480
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA
 Telefone: (75)3161-8087 E-mail: cep@uefs.br



Continuação do Parecer: 1.074.479

(CNS).

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Tenho muita satisfação em informar-lhe que seu Projeto de Pesquisa satisfaz às exigências da Res. 466/12. Assim, seu projeto foi Aprovado, podendo ser iniciada a coleta de dados com os participantes da pesquisa conforme orienta o Cap. X.3, alínea a - Res. 466/12. Relembro que conforme Institui a Res. 466/12, Vossa Senhoria deverá enviar a este CEP relatórios anuais de atividades pertinentes ao referido projeto e um relatório final tão logo a pesquisa seja concluída. Em nome dos membros CEP/UEFS, desejo-lhe pleno sucesso no desenvolvimento dos trabalhos e, em tempo oportuno, um ano, este CEP aguardará o recebimento dos referidos relatórios.

FEIRA DE SANTANA, 22 de Maio de 2015

Assinado por:
Zannety Conceição Silva do Nascimento Souza
(Coordenador)

Endereço: Avenida Transnordestina, s/n - Novo Horizonte, UEFS
 Bairro: Módulo I, MA 17 CEP: 44.031-460
 UF: BA Município: FEIRA DE SANTANA
 Telefone: (75)3161-8067 E-mail: cep@uefs.br

ANEXO 3 – NORMAS DO INTERNATIONAL JOURNAL OF CÂNCER

Author Guidelines

1. AIMS & SCOPE

The International Journal of Cancer (IJC) (<http://www.intjcancer.org>) is the official journal of the Union for International Cancer Control—UICC ; it appears twice a month. IJC invites submission of manuscripts under a broad scope of topics relevant to experimental and clinical cancer research and publishes original Research Articles and Short Reports under the following categories:

Cancer Epidemiology

Cancer Genetics and Epigenetics

Infectious Causes of Cancer

Molecular Cancer Biology

Tumor Immunology and Microenvironment

Tumor Markers and Signatures

Cancer Therapy and Prevention

IJC also publishes Mini Reviews, Letters to the Editor, and, several times per year, Special Sections consisting of invited articles on a timely topic in cancer research. IJC does not generally publish Case Reports. All types of articles undergo full peer review.

IJC is a member of the Committee on Publication Ethics (COPE) and endorses the recommendations issued by COPE and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

2. MANUSCRIPT TYPES

2.1 Research Articles and Short Reports

Full research papers should be as concise as possible, without sacrificing documentation of results. Manuscripts containing pertinent and interesting observations concerning cancer research in general and reports on new observations or studies that do not warrant publication as a full research article will be considered as Short Reports. Research Articles and Short Reports should fit within the categories as outlined below and meet the standards stated therein: Cancer Epidemiology, Cancer Genetics and Epigenetics, Infectious Causes of Cancer, Molecular Cancer Biology, Tumor Immunology and Microenvironment, Tumor Markers and Signatures, and Cancer Therapy and Prevention.

2.1.1 Cancer Epidemiology

.Studies in human populations providing evidence that i) agents/exposures/host-factors pose a carcinogenic risk or are protective; ii) attempt to establish their causal role; iii) identify (sub-) populations at greatest risk; and iv) host–environment interactions are welcome. These include molecular cancer epidemiology approaches in which advanced laboratory methods are integrated. Randomized trials, case–control studies, cohort studies, studies of screening and diagnostic tests, and intervention studies will be considered. Each manuscript should clearly state an objective or hypothesis, the design, and methods (including the source of patients or participants with inclusion/exclusion criteria). Manuscripts reporting meta-analyses of previously published data might be considered, but are unlikely to be accepted unless they provide new insight into cancer etiology or prevention that was not previously available.

Comprehensive omics studies in humans (e.g., profiling the genome, epigenome, transcriptome, proteome, metabolome, etc.) might be considered as well, but generally require functional verification of emerging candidate tumor-driving factors or, in case of novel

markers and signatures, validation of those in independent patient cohorts (see “Tumor markers and signatures”).

