



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

EFEITO DA CURCUMINA NA MUCOSITE ORAL PÓS RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA – REVISÃO SISTEMÁTICA

[Effect of curcumin on oral mucositis after radiotherapy and chemotherapy – Systematic review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Pietro D' Alessandro

Orientador:

Professora Alexandra Neuza Arcanjo Ribeiro Coelho

Junho 2025

**EFEITO DA CURCUMINA NA MUCOSITE ORAL PÓS
RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA – REVISÃO SISTEMÁTICA**

[Effect of curcumin on oral mucositis after radiotherapy and chemotherapy – Systematic review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Pietro D'Alessandro

Orientador:

Professora Alexandra Neuza Arcanjo Ribeiro Coelho

Junho 2025

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha mais profunda gratidão à Professora Doutora Alexandra Arcanjo, minha orientadora, pela sua inestimável orientação, paciência e dedicação ao longo da elaboração desta dissertação. O seu rigor científico e a sua sensibilidade humana foram fundamentais para a concretização deste trabalho.

Agradeço igualmente ao Professor Duarte, cuja presença constante e apoio ao longo de todo o meu percurso académico representaram um pilar de segurança e encorajamento.

À Professora Patrícia Manarte, coordenadora do curso, e a todo o corpo docente da Universidade Fernando Pessoa, dirijo o meu reconhecimento mais sincero. Com os vossos ensinamentos, transmitiram-me não apenas conhecimento, mas também valores, princípios e a inspiração necessária para iniciar com confiança e entusiasmo a profissão que desde sempre sonhei exercer. Guardarei com carinho tudo o que aprendi convosco e comprometo-me a continuar a evoluir, com o intuito de promover e preservar a saúde dos futuros pacientes que me forem confiados.

Com infinito amor, agradeço à minha família, especialmente à minha mãe, que tornou possível esta grande oportunidade de realizar um sonho que representa também um caminho de redenção e crescimento pessoal. Ao meu pai, com quem, finalmente, poderei partilhar a nobre arte do cuidado e da saúde. Aos meus irmãos, na esperança de ser para eles um farol de exemplo e esperança. À minha adorada avó Enza, que me dedicou a sua vida desde o meu primeiro dia, e ao meu avô Pietro, cuja luz continua a guiar-me lá do alto.

Um agradecimento cheio de carinho ao meu tio Benni, sempre presente, à minha tia Sonia e aos meus amados primos Cecilia e Pierluigi. À minha tia MariaRosa, verdadeira guerreira, deixo também o meu afeto e admiração.

Aos meus amigos de uma vida - Giorgio, Riccardo, Mirko, Ninni e Davide - o meu sincero obrigado por nunca terem deixado de me apoiar, mesmo nos momentos mais difíceis, com uma presença constante e leal.

Não poderia deixar de agradecer com emoção à minha família portuguesa, com quem partilhei tantos momentos marcantes. Ao meu "irmão de coração" Rosario, e à sua querida Aurora; ao Ivan, verdadeiro mestre na minha formação prática; ao Giovanni, exemplo de maturidade; ao meu fraterno e sábio amigo Alberto; ao incansável e admirável Marco,

referência pela sua dedicação aos estudos; aos alegres Pedro e Enzo, que coloriram os meus dias com boa disposição e leveza; ao Ettore e ao Karim, sempre guiados pelos seus anjos da guarda.

Aos meus companheiros do quinto andar do Livensa, agradeço pelas memórias inesquecíveis de uma segunda juventude vivida com intensidade. A Valerio, já cirurgião-dentista, Tommaso, Pietrino, Giuseppe, MassimoGabriele, Stefano, Evelina, Chiara e Ilaria, deixo o meu eterno agradecimento pelos momentos de partilha, amizade e emoção.

Por fim, às minhas doces amigas Vittoria e Alessandra, com quem dividi desafios, superações e vitórias, deixo um abraço cheio de carinho. Juntos, tornámo-nos mais fortes.

A todos vocês, que direta ou indiretamente contribuíram para que este percurso fosse possível e tão significativo: o meu mais sincero e eterno obrigado.

RESUMO

A mucosite oral corresponde à inflamação da membrana mucosa da cavidade oral secundária a tratamentos de radioterapia e/ou quimioterapia sendo as áreas mais afetadas o palato mole, áreas amigdalíneas, mucosa oral e labial, língua, parede faríngea e mucosa laríngea. Esta condição pode surgir entre a segunda e a terceira semana do início do tratamento e durar até duas ou três semanas após o fim do tratamento. As intervenções no tratamento da mucosite oral visam principalmente aliviar os sintomas que esta provoca. Neste sentido, a curcumina mostra-se muito promissora como terapia de tratamento não farmacológico para a mucosite oral. Assim, o objetivo desta revisão sistemática é analisar os efeitos benéficos da curcumina na mucosite oral associada à quimioterapia e/ou radioterapia de cancro oral. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, nas bases de dados online de artigos científicos PubMed, ScienceDirect e Web of Science sendo que a estratégia de pesquisa nas várias plataformas passou pela utilização da seguinte combinação de palavras-chave: (Curcumin AND (oral mucositis) AND (head and neck cancer) AND (radiotherapy OR chemotherapy)). Foram definidos os seguintes critérios de inclusão: Ensaios clínicos incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos piloto e estudos comparativos, estudos realizados em humanos, estudos que abordam especificamente os efeitos da curcumina na mucosite oral relacionada a tratamentos oncológicos (quimioterapia ou radioterapia) e artigos nos idiomas português e inglês publicados nos últimos 11 anos (2014-2024). Dos 573 artigos iniciais foram incluídos 10 estudos, sendo estes avaliados quanto ao seu risco de viés pela ferramenta RoB2. Pela análise dos estudos selecionados verificou-se que a curcumina parece ser eficaz, bem tolerada e segura na prevenção e melhoria da mucosite oral induzida por radioterapia / quimioterapia em pacientes com cancro oral. Os resultados para a aplicação oral ou tópica da curcumina são semelhantes, mas dentro da aplicação tópica o gel apresentou melhores resultados com uma recuperação mais rápida e completa, melhor cicatrização e com menos efeitos colaterais. No entanto, ensaios clínicos randomizados de qualidade multicêntricos com formulações inovadoras de curcumina são necessários para apoiar ainda mais as evidências na prevenção e tratamento da mucosite oral. São também necessários mais estudos clínicos para confirmar a dosagem precisa e o tempo de administração da curcumina no tratamento de doentes com esta patologia.