If the authors are describing the results of observational studies, meta-analyses, and randomized trials, the corresponding standard reporting guidelines should be followed (see 5.3.5).

2.1.2 Cancer Genetics and Epigenetics

Genetic and epigenetic studies leading to the identification of factors and biochemical pathways relevant for the pathomechanism underlying tumor development are particularly welcome. Studies about new diagnostic tools are also within the scope if they hold promise of broad application.

2.1.3 Infectious Causes of Cancer

Contributions to this section should cover novel observations on the role of viral, bacterial, or parasitic infections in human cancers. Mechanistic aspects concerning direct or indirect modes of infectious carcinogens will be of particular interest. Gene expression control and functions of viral oncogenes as well as the discovery of new viruses or other infectious pathogens with growth-stimulating properties for infected cells or tissues will be considered. Indirect modes of carcinogenesis by infections are clearly of interest for the journal. Seroepidemiological and immunological studies related to infectious carcinogens will be considered if they present new data or demonstrate novel links between tumors and infections. The development of vaccines directed against tumor-linked infectious agents and their application is also of substantial interest. We also consider submissions on oncolysis by infectious agents.

2.1.4 Molecular Cancer Biology

Analytical and functional data on tumor cell characterization (in vitro and in vivo) and on tumor-stroma interactions are very welcome; in particular, novel molecular mechanisms of deregulated cancer cell metabolism and growth regulation, functional role of cancer stem cells for tumor development and progression, as well as novel mechanisms of tumor cell interactions with the microenvironment. Confirmatory findings on additional tumor types, stages, or sites without new functional, diagnostic, or therapeutic implications are not within the scope of the journal.

2.1.5 Tumor Immunology and Microenvironment

This section covers novel findings on the immunological relationship between tumor and host, including all aspects of cellular and humoral immunity directed at tumor and associated stromal cells of the tumor microenvironment. Experimental and clinical studies based on in vivo, ex vivo, and in vitro analysis will be considered. Particularly welcome are studies on new and improved preventive and therapeutic approaches exploiting innate and adaptive immune effects or mechanisms, such as vaccines, check point blockade, or adoptive cell therapy. The potential relevance of newly identified tumor cell-associated T cell epitopes (self- or neoantigen-derived) should be validated by functional in vivo studies.

2.1.6 Tumor Markers and Signatures

This section covers the area of prognostic, predictive, and diagnostic markers from molecular biology studies. We invite papers that explore the development and application of nucleic acid-based, protein-based, serological, and other approaches that identify biomarkers or signatures linked to cancer. Generally it is required that those markers and signatures are verified in independent patient cohorts and are compared to currently established markers used for the respective clinical application

2.1.7 Cancer Therapy and Prevention

Reports on new advances in cancer therapy in humans are welcome, especially the results of well-designed randomized trials involving novel (specifically including targeted) therapy strategies or those implicating molecular response indicators to classic or novel (targeted)

therapeutics. If the authors are describing the results of a randomized controlled trial, we encourage use of the reporting guidelines in describing the study population (see *Ann Intern Med* 2010; 152: 726-32, doi:10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232) and we also welcome long-term follow-up studies. If the authors are describing the results of observational studies of therapy, the standards applicable in observational studies in epidemiology should be followed (see 5.3.5). *IJC* generally does not publish Case Reports.

For mechanistic studies on novel therapeutics we highly encourage having a strong *in vivo* aspect to support the translational potential of the study.

Novel mechanistic insights derived from experimental models and clinical observations on the cancer-preventive potential of chemical and biological agents, drugs, or food components that revealed a beneficial use in human intervention/cancer prevention studies also fit into this section.

2.2 Mini Reviews

Mini Reviews are primarily commissioned by the editors. Presubmission proposals will be considered, and the editors will then indicate whether the review is of potential interest for the journal.

2.3 Letters to the Editor

Comments on published papers, reports on controversial issues, also including negative data that are of general interest or that contradict commonly accepted concepts or hypotheses, will be considered for publication as Letters to the Editor. In the former case, the editors may invite the authors of the paper being questioned to respond, and both Letters may then be published.

2.4 Special Section Papers

Special Section Papers are commissioned by the editors. Authors will be given individual guidance in preparing their manuscripts.

3. MANUSCRIPT PREPARATION

IJC asks authors to ensure that their manuscripts meet the journal's formal requirements as concerns presentation, formatting, and other accompanying documentation upon submission. In the event that papers do not fulfill these formal requirements, the editorial staff will "unsubmit" the manuscript. Authors will be asked to either upload files as needed or correct/revise the paper accordingly. Peer review will not commence until all requirements have been met.

3.1 Manuscript text

All manuscripts should be written in English (either British or American spelling). The text file should be in .doc or .rtf format and start with a title page (with short title, corresponding author contact information—address, fax, and email—, three to five key words, abbreviations used, and the appropriate article category). Research Articles and Short Reports should also include a brief description (max. 75 words) of the "Novelty and Impact" of the work on the title page of the paper. Upon acceptance, this will be presented in the journal table of contents and within the article as "What's New". All manuscripts except Letters should also contain an unstructured abstract (no headings/sections, maximum 250 words).

3.1.1 Research Articles and Short Reports

Research Articles and Short Reports should follow the IMRAD format (Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion). If appropriate, the results and discussion may be written as one section. Acknowledgments, References, Tables, and Figure Legends follow the body of the text.

Research Articles should not exceed 5,000 words in length (body of the text from Introduction to Discussion/Conclusions) and may contain a maximum of 50 references and 6 tables/figures in total. For Short Reports, these limitations are 2,500 words, 25 references, and 3

tables/figures in total. Please note that page charges are applied to Research Articles which exceed 8 typeset pages (see 8.1).

3.1.2 Mini Reviews

Mini Reviews should not exceed 4,000 words in length (from Introduction to Discussion/Conclusions) and should be limited to a maximum of 6 tables/figures in total. There is no limit on the number of references.

3.1.3 Letters to the Editor

Letters should include a title page (with the heading Letter to the Editor and corresponding author contact information—address, fax, and email) and begin with “Dear editor”. Replies to Letters should be entitled “Reply to: <title of the original letter>”. Length should not exceed 1,000 words plus 1 figure or table and 10 references.

3.1.4 Special Section Papers

These papers are commissioned by the editors. Authors of Special Section Papers will be given individual guidance in preparing their manuscripts.

3.2 References

References are listed in a separate reference section immediately following the text. Follow Index Medicus² for standard journal abbreviations (please see examples below). Number references sequentially in the order cited in the text; do not alphabetize. A reference cited only in a table or figure is numbered in the sequence established by the first mention in the text of the table or figure containing the reference. The corresponding author is responsible for verifying the references that are cited.

Reference to a personal communication or to work in preparation or submitted for publication is discouraged. However, if such a reference is essential and refers to a written communication, the source is cited parenthetically in the text (not in the reference section) with the comment “unpublished data” or “personal communication”. Written permission from the source that is cited must be sent to the Editorial Office. Reference to a paper accepted but not yet published is listed in the reference section as “in press”. “In press” references must be updated by the authors as soon as publication data are available.

For review, please provide names of ALL authors in the reference list. At proof stage, however, this will be reduced to 3 names to accommodate our print publication layout. Upon request, the editorial office can provide authors with an Endnote style sheet or it can be downloaded via the quick links above.

References to journal articles shall include: authors, article title and subtitle, journal abbreviation, year, volume number in Arabic numerals, and inclusive pages and appear in that order:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386

Book references are listed as follows: authors, title, edition (if other than the first), volume (if more than one), city, publisher, year, pages:

2. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumors*, 7th ed. Chichester: Wiley, 2010. 310p

When referencing a book chapter, the order changes as follows: authors of the chapter, title of the chapter, "In:" editors/authors of the book, title of the book, edition (if there are more than one), volume (if there are more than one), city, publisher, year, and inclusive pages of the chapter:

3. Stilgenbauer S, Lichter P, Döhner H. Genetics of B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. In: Faguet GB. *Chronic Lymphocytic Leukemia: Molecular Genetics, Biology, Diagnosis, and Management*. Heidelberg: Springer 2004:57–75

3.3 Tables

Tables can be included in the file “main document” or submitted as separate files. They are numbered using Arabic numerals. Submit tables preferably in doc or rtf format, exceptionally as xls, tif, or eps. All tables should be cited in the text. Each table requires a separate legend.