Palavras-chave: Curcumina, oral mucosite, cancro da cabeça e pescoço, radioterapia, quimioterapia

ABSTRACT

Oral mucositis is the inflammation of the mucous membrane of the oral cavity secondary to radiotherapy and/or chemotherapy treatments, with the most affected areas being the soft palate, tonsillar areas, oral and labial mucosa, tongue, pharyngeal wall and laryngeal mucosa. This condition can appear between the second and third week of starting treatment and last up to two or three weeks after the end of treatment. Interventions in the treatment of oral mucositis mainly aim to alleviate the symptoms it causes. In this sense, curcumin shows great promise as a non-pharmacological treatment therapy for oral mucositis. Therefore, the objective of this systematic review is to analyze the beneficial effects of curcumin in oral mucositis associated with chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer. To this end, a bibliographic search was carried out in the online databases of scientific articles PubMed, ScienceDirect and Web of Science, and the search strategy on the various platforms involved using the following combination of keywords: (Curcumin AND (oral mucositis) AND (head and neck cancer) AND (radiotherapy OR chemotherapy)). The following inclusion criteria were defined: Clinical trials including randomized clinical trials, pilot studies and comparative studies, studies conducted in humans, studies that specifically address the effects of curcumin on oral mucositis related to oncological treatments (chemotherapy or radiotherapy) and articles in Portuguese and English published in the last 11 years (2014-2024). Of the 573 initial articles, 10 studies were included, which were assessed for their risk of bias using the RoB2 tool. The analysis of the selected studies showed that curcumin appears to be effective, well tolerated and safe in the prevention and improvement of oral mucositis induced by radiotherapy/chemotherapy in patients with oral cancer. The results for oral and topical application of curcumin are similar, but within the topical application, the gel showed better results with faster and more complete recovery, better healing and fewer side effects. However, high-quality multicenter randomized clinical trials with innovative curcumin formulations are needed to further support the evidence for the prevention and treatment of oral mucositis. More clinical studies are also needed to confirm the precise dosage and timing of curcumin administration in the treatment of patients with this condition.

Keywords: Curcumin, oral mucositis, head and neck cancer, radiotherapy, chemotherapy

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	ix
ABSTRACT	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xv
ÍNDICE DE TABELAS	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS.....	xix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. DESENVOLVIMENTO.....	7
2.1. Materiais e métodos.....	7
2.1.1. Fontes de pesquisa	7
2.1.2. Critérios de inclusão e exclusão	8
2.1.3. Avaliação da qualidade e risco de viés dos artigos incluídos.....	8
2.2. Resultados.....	9
2.2.2. Avaliação da qualidade e risco de viés dos artigos selecionados	10
2.2.3. Resultados dos estudos selecionados.....	11
2.3. Discussão	15
3. CONCLUSÃO.....	21
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representação gráfica do diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 9

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Utilização da estratégia PICO para definição dos elementos de pesquisa e formulação da questão de investigação	7
Tabela 2: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	10
Tabela 3 : Características dos estudos	12

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS OU ACRÓNIMOS

COVID-19	Doença por coronavírus 2019
EGF	Fator de crescimento epidermal
Gy	Grays
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IL-6	Interleucina-6
NCI-CTCAE	Escala de Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Cancro
NCI-CTC v.2	Escala de Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Cancro versão 2
NF-κB	Fator Nuclear Kappa B
NRS	Escala de Avaliação Numérica
OMAS	Escala de Avaliação de Mucosite Oral
OMS	Organização Mundial de Saúde
PICO	População; Intervenção, Comparação e <i>Outcome</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
ROS	Espécies reativas de oxigénio
RR	Relação de risco
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
TNF- α	Factor de Necrose Tumoral alfa
VAS	Escala Visual Analógica
WHO	<i>World Health Organization</i>

1. INTRODUÇÃO

O cancro de cabeça e pescoço é o sétimo cancro mais comumente diagnosticado em todo o mundo, com aproximadamente 750.000 novos casos relatados e cerca de 370.000 mortes pela doença em 2020, de acordo com o banco de dados Globocan 2020 (acessível online como parte do IARC *Global Cancer Observatory*) (Alfouzan, 2021).

Os cancros de cabeça e pescoço abrangem uma gama diversificada de doenças malignas, com aproximadamente 30 locais diferentes identificados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Podem acometer qualquer estrutura da cabeça e pescoço, bem como a cavidade oral (lábios, língua, palato duro, mucosa bucal, gengivas e assoalho da boca), faringe (que é dividida em nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe, cavidade nasal, seios paranasais e glândulas salivares (Ray-Chaudhuri, Shah & Porter, 2013).

A quimioterapia sistémica, a radioterapia ou ambas tornaram-se mais eficazes no tratamento do cancro de cabeça e pescoço, mas estão relacionadas a efeitos colaterais de curto e longo prazo (Paiar et al., 2020).

O termo mucosite oral é utilizado para a inflamação da membrana mucosa da cavidade oral secundária a tratamentos de radioterapia e/ou quimioterapia. As áreas mais afetadas são: palato mole, áreas amigdalíneas, mucosa oral e labial, língua, parede faríngea e mucosa laríngea (Bell & Kasi, 2023). Esta condição pode surgir entre a segunda e a terceira semana do início do tratamento e durar até duas ou três semanas após o fim do tratamento (Singh & Singh, 2020).

Os sinais e sintomas apresentados pelos doentes com mucosite oral evoluem ao longo do tratamento, iniciando-se com sensação de queimadura, aparecimento de eritema e edema, e evoluindo para necrose e ulceração dos tecidos. Este está associado a dor e pode causar odinofagia, disfagia, dificuldades na fala, disgeusia e subsequente desidratação e desnutrição. Além disso, os doentes ficam mais suscetíveis a infeções devido à perda de mucosa (Mallick, Benson & Rath, 2016).

Vários fatores influenciam o desenvolvimento da mucosite oral, relacionados com o doente e com a modalidade de tratamento utilizada para o cancro de cabeça e pescoço.

A mucosite oral tem incidência diferente consoante o tipo de abordagem terapêutica utilizada. Isto deve-se à área de ação dos tratamentos e à toxicidade que produzem nos diferentes tecidos. Nos doentes submetidos a radioterapia e quimioterapia concomitantes,

a mucosite oral atinge uma incidência de 95%. Este efeito adverso torna-se tão frequente na cavidade oral devido à elevada taxa de proliferação das suas células, que se renovam a cada 7-14 dias, e se tornam mais suscetíveis aos efeitos tóxicos dos fármacos citostáticos e da radiação ionizante. Quando estes tratamentos são administrados separadamente, a incidência varia em função de vários fatores (Almeida et al., 2022).

No caso da quimioterapia, a mucosite oral surge por volta do sétimo dia após o início da quimioterapia e pode durar até 2 ou 3 semanas. Os fatores que influenciam o seu desenvolvimento são: o tipo de agente antineoplásico, o modo de administração e a frequência. Entre 40-70% dos doentes que recebem agentes antineoplásicos sofrem de mucosite oral. A percentagem de doentes afetados aumenta se estes fármacos forem 5-fluorouracilo, cisplatina, metotrexato, doxorrubicina ou bleomicina (Dipalma et al., 2024).

Quando se utiliza radioterapia, os fatores que influenciam o desenvolvimento da mucosite oral são: a dose total do tratamento e o seu fracionamento (doses mais elevadas e tratamentos mais curtos aumentam o risco de desenvolvimento de mucosite), a área de irradiação e a técnica de radioterapia utilizada. Como os volumes irradiados envolvem principalmente áreas da mucosa oral, a incidência de mucosite sobe para 85-90% (Liu et al., 2021). Os primeiros sinais desta patologia podem ser observados a partir dos 10-20 *Grays* (Gy) de dose acumulada, coincidindo com a 2-3ª semana de radioterapia. Além disso, foi demonstrado que doses cumulativas acima de 50 Gy e quimioterapia concomitante aumentam a probabilidade de desenvolvimento de mucosite oral, embora o controlo do tumor seja muitas vezes melhor (Liu et al., 2021; Dipalma et al., 2024).

O processo fisiopatológico da mucosite oral pode ser dividido em 4 fases: inflamatória ou vascular, epitelial, ulcerativa ou bacteriológica e de cicatrização ou cura (Kusiak et al., 2020; Pulito et al., 2020; Elad et al., 2022; Bell & Kasi, 2023).

- Fase inflamatória ou vascular: é a fase de iniciação. Os danos no ácido desoxirribonucleico ocorrem como resultado da quimioterapia e da radioterapia, gerando espécies reativas de oxigénio que danificam vários componentes celulares. Os fatores de transcrição que regulam a expressão de genes pró-inflamatórios são ativados, produzindo citocinas pró-inflamatórias, que amplificam a resposta inflamatória.

- Fase epitelial: a capacidade de renovação dos tecidos é reduzida pela apoptose celular.
- Fase ulcerativa ou bacteriológica: quando ocorre a rotura do epitélio, forma-se um exsudato fibrinoso que favorece o aparecimento de úlceras e pseudomembranas.
- Fase de cicatrização ou cura: o epitélio é renovado e reparado através da proliferação epitelial. A duração desta fase pode variar em função da profundidade e extensão das lesões, da taxa de proliferação celular, da recuperação hematopoiética, do restabelecimento da flora microbiana local e da ausência ou presença de fatores que causam irritação mecânica ou infeções.

Não existe uma escala padrão para avaliar a gravidade da mucosite, mas três escalas são mais comumente utilizadas em publicações relacionadas com a mucosite oral. Em primeiro lugar, a classificação da mucosite oral segundo a Organização Mundial de Saúde é a mais utilizada e estabelece graus de acordo com a capacidade de deglutição e o aspeto da mucosa. Em segundo lugar, é utilizada a escala desenvolvida pelo Instituto Nacional do Cancro dos Estados Unidos, que se divide em duas partes: um exame clínico e um exame dos sintomas do paciente. Por fim, é também utilizada a escala do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), mas esta é apenas utilizada para avaliar a mucosite oral induzida pela radiação (Kawashita et al., 2020; Bell & Kasi, 2023).

À medida que o grau de mucosite oral progride, o doente apresenta um aumento da dor, maior dificuldade em deglutir e, conseqüentemente, agravamento do seu estado nutricional, sendo necessário em alguns casos o recurso à nutrição entérica (através de sondas) ou parentérica. Apresentam também dificuldade em falar, são mais suscetíveis a infeções e, nos casos mais graves, podem necessitar de interrupção do tratamento oncológico, o que piora o prognóstico (Lalla et al., 2019; Almeida et al., 2022).

A mucosite oral é uma doença iatrogénica, não evitável, com uma elevada taxa de incidência e que pode causar múltiplas e graves complicações. No entanto, não existem protocolos ou medicamentos específicos para tratar, prevenir ou aliviar os seus sintomas com sucesso (Elad et al., 2020).

É por esta razão que no caso da mucosite oral se deve atuar de forma multidisciplinar, destacando a importância dos cuidados antes, durante e após o tratamento oncológico. As intervenções no tratamento da mucosite oral visam principalmente aliviar os sintomas que esta provoca. Podem ser divididas em intervenções farmacológicas e não farmacológicas.

No caso das medidas farmacológicas, podem ser utilizados vários medicamentos, tais como anti-inflamatórios (por exemplo, benzidamina), antimicrobianos, analgésicos e anestésicos locais, fatores de crescimento, agentes mucoprotetores e corticosteróides (Mallik et al., 2016; Dharma et al., 2022).

No caso das intervenções não farmacológicas existem várias opções como o uso de crioterapia, terapia laser de baixa intensidade, suplementos nutricionais, cuidados orais básicos e terapias naturais. As terapêuticas com agentes naturais exercem os seus efeitos através de diversos mecanismos de ação, que consistem em atividade antioxidante, analgésica, anti-inflamatória, antifúngica e antisséptica (Colella et al., 2023).

O polifenol natural curcumina é o constituinte mais ativo do rizoma da planta de açafrão, *Curcuma longa* Linn. Encontrada em muitas regiões tropicais e subtropicais a *C. longa* pertence à família do gengibre, *Zingiberaceae* (Bachmeier & Melchart, 2019). O género *Curcuma* contém cerca de 120 espécies. Além de óleos voláteis e oleorresinas, *C. longa* contém três curcuminóides diferentes: 75-80% de curcumina, 15-20% de demetoxicurcumina e 3-5% de bisdemetoxicurcumina. Estes também estão presentes noutras espécies de curcuma, embora em concentrações mais baixas (Ghosh et al., 2021).