3.4 Figures

Authors should upload high-quality graphic data for figures. For use in the peer review process, figures may be submitted as tif, eps, ppt, gif, and jpg files. However, the preferred format is tif or eps, which would be required when the paper is accepted. Exceptionally at acceptance, ppt format is acceptable and pdf files may be provided for line art (see: http://exchanges.wiley.com/authors/digital-artwork_335.html).

Figures should be numbered using Arabic numerals. All figures, including supplementary figures, should be cited in the text. Each figure requires a separate legend.

All color figures will be reproduced in full color in the online edition of the journal at no cost to authors. Authors are requested to pay the cost of reproducing color figures in print (see 8.2).

The minimum requirements for resolution are: 1200 dpi/ppi for black and white images, such as line drawings or graphs, 300 dpi/ppi for picture-only photographs and at least 300 dpi for all color figures, and 600 dpi/ppi for photographs containing pictures and line elements, i.e., text labels, thin lines, and arrows. These resolutions refer to the output size of the file; if you anticipate that your images will be enlarged or reduced, resolutions should be adjusted accordingly.

3.5 Additional supporting information for online publication

Material that is not suitable for print publication such as very long tables, database information, movies, etc., can be published online as additional supporting information. The final decision to do so, however, lies with the editors. Please submit camera-ready files for this material as it will not be edited or altered in any way by the publisher.

4. MANUSCRIPT SUBMISSION

4.1 Original submissions

Please submit all new manuscripts online. Launch your web browser and go to <http://mc.manuscriptcentral.com/ijc-wiley>. Check for an existing account. If you are submitting for the first time, create a new account. Follow the step-by-step instructions for submission. Please note that all correspondence via ScholarOne Manuscripts automatically goes to the submitting author. Therefore, ideally, the corresponding author should submit the paper. Please upload the text in doc or rtf format, the tables in doc or rtf, and figures in tif or eps (exceptionally ppt or pdf for line art). It is permissible to upload everything in one file for review purposes but upon acceptance, individual files will be required.

During the online submission process, you will be asked to respond to questions concerning our journal policies. These submission questions and declarations have been designed to reflect best practices in scientific publication.

At the end of a successful submission, a confirmation screen with a manuscript number will appear and you will receive an e-mail confirming that the manuscript has been received by the journal. If this does not happen, please check your submission and/or contact technical support via the “Help” link.

4.1.1 Cover letter

Please introduce your work in a concise cover letter by addressing the following questions:

What is the aim of the study?

What are the significant and novel findings?

· How do these findings relate to the present state of the field?

This text can be used as a basis for the “Novelty and Impact” statements that are required both in the text file and on the online submission page.

The cover letter should also contain any other information about the manuscript or the authors that might be pertinent for the review process.

4.1.2 Authorship agreement and conflict of interest disclosure

Upon submission, the journal requires that the corresponding author ensures and takes responsibility that all coauthors agree to the submission to IJC and agree with the content and presentation of the paper. The corresponding author must also indicate at that time whether any author has a potential conflict of interest as per our policies. Space is provided for this on the ScholarOne Manuscripts submission page. Please note that upon acceptance, we require pen-on-paper signatures from all authors on our Author Agreement Form. We do not accept digital signatures.

4.1.3 Funding

We invite you to enter your sources of funding as part of the submission procedure using FundRef. By using this tool, standardized meta-data can be generated that helps streamline the processing of accepted articles that need to be deposited in funder databases such as PubMed Central. Furthermore, the funding data can be searched in other standardized databases.

4.1.4 Letters of permission

Permission is required from the appropriate investigators when “personal communication” or “unpublished data” is cited in the manuscript, or from another publisher if previously published material has been used in the manuscript.