A curcumina mostra-se muito promissora como terapia de tratamento para a mucosite oral e, como este é um processo que envolve vários eventos moleculares e celulares, a terapia precisa ser multifatorial. Os tratamentos contra o cancro causam lesões nas células epiteliais da mucosa oral, levando à ativação de fatores como TNF- α e IL-6, que são pró-inflamatórios. A curcumina pode modular a inflamação e o dano tecidual inibindo o fator de transcrição NF- κ B, que regula a síntese de citocinas inflamatórias. Além de reduzir a inflamação, a curcumina possui poderosas propriedades antioxidantes que permitem neutralizar as espécies reativas de oxigénio (ROS), reduzindo o dano oxidativo às células da mucosa. Isso é particularmente importante, pois o stresse oxidativo amplifica a inflamação, agravando a mucosite. Além disso, a curcumina estimula a regeneração dos tecidos, aumentando os níveis de fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidermal (EGF), essenciais para o reparo da mucosa danificada. Isso acelera a cicatrização de úlceras orais e reduz a duração geral da mucosite oral (Dipalma et al., 2024).

Outro aspecto significativo é a capacidade da curcumina de modular a via apoptótica, protegendo as células epiteliais da morte prematura e mantendo a integridade da mucosa,

reduzindo assim a gravidade das úlceras. Além disso, a curcumina também apresenta potencial como agente antimicrobiano, aspecto relevante no manejo da mucosite, onde infecções secundárias podem complicar ainda mais o quadro clínico. Ao reduzir a carga microbiana na cavidade oral, a curcumina ajuda a prevenir complicações infecciosas, melhorando a cicatrização.

Apesar dos seus benefícios, a curcumina historicamente sofre de baixa biodisponibilidade, limitando a sua eficácia clínica. No entanto, inovações recentes, como as formulações de nanomicelas, melhoraram significativamente a sua capacidade de atingir os tecidos-alvo, potencializando os seus efeitos terapêuticos contra a mucosite e tornando-a uma opção mais prática e eficaz.

Desta forma, o objetivo desta revisão sistemática é analisar os efeitos benéficos da curcumina na mucosite oral associada à quimioterapia e/ou radioterapia de cancro oral.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Materiais e métodos

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Com este trabalho pretende-se responder à seguinte questão: “Quais os efeitos da curcumina no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia?”.

Para a formulação desta questão foram considerados os critérios PICO (População; Intervenção, Comparação e *Outcome*) que podem ser consultados na Tabela 1.

Tabela 1:

Utilização da estratégia PICO para definição dos elementos de pesquisa e formulação da questão de investigação

CRITÉRIO	DESCRIÇÃO
População (P)	Pacientes com cancro oral em quimioterapia e /ou radioterapia
Intervenção (I)	Utilização da curcumina para prevenção ou tratamento da mucosite oral
Comparação (C)	Com tratamento placebo, outros tratamentos ou nenhum tratamento
<i>Outcome</i> (O)	Alívio da dor, tempo de cicatrização, incidência da mucosite oral, gravidade da mucosite oral, atraso no início da mucosite oral

2.1.1. Fontes de pesquisa

Para a elaboração desta revisão sistemática foi realizada uma pesquisa bibliográfica, nas bases de dados *online* de artigos científicos *PubMed*, *ScienceDirect* e *Web of Science* e foram considerados artigos escritos em inglês e publicados desde 2014 até 2024.

A estratégia de pesquisa nas várias plataformas passou pela utilização da seguinte combinação de palavras-chave: (Curcumin AND (oral mucositis) AND (head and neck cancer) AND (radiotherapy OR chemotherapy)).

2.1.2. Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão enumeram-se os seguintes: (1) Ensaios clínicos incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos piloto e estudos comparativos; (2) Estudos realizados em humanos; (3) Estudos que abordam especificamente os efeitos da curcumina na mucosite oral relacionada a tratamentos oncológicos (quimioterapia ou radioterapia).

Os critérios de exclusão corresponderam aos seguintes: (1) Estudos *in vitro* ou em modelos animais; (2) Revisões de literatura, meta-análises (exceto para contextualização na introdução ou discussão) e relatos de casos; (3) Estudos sem dados quantitativos claros ou que não se concentram no uso de curcumina para a mucosite oral em pacientes com cancro; (4) Artigos ou estudos que não sejam em inglês ou português e sem uma versão em texto completo.

2.1.3. Avaliação da qualidade e risco de viés dos artigos incluídos

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada usando a Ferramenta RoB 2, que é projetada para avaliar possíveis vieses em cinco domínios: processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de desfechos ausentes, medição do desfecho e seleção dos resultados relatados (Sterne et al., 2019). Cada estudo foi classificado como de “baixo risco de viés”, “algumas preocupações” ou “alto risco de viés” com base nesses critérios.

2.2. Resultados

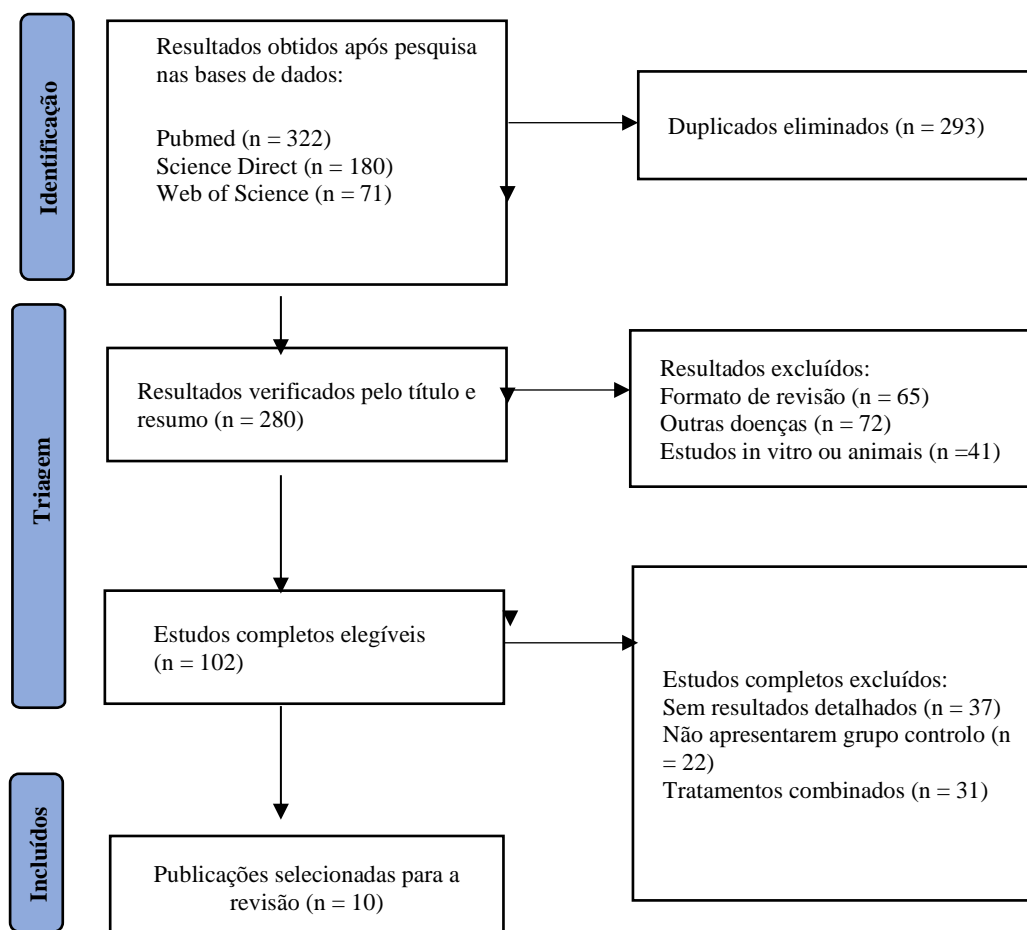
2.2.1. Seleção dos estudos

Na primeira fase foram aplicados os filtros na pesquisa efetuada, o limite temporal e artigos completos disponíveis online, resultando num total de 573 artigos. Destes foram eliminados 293 por se encontrarem duplicados. Nos 280 artigos obtidos realizou-se uma triagem inicial somente pela leitura do título e resumo que levou à exclusão de 65 por serem revisões, 72 por referirem outras doenças que não a mucosite oral e 41 por serem estudos *in vitro* ou em animais.

Para leitura integral, restaram um total de 102, tendo sido 92 eliminados por não apresentarem resultados detalhados (n = 37), não apresentarem grupo controlo (n = 22) ou apresentarem vários tratamentos combinados (n = 31). No final deste processo de seleção, foram encontrados 10 artigos, que foram incluídos nesta revisão (cf. Figura 1).

Figura 1.

Representação gráfica do diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)









2.2.2. Avaliação da qualidade e risco de viés dos artigos selecionados




A tabela 2 apresenta os resultados da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. Destes, dois apresentam um elevado risco de viés (Charanthimath et al., 2016; Adhvaryu et al., 2018) e três apresentam um baixo risco de viés no geral (Delavarian et al., 2019; Shah et al., 2020; Ramezani et al., 2023), sendo que os restantes cinco apresentaram um risco incerto no geral.

Tabela 2:

Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

	Processo de randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados de resultado ausentes	Medição do resultado	Seleção do resultado relatado	Risco de viés geral
Mansourian et al., 2015	-	+	-	+	+	-
Patil et al., 2015	-	X	+	+	-	-
Charanthimath et al., 2016	-	X	X	-	-	X
Adhvaryu et al., 2018	-	X	X	-	+	X
Delavarian et al., 2019	-	+	+	+	+	+
Shah et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Kia et al., 2021	+	-	+	+	-	-
Fardad et al., 2023	+	-	+	+	-	-
Ramezani et al., 2023	+	+	+	+	+	+

Alsalim et al., 2024						
-----------------------------	---	---	---	--	---	---

Legenda:  Baixo risco;  Risco incerto – Algumas preocupações;  Alto risco

2.2.3. Resultados dos estudos selecionados

As informações e dados mais relevantes, para a revisão, foram organizados em forma de tabela, que resume as suas principais características: autor, ano de publicação, tipo de estudo e amostra, tipo de tratamento de cancro, grupos de estudo, tempo de controlo, as escalas de avaliação da mucosite e resultados.

Tabela 3 :

Características dos estudos

Autor, Ano	Tipo de Estudo		Tipo de tratamento do cancro	Amostra	Grupos de estudo	Tempo de controlo	Avaliação da mucosite	Resultados
Mansourian et al., 2015	Ensaio randomizado controlado	clínico	Radioterapia	37 pacientes	Gel Curcuma longa Vs Placebo gel tópico	8 semanas	WHO, VAS	Eritema: Grupo Caso-4,9 mm, Grupo Controlo-8,9 mm; Úlcera: Grupo Caso-1,3mm, Grupo de controlo-7,9 mm
Patil et al., 2015	Ensaio randomizado controlado	clínico	Radioquimioterapia	20 pacientes	curcumina vs. colutório oral com clorexidina.	20 dias	WHO, OMAS, NRS	A curcumina foi mais eficaz do que a clorexidina no alívio da mucosite oral com menos efeitos colaterais
Charanthimath et al., 2016	Ensaio randomizado controlado	clínico	Radioquimioterapia	40 pacientes	Gel de curcumina vs gel de clorexidina	2 semanas	WHO, OMAS, NRS	O gel de curcumina é uma alternativa eficaz e segura ao gel de clorexidina no tratamento da mucosite
Adhvaryu et al., 2018	Ensaio controlado	clínico	Radioterapia/ Radioquimioterapia	204 pacientes	Radioquimioterapia convencional vs curcumina oral fortificada com piperina /dia +terapia convencional.	2 meses	WHO	Redução significativa na incidência de mucosite de 92% para 51% ($P \leq 0,001$) Mucosite de grau III e IV de 1,6% para 12,8% ($P \leq 0,001$).

Legenda: Escala Visual Analógica (VAS), Escala de Avaliação Numérica (NRS), Escalas da Associação Mundial da Saúde (WHO), Escala de Avaliação de Mucosite Oral (OMAS)

Tabela 4 :*Características dos estudos (Continuação)*

Autor, Ano	Tipo de Estudo	Tipo de tratamento do cancro	Amostra	Grupos de estudo	Tempo de controlo	Avaliação da mucosite	Resultados
Delavarian et al., 2019	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Radioterapia	32 pacientes	Nanocurcumina (80 mg/dia) vs. placebo durante a radioterapia para cancro; avaliados semanalmente quanto à gravidade da mucosite oral.	42 dias	NCI-CTC v.2	A nanocurcumina reduziu significativamente a gravidade da mucosite oral em comparação com o placebo, sem efeitos adversos notáveis.
Shah et al., 2020	Ensaio clínico randomizado controlado	Radioterapia	74 pacientes	colutório oral com curcumina a 0,1% vs colutório oral com benzidamina a 0,15%	6 semanas	WHO	Ambos os colutórios orais foram igualmente eficazes na prevenção de mucosite oral induzida por radiação grave
Kia et al., 2021	Ensaio clínico randomizado	Radioquimioterapia	50 pacientes	cápsulas de nanomicelas de curcumina, 80 mg, duas vezes ao dia vs placebo, duas vezes ao dia	7 semanas	WHO	As cápsulas de curcumina nanomicelosas foram eficazes na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia
Fardad et al., 2023	Ensaio clínico controlado	Quimioterapia	71 pacientes	Grupo A: spray oral de Mucosamin [®] , 4 inalações diárias por duas semanas. Grupo B: Curcumina gel 0,5%, 4x/dia por duas semanas. Grupo C: colutório oral com clorexidina 0,2%, diluído 1:1, por um minuto 4x/dia por duas semanas.	2 semanas	WHO, OMAS, NRS	A curcumina pode ser considerada uma terapia adjuvante promissora para mucosite oral em pacientes com cancro