4.2 Submission of revised manuscripts

4.2.1 Following decisions “minor revisions” and “major revisions”

If you have been invited to submit a revised manuscript, please submit it online via your author center. Instructions can be found there. Enter your point-by-point response to the reviewers’ comments at the “View and Respond” button. Upload only the copy of the revised paper in which all changes have been highlighted (underlined or marked).

4.2.2 Following decision “resubmit”

Please note that papers that have received a decision of “resubmit” usually require more extensive changes and should be resubmitted as a NEW manuscript. A point-by-point response should be included in the cover letter or uploaded as “supplementary material for review”. Please cite the number of the original paper in your cover letter.

5. POLICIES

5.1 Authentication of cell lines

As a consequence of the increasing use of cross-contaminated cell lines, the editors of IJC have taken measures to ensure that papers accepted for publication are not based on misidentified cells. Therefore, studies dealing with established human cell lines must provide a certificate of authentication (not older than 4 years) of the origin and identity of the cells. This is best achieved by DNA (STR or SNP) profiling (see below). For cell lines acquired within the last 4 years from a commercial source that guarantees cell line authenticity through in-house quality control measures, it is sufficient to provide their purchase order or invoice (N.B.: A published paper or a cell line data sheet available from the distributing company does not constitute sufficient documentation).

For authentication, authors should first check the list of confirmed misidentified and cross-contaminated cell lines to see whether the cell line they used is already known to be misidentified. Authors can either perform the profiling in their own laboratory (e.g., using a

commercially available kit) or use the service provided by an approved laboratory or cell bank ([click here for an exemplary list of possible service providers](#)). The DNA profile then needs to be cross-checked with the DNA profile of the donor tissue (in case of a new cell line) or with the DNA profile of other continuous cell lines such as provided by the data bank available through www.dsmz.de/fp/cgi-bin/str.html (personal registration required). In case the authentication is performed in their own laboratory, we ask the authors to sign and upload the IJC form confirming that profiles for human cell lines used in the study have been compared with this list and cross-checked with the STR profile database. If an approved service provider or cell bank has performed the authentication, we ask that a written statement be included in their report confirming the identity of the cells.

The following cell lines are presently exempt from this rule:

Short-term cultures of human tumors

Murine/rat/rodent cell lines (as a catalog of DNA profiles is not yet available)

Tumor cell lines established in the course of the study that is being submitted. However, we strongly advise authors to establish a profile for these cell lines because, as outlined above, as soon as the line has been in use for more than 4 years, authentication will be required again.

5.2 Authorship

5.2.1 Authorship criteria

Authorship is defined according to the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals¹. For submission, authors should meet these criteria and are welcome to report their individual contributions in the manuscript.

All authors must agree to any changes in authorship at any time during the review process, in particular if an author is being added or taken off the paper. For any changes in authorship after acceptance we require new author agreement forms from all authors.

We highly recommend that all authors provide their “Open Researcher and Contributor ID“(ORCID) when submitting a paper. Visit www.orcid.org for further information and to register.

5.2.2 Conflict of interest

A conflict of interest is defined as a situation in which a source of funding or any other financial and personal relationships might bias the authors’ work, in particular partial or complete funding from commercial sponsors (for example, commercial affiliations, patent-licensing arrangements). The editors reserve the right not to consider a manuscript if a sponsor has asserted control over the authors' right to publish their research results. See also the policy concerning Medical Writing Assistance.

5.2.3 Disclosures

In accordance with ICMJE recommendations¹, if the authors have a potential financial or personal conflict of interest, they must (1) declare the conflict of interest as part of the submission process, (2) disclose it in the manuscript, either in the acknowledgments or in appropriate separate sections, and, (3) upon acceptance, submit and sign the Conflict of Interest form .

5.2.4 Medical writing assistance

According to the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals¹ and as outlined therein, “writing or other assistance should be acknowledged and contributions specified in the manuscript”. We do not accept Mini Reviews or editorials written by individuals paid for that service and who did not make a conceptual contribution to the work.