Legenda: Escala de Avaliação Numérica (NRS), Escalas da Associação Mundial da Saúde (WHO), Escala de Avaliação de Mucosite Oral (OMAS), Escala de Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional do Cancro versão 2 (NCI-CTC v.2),

Tabela 5 :

Características dos estudos (continuação)

Autor, Ano	Tipo de Estudo	Tipo de tratamento do cancro	Amostra	Grupos de estudo	Tempo de controlo	Avaliação da mucosite	Resultados
Ramezani et al., 2023	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo	Radioterapia	45 pacientes	Colutório oral com curcumina (0,1% p / v). Cápsula mole de Sinacurcumina contendo 40 mg de curcuminóides sob a forma de nanomicelas (SinaCurcumin®40). Colutório oral placebo.	3 semanas	WHO, NRS	Os pacientes tratados com curcumina oral ou tópica apresentaram uma gravidade significativamente reduzida relacionada à mucosite oral durante as primeiras 3 semanas após a administração (valor de p < 0,001) em comparação com o placebo. O colutório oral com curcumina e as nanocápsulas de curcumina retardaram o aparecimento de mucosite
Alsalm et al., 2024	Ensaio clínico	Radioterapia	31 pacientes	Gel de curcumina vs Solução composta	8 semanas	WHO	O gel de curcumina reduziu a gravidade e a dor da mucosite oral induzida por radioterapia.

Legenda: Escala de Avaliação Numérica (NRS), Escalas da Associação Mundial da Saúde (WHO)

2.3. Discussão

Nesta revisão sistemática foram incluídos 10 estudos clínicos com diferentes formulações de curcumina.

As terapias tópicas são mais facilmente aplicadas e têm menos efeitos adversos em comparação com as terapias sistêmicas. O gel tópico de *C. longa* preparado usando 500g de pó de curcumina fresca diminuiu efetivamente os sintomas orais, reduzindo o tamanho das lesões orais, melhorando os graus de mucosite oral em pacientes com cancro submetidos a radioterapia (Mansourian et al., 2015). Noutro estudo, o gel de curcumina disponível comercialmente foi comparado com o gel de clorexidina obtendo uma cicatrização mais rápida da ferida, mais segura colocando-se assim como uma alternativa eficaz ao gel de clorhexidina (Charanthimath, 2016). O uso de 0,1% de colutório oral com nanocurcumina retardou o aparecimento da mucosite oral (Shah et al., 2020). O colutório oral com curcumina 0,004% foi mais bem tolerado e eficaz na redução dos sinais e sintomas da mucosite oral induzida por quimiorradioterapia (Patil et al., 2015).

No estudo de Delavarian et al. (2019) o uso de uma dosagem oral de nanocurcumina foi avaliado em pacientes com mucosite oral induzida por radiação para o tratamento de cancro da cabeça e pescoço. Um total de 32 pacientes estiveram envolvidos no estudo, e um ensaio clínico randomizado duplo-cego foi realizado para avaliar a eficácia da SinaCurcumina®, formulada como nanomicelas para aumentar a biodisponibilidade. Os resultados mostraram que a ocorrência de mucosite oral no grupo experimental foi tardia e a intensidade foi menor em comparação com o grupo controlo que recebeu o placebo. Não houve efeitos colaterais significativos com a nanocurcumina relatada nas informações de administração deste estudo, e isso sugere que ela é segura para uso e um medicamento eficaz para mucosite oral. Nenhum desses factos do uso clínico de nanocurcumina administrada por via oral no tipo de mucosite oral induzida por radiação estava disponível anteriormente. Portanto, este parece ser o primeiro relato clínico do mesmo, que documenta o estado da nanocurcumina na gestão e nas perspectivas de aplicação como um análogo comprovado para a terapia do cancro.

Contudo, aconselha-se mais estudos com mais números de casos e dosagem favoravelmente projetada para provar essa inferência e otimizar os protocolos de tratamento que possam surgir.

Em 2024, Sarah Adnan Alsalim e colaboradores conduziram um estudo para avaliar a eficácia do gel oral de curcumina em relação à mucosite oral induzida por radiação e a sua ligação com o fator de crescimento epidermal (EGF) salivar. Eles dividiram trinta e um pacientes submetidos à radiação na terapia de tumores do pescoço e da cabeça em dois grupos. Um recebeu uma formulação em gel que continha 10 mg de extrato de *Curcuma longa*, aplicado três vezes ao dia, enquanto o outro foi controlado por uma solução composta contendo tetraciclina, lidocaína, dexametasona e nistatina (Alsalim et al., 2024).

A diferença observada aqui é que, quando comparados ao grupo da solução composta, os pacientes do grupo curcumina apresentaram diferença significativa nas escalas da OMS e da VAS em relação ao nível de mucosite e dor. Além disso, durante a irradiação e no final da irradiação, o nível de fator de crescimento epidermal salivar foi significativamente elevado no grupo da curcumina. A conclusão do estudo foi que o gel de curcumina reduziu consideravelmente a gravidade da mucosite oral e a dor relacionada. Isso pode ser devido aos altos níveis de EGF, que apresentam melhor resposta cicatricial da mucosa e controle sobre os processos de lesão. Novos estudos envolvendo um tamanho de amostra maior devem ser realizados para replicar os resultados (Alsalim et al., 2024).

No estudo piloto realizado em 2015, Patil et al. avaliaram o papel do colutório oral com curcumina no tratamento da mucosite oral induzida por radioquimioterapia em pacientes com cancro. Isso incluiu 20 pacientes em tratamento com radioquimioterapia, que foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um usando colutório oral com curcumina e outro usando um colutório oral padrão com clorexidina. Os sintomas de mucosite oral dos pacientes foram classificados em três períodos de tempo diferentes: no início, após 10 dias e após 20 dias. A avaliação foi realizada na escala da OMS, OMAS e NRS.