5.3 Best-practice standards

5.3.1 Animal studies

In order to adhere to accepted state-of-the-art good scientific reporting, e.g., ARRIVE

criteria, research using animals should include the number and specific characteristics of these animals (including species, strain, sex, and genetic background) and the experimental, statistical, and analytical methods (including details of methods used to reduce bias such as randomization and blinding).

Approval of animal experiments should have been obtained by the appropriate local legal authorities.

5.3.2 Biological specimens

Collection, processing, and storage of biological specimens (cell lines, tissues, blood, serum/plasma, isolated cells, urine or other products derived from human beings) should adhere to good practice rules, as outlined for example by the Biospecimen Reporting for Improved Study Quality (BRISQ, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21433001>).

5.3.3 Gene, protein names and genetic profiling data

Please follow the official nomenclature rules for gene and protein names, such as gene names in italics, capital or lower case letters for human and murine genes, respectively, protein not in italics, etc. Authors should only use the official gene name as assigned by the respective gene nomenclature committee (for humans: HGNC at: www.genenames.org).

Regarding comprehensive data sets of genetic profiling (microarray) studies, raw data must be accessible in a publicly available database that requires MIAME format (for example, “GEO” or “Array Express”) upon submission of a paper. Authors are strongly encouraged to make available nucleic acid sequencing data that do not allow identification of individual patients on the basis of the sequence information, such as somatic mutation data obtained for gene panels, exomes, or the subfraction of protein-coding genes within whole genome sequence data. Such information can be provided via established databases (e.g., NCBI, EGA) or as supplementary information. At submission, therefore, please provide access to primary microarray or sequencing data, e.g., through the confidential password that is supplied by the database provider.

5.3.4 Human studies

Specific data on age, sex, and/or racial/ethnic groups should be provided, when appropriate, in describing outcomes of epidemiologic analyses or clinical trials; alternatively, it should be specifically stated that no sex-based or racial/ethnic-based differences were present.

A clear statement must be provided that the study was conducted after Human Experimentation Review and approved by an ethics committee, and that informed consent for using information and images was obtained.

Prospective clinical trials should be registered in a public trial registry and the registration number included in the paper.

5.3.5 Reporting guidelines

We encourage authors to use the standard reporting guidelines for their study, as applicable, and to consult and, if appropriate, upload the corresponding checklist (i.e., CONSORT-Randomized trials, STROBE- Observational studies, PRISMA-Meta-analyses, STARD – Diagnostic accuracy studies). IJC will publish the checklist as online supplementary material if a paper is accepted. We refer you to the Equator network for further information (<http://www.equator-network.org/>).

5.4 Scientific integrity

IJC has introduced procedures for checking the integrity of the data presented in the manuscript, as outlined below.

5.4.1 Duplicate submission and publication

In accordance with good scientific practice, a manuscript must not be submitted to more than one journal at the same time. In submitting to IJC you confirm that your manuscript has been submitted solely to this journal and is not published, in press, or submitted elsewhere.

Likewise, as per ICMJE recommendations¹, a paper that overlaps substantially with one

already published without clear, visible reference to the previous publication would constitute duplicate publication.

5.4.2 Image manipulation

Fabrication or falsification of data, as outlined in the Clinical and Laboratory Images in Publication³ (CLIP principles, in particular no. 4) and endorsed by our publisher, Wiley (<http://exchanges.wiley.com/ethicsguidelines>), is strictly forbidden. Only minimal adjustments of original images are allowed, and any processing and modifications should be disclosed to the editors, who could require the original data or images at any time during or after the review process. Information present in the original images, however, should not be eliminated, and adjustments of brightness, contrast, or color can be accepted only if applied to the whole image. Grouping of images from different gel or different parts of a gel should be made explicit in the legend. IJC has introduced a procedure of checking accepted manuscripts to ensure the integrity of the data presented in the figures.

5.4.3 Plagiarism

Upon submission authors should confirm that the work they are presenting is their own and neither the text nor the data have been wrongfully appropriated. If alerted to any allegations of potential plagiarism or misappropriation of text, IJC may choose to apply the iThenticate software to the paper. However, we also make random checks for plagiarism in submitted manuscripts as part of our procedures for maintaining scientific integrity in IJC publications.