Os resultados mostraram que o colutório oral com curcumina obteve resultados muito mais positivos do que a clorexidina na redução da dor, eritema e ulceração. As pontuações de NRS de dor, níveis de eritema e gravidade da ulceração mostraram uma melhoria significativa com o uso do colutório oral com curcumina, e as diferenças foram estatisticamente significativas. Além disso, efeitos adversos mínimos e excelente adesão foram comprovados em todos os pacientes tratados com o colutório oral com curcumina, em contraste com aqueles que foram tratados com clorexidina. Portanto, fica claro que o

colutório oral com curcumina não é apenas mais eficiente, mas também mais seguro no tratamento da mucosite oral associada à terapia do cancro (Patil et al., 2015).

Num ensaio clínico randomizado e duplamente cego, Fardad et al. avaliaram a eficácia do colutório oral com clorexidina, spray de mucosa e gel de curcumina no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes com cancro. Os seus resultados mostraram que todos os três produtos foram eficazes, mas o gel de curcumina mostrou uma recuperação mais rápida e completa, com menos efeitos colaterais. Estes resultados sugerem que a curcumina pode vir a ser um adjuvante de valor na mucosite oral (Fardad et al., 2023).

Já com o objetivo de prevenir e gerir a mucosite oral induzida por radiação, Shah et al. compararam a eficácia de um colutório oral contendo 0,1% de curcumina usando nanopartículas com outro contendo 0,15% de benzidamina. A curcumina mostrou-se promissora em adiar o início da mucosite oral por quinze dias, embora ambos os colutórios orais tenham sido igualmente eficazes na redução da gravidade da condição. Embora este tenha sido um estudo triplo-cego, randomizado controlado, apresenta também limitações: pequeno tamanho da amostra e elevada perda de seguimento. A curcumina foi considerada tão segura e eficaz quanto a benzidamina. O colutório oral com curcumina pode ser uma opção segura e eficaz em comparação com a benzidamina no tratamento da mucosite oral, retardando o seu aparecimento. Contudo, estudos adicionais, com amostras maiores e em doses variadas de curcumina, são indicados para fortalecer os resultados (Shah et al., 2020).

De acordo com Kia et al., a quimioterapia e a radioterapia usadas durante o tratamento do cancro muitas vezes levam à mucosite oral. Os tratamentos tradicionais oferecem alívio, mas não previnem a mucosite oral. A curcumina é um polifenol com propriedades anti-inflamatórias extraído da cúrcuma. No entanto, a biodisponibilidade da curcumina é baixa e, portanto, a sua eficácia pode ser melhorada pela preparação de nanomicelas de curcumina.

Num ensaio clínico, observou-se que os pacientes que receberam curcumina nanomicelar demonstraram condições de mucosite oral e dor menos graves em comparação com os pacientes a receber placebo, o que indicou a sua eficácia (Kia et al., 2021).

Num ensaio clínico randomizado simples-cego, Ramezani testou a eficácia de formulações orais e tópicas de curcumina na redução da gravidade e da dor da mucosite

oral induzida por radioterapia. Ambas as formulações de curcumina reduziram significativamente os sintomas de mucosite quando comparadas com o grupo placebo, embora nenhuma diferença significativa tenha sido observada entre os dois grupos que receberam as formulações de curcumina. A propriedade anti-inflamatória da curcumina foi apresentada como útil no tratamento da mucosite e outras condições relacionadas à radiação. O estudo teve as suas limitações, incluindo o pequeno tamanho da amostra, em parte devido à pandemia causada pelo COVID-19 (doença por coronavírus 2019). Desta forma, são necessárias pesquisas futuras para a replicação dos resultados com níveis mais altos de dosagens de curcumina e amostras maiores (Ramezani et al., 2023).

Verifica-se assim que os estudos preventivos (Mansourian et al., 2015; Adhvaryu et al., 2018; Delavarian et al., 2019; Shah et al., 2020) usando formulações de curcumina, apresentaram benefícios significativos em relação ao grupo controlo e foram melhores em retardar o início da mucosite oral, mostraram redução na gravidade da mucosite oral, sendo que dois deles (Adhvaryu et al., 2018; Delavarian et al., 2019) encontraram uma redução nas pausas de tratamento, apoiando assim a eficácia da curcumina no tratamento da mucosite oral. Destes estudos, dois (Mansourian et al., 2015; Shah et al., 2020) eram com formulações tópicos e dois (Adhvaryu et al., 2018; Delavarian et al., 2019) foram orais. Dois estudos terapêuticos (Patil et al., 2015; Charanthimath, 2016) usando a curcumina tópica mostraram redução na dor, eritema e tamanho da úlcera quando comparado aos controlos. A curcumina tópica em comparação com a clorexidina foi eficaz, mais segura e foi melhor na cicatrização rápida de feridas e melhor adesão do paciente.

Os estudos incluídos e relatados aqui demonstram claramente o potencial da curcumina na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia. Para comprovar ainda mais a consistência dos dados na literatura, é relevante citar revisões sistemáticas e meta-análises, que avaliaram os resultados de vários ensaios clínicos, sublinhando a significância estatística do enorme número de resultados relatados ao longo dos anos por vários pesquisadores.

A meta-análise realizada por Dharman e colaboradores incluiu 7 ensaios clínicos que encontraram a eficácia da curcumina no tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia, radioquimioterapia para cancro da cabeça e pescoço. O uso profilático de curcumina efetivamente retardava a incidência de aparecimento com uma

relação de risco (RR) de 0,38 e reduzia a gravidade da mucosite oral com RR de 0,48, estatisticamente significativo respectivamente em comparação com os controlos, mas não houve eficácia na prevenção da incidência geral de mucosite oral com RR de 0,99, não estatisticamente significativo (Dharman et al., 2021).

Também a revisão sistemática realizada por Dipalma e colaboradores incluiu 9 estudos clínicos que mostraram que a curcumina pode superar os tratamentos convencionais, como o colutório oral com clorexidina ou placebo, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e permitindo que eles continuem os tratamentos contra o cancro sem interrupções. A sua tolerabilidade foi outra vantagem demonstrada, pois os pacientes experimentam poucos efeitos colaterais (Dipalma et al., 2024).

Os resultados da nossa revisão sistemática vão então de encontro aos encontrados noutras revisões sistemáticas anteriores.

Contudo esta revisão sistemática apresenta limitações tais como a diferença no tratamento do cancro, diferentes formulações de curcumina e dosagem, diferentes instruções de utilização, duração da terapia e escalas de classificação da mucosite, pelo que os resultados obtidos devem ser analisados com cautela. É necessário, desta forma, realizar estudos que tentem padronizar a utilização da curcumina. Também a qualidade metodológica geral entre os estudos foi moderada.

A heterogeneidade dos estudos incluídos não permite o estabelecimento de orientações concretas. Nos diferentes estudos, foram utilizadas três formas diferentes de curcumina em doentes submetidos a diferentes tratamentos de radioterapia e/ou quimioterapia, sendo que apenas um artigo se debruçou exclusivamente sobre a quimioterapia. Assim sendo, não se pode concluir que a administração de curcumina também produza bons resultados quando administrada com medicamentos citostáticos. Além disso, os efeitos adversos que podem surgir não podem ser completamente associados ao uso de curcumina, uma vez que podem ser derivados do próprio tratamento do cancro.

No entanto, apesar destas limitações, uma avaliação dos resultados encontrados demonstrou que a curcumina proporciona bons resultados considerando os benefícios que oferece. Não causa efeitos adversos graves ou que comprometam a saúde dos doentes e é eficaz na redução da incidência, gravidade ou dor. No entanto, a apresentação mais eficaz não está determinada. Por esta razão, acreditamos que são necessários mais estudos para

Efeito da curcumina na mucosite oral pós radioterapia e quimioterapia – Revisão sistemática

determinar se a curcumina é realmente um tratamento não farmacológico eficaz para aliviar a mucosite oral e os seus sintomas.

3. CONCLUSÃO

Em conclusão desta revisão sistemática, a curcumina parece ser eficaz, bem tolerada e segura na prevenção e melhoria da mucosite oral induzida por radioterapia / quimioterapia em pacientes com cancro oral.

Há evidências moderadas a fortes de que a curcumina é eficaz em retardar o início e reduzir a gravidade média da mucosite e a intensidade da dor.

A curcumina foi considerada tão segura e eficaz quanto a benzidamina. Os resultados para a aplicação oral ou tópica da curcumina são semelhantes, mas dentro da aplicação tópica o gel apresentou melhores resultados com uma recuperação mais rápida e completa, melhor cicatrização e com menos efeitos colaterais.

Também o colutório oral com curcumina não é apenas mais eficiente do que a aplicação tópica, mas também mais seguro no tratamento da mucosite oral associada à terapia do cancro

No entanto, ensaios clínicos randomizados de qualidade multicêntricos com formulações inovadoras de curcumina são necessários para apoiar ainda mais as evidências na prevenção e tratamento da mucosite oral.

São também necessários mais estudos clínicos para confirmar a dosagem precisa e o tempo de administração da curcumina no tratamento de doentes com esta patologia.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adhvaryu, M., Vakharia, B., & Reddy, N. (2018). Curcumin Prevents Mucositis and Improves Patient Compliance in Head & Neck Cancer Patients Undergoing Radio-Chemotherapy. *Ann Med Chem Res*, 4(1), 1022.
- Alfouzan A. F. (2021). Radiation therapy in head and neck cancer. *Saudi medical journal*, 42(3), 247–254. <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.3.20210660>
- Almeida, L. C., Orcina, B. D. F., Maciel, A. P., Santos, D. D., Manzano, B. R., & Santos, P. S. D. S. (2022). Severe oral mucositis relating to pain and worse oral condition among patients with solid tumors undergoing treatment with FOLFIRI and 5-FU: a retrospective study. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, 140(4), 588–594. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0522.R1.22112021>
- Bell, A., & Kasi, A. (2023). Oral Mucositis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Charantimath, S. (2016). Use of curcumin in radiochemotherapy induced oral mucositis patients: A control trial study. *Int J Med Health Sci*, 10(3), 147-152.
- Colella, G., Boschetti, C. E., Vitagliano, R., Colella, C., Jiao, L., King-Smith, N., Li, C., Nuoh Lau, Y., Lai, Z., Mohammed, A. I., & Cirillo, N. (2023). Interventions for the Prevention of Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment: Evidence from Randomised Controlled Trials. *Current oncology (Toronto, Ont.)*, 30(1), 967–980. <https://doi.org/10.3390/curronc30010074>
- Delavarian, Z., Pakfetrat, A., Ghazi, A., Jaafari, M. R., Homaei Shandiz, F., Dalirsani, Z., Mohammadpour, A. H., & Rahimi, H. R. (2019). Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry*, 39(2), 166–172. <https://doi.org/10.1111/scd.12358>
- Dharman, S., G, M., Shanmugasundaram, K., & Sampath, R. K. (2021). A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of Radiotherapy/Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 22(6), 1671–1684. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.6.1671>
- Dipalma, G., Inchingolo, A. M., Latini, G., Ferrante, L., Nardelli, P., Malcangi, G., Trilli, I., Inchingolo, F., Palermo, A., & Inchingolo, A. D. (2024). The Effectiveness of Curcumin in Treating Oral Mucositis Related to Radiation and Chemotherapy: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 13(10), 1160. <https://doi.org/10.3390/antiox13101160>
- Elad, S., Cheng, K. K. F., Lalla, R. V., Yarom, N., Hong, C., Logan, R. M., Bowen, J., Gibson, R., Saunders, D. P., Zadik, Y., Ariyawardana, A., Correa, M. E., Ranna, V., Bossi, P., & Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2020). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 126(19), 4423–4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>

- Elad, S., Yarom, N., Zadik, Y., Kuten-Shorrer, M., & Sonis, S. T. (2022). The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(1), 57–77. <https://doi.org/10.3322/caac.21704>
- Fardad, F., Ghasemi, K., Ansarinejad, N., Khodakarim, N., Nasiripour, S., & Farasatinasab, M. (2023). A comparative study to assess the effectiveness of curcumin, mucosamin, and chlorhexidine in chemotherapy-induced oral mucositis. *Explore (New York, N.Y.)*, 19(1), 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2022.04.009>
- Kia, S. J., Basirat, M., Saedi, H. S., & Arab, S. A. (2021). Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC complementary medicine and therapies*, 21(1), 232. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03400-4>
- Kusiak, A., Jereczek-Fossa, B. A., Cichońska, D., & Alterio, D. (2020). Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2464. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072464>
- Lalla, R. V., Brennan, M. T., Gordon, S. M., Sonis, S. T., Rosenthal, D. I., & Keefe, D. M. (2019). Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2019(53), lgz011. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz011>
- Liu, S., Zhao, Q., Zheng, Z., Liu, Z., Meng, L., Dong, L., & Jiang, X. (2021). Status of Treatment and Prophylaxis for Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer. *Frontiers in oncology*, 11, 642575. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.642575>
- Mallick, S., Benson, R., & Rath, G. K. (2016). Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 273(9), 