5.4.4 Potential scientific misconduct management

Scientific misconduct is a serious allegation and poses a great challenge to the scientific community. Inherent to the problem is also the danger of prejudging involved parties. In response to the increase in reports of scientific misconduct to editors and publishers, IJC has established a policy concerning the management of any such allegations reported to our journal so as to promote best practice in dealing with them objectively. However, for reasons of fairness and transparency and in reciprocal good faith concerning confidentiality and accountability, anyone who will report potential misconduct to us must state their name and affiliation, and disclose the basis for the allegation. Any further information that can be provided would be helpful in investigating such allegations. IJC will honor all requests to maintain confidentiality of personal information that is disclosed to us in such reports.

IJC endorses the ICMJE1 requirements and handles each case, including retractions, by following the COPE guidelines.

6 EDITORIAL PROCESS

6.1 Submission

All submissions are first checked by the Editorial Office staff to ensure they meet our formal requirements and are then assessed by the editors for scientific content. Papers not reaching a high enough level of priority or not fitting within the scope of the journal are not sent for review, and the authors are informed by e-mail, without detailed comments. In some cases, the authors may be offered the option to automatically transfer the paper, without reformatting, to the editor of the open access journal *Cancer Medicine* (www.cancermedicinejournal.com).

6.2 Review process

Selected papers are sent for external review to experts in the field. The review process is single-blind, with the authors not being aware of the identity of the reviewers. Authors are invited to suggest potential reviewers for their paper (including address and email) as part of the online submission process. The authors also have the option of naming non-preferred reviewers. We aim to have a timely review process and usually reach a first decision in less than one month, although this can vary depending on the circumstances.

Under certain circumstances and upon special request, IJC is willing to conduct double-blind review of a manuscript. Please contact the Editorial Office about this when such a paper is submitted.

When a decision is reached, it is sent to the authors by email, including the comments of the referees. Possible decisions after review are: accept, minor revisions, major revisions, resubmit, and reject. In some cases, the authors of a paper rejected by IJC may be offered the option to automatically transfer the paper, along with any related peer reviews, to the editor of the open access journal Cancer Medicine (www.cancermedicinejournal.com).

If upon review the editors are interested in considering the manuscript further after additional work is conducted, authors will be invited to resubmit it to IJC within 3 months. The revised manuscript should be accompanied by a detailed reply to reviewers' comments, and changes performed should be highlighted in the text. Any questions concerning the requested changes/additional work or deadline extension should be addressed to the Editorial Office by fax or email before submission of the revised paper. Please always include the manuscript number in any correspondence and on any documents. Revised manuscripts may be assessed by the editors or returned to the original reviewers for re-evaluation. Therefore, the review process of the revised manuscript may take about a month in some cases. The editors maintain the option to reject a paper in a second or third round of revision if the specific concerns have not been addressed or if the paper still does not meet a high enough level of priority.

6.3 Appeals and rebuttals

Previously rejected papers will not be further considered, unless a prior appeal was made. Authors may appeal to an editors' decision, shortly after notification, by writing an e-mail, and including a detailed reply to the reviewers' comments. Each appeal will be evaluated by the editors, and a final decision will be communicated to the authors.

7 INFORMATION ON ACCEPTANCE

7.1 Copyright

Upon acceptance, authors identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to log in to Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

7.1.1 For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option (see 7.6) is not selected, the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed below: https://mc.manuscriptcentral.com/societyimages/ijc-wiley/ECTA_A-IJC_SAMPLE.pdf

7.1.2 For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option (see 7.6) is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit:

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html> .

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with Wellcome Trust and Research Councils UK requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

For RCUK and Wellcome Trust authors click on the link below to preview the terms and conditions of this license:

Creative Commons Attribution License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit:

<http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html> .

7.1.3 For NIH employees only

Wiley will accept the NIH Publishing Agreement (for further information, see www.wiley.com/go/nihmandate). For NIH grantees: please take note of the information in the check box on the eCTA regarding deposition in PubMed Central.

7.2 Author Agreement Form

Upon acceptance, we require pen-on-paper signatures from all authors on our Author Agreement Form. Each author who has checked the box on the Author Agreement Form indicating that he/she has a conflict of interest must also submit the Conflict of Interest form (p. 2 of the Author Agreement Form). These authors must provide a statement concerning any commercial sponsorship, commercial affiliations, stock/equity interests, or patent licenses of potential financial disclosure with the work presented in the submitted paper. The paper cannot be sent to the publisher until these forms are complete. Please also note that this disclosure must be indicated in the acknowledgments section or as a footnote in the final version of the paper.

7.3 Accepted articles

Further to acceptance in IJC and receiving final material, manuscripts are made publicly available online within 5 working days. At this stage accepted articles have been peer reviewed and accepted for formal publication, but have not been subject to copyediting, composition, or proof correction. The procedure provides for the earliest possible dissemination of research data following article acceptance. Accepted articles appear in pdf format only and are given a Digital Object Identifier (DOI), which means that they are in the public domain and can be cited and tracked. The DOI remains unique to a given article in perpetuity and can continue to be used to cite and access the article further to print publication. More information about DOIs can be found online at www.doi.org/faq.html Neither the UICC nor Wiley can be held responsible for errors or consequences arising from the use of information contained in Accepted Articles; nor do the views and opinions expressed necessarily reflect those of the UICC or Wiley.

7.4 Proofs

Page proofs will be sent electronically to the Corresponding Author approx. 2 weeks after accepted article publication and should be returned to the Production Editor (jrnprodIJC@cadmus.com) immediately. Significant textual alterations are unacceptable at proof stage without the written approval of the Editor-in-Chief, and they are likely to result in the delay of publication.

7.5 Early View

IJC is covered by the Publisher's Early View service, which allows for incremental online article publication in advance of print publication. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made subsequent to Early View publication. Early View articles can be cited and tracked by DOI.

7.6 OnlineOpen

OnlineOpen is available to authors of articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, [click here](#)

Authors wishing to make their articles OnlineOpen will be required to complete the online form.

Prior to acceptance, there is no requirement to inform the Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

7.7 Offprints

Corresponding authors will automatically receive a free PDF offprint by e-mail. Additional offprints can be ordered on the offprint order form, which accompanies the proofs.

7.8 Note to NIH grantees

Pursuant to NIH mandate, Wiley will post the accepted version of contributions authored by NIH grant-holders to PubMedCentral upon acceptance. This accepted version will be made publicly available 12 months after publication. For further information, [click here](#)

8 INFORMATION FOR PUBLICATION

8.1 Page charges

There is no fee for the first 8 pages of an article. A fee of US\$150.00 for each page beyond the first 8 will be charged. (To calculate the number of printed pages your manuscript will become, count the number of text pages, allowing a page for each table and figure, and divide the total by 3. This gives a rough estimate.)

8.2 Color charges

Please be aware that the cost of color printing will be incurred by the author. The color fee is US\$500 per page.

9 CONTACTS

9.1 Editorial Office

We invite inquiries to the Editorial Office at any time during the editorial process. For all matters concerning pre-submission, editorial policies and procedures, and general production matters, please contact the Heidelberg Editorial Office:

International Journal of Cancer
 Deutsches Krebsforschungszentrum
 Im Neuenheimer Feld 242, V962
 69120 Heidelberg, Germany
 Telephone: 49-6221-42-4800
 Fax: 49-6221-42-4809
 E-mail: intjcanc@dkfz.de
 Web: www.intjcancer.org

9.2 Publisher

Specific questions regarding your proofs and copy editing of your manuscript can be handled by the publisher, Wiley. You can reach the publisher's production department at atjrnprodIJC@cadmus.com

10 References

¹ International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. Update December 2014, available at: <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>

² National Library of Medicine. List of journals indexed in index medicus. Washington, DC: US Government Printing Office [published annually].

³ Lang TA, Talerico C, Siontis GC. Documenting clinical and laboratory images in publications: the CLIP principles. *Chest*, 2012,141(6):1626-32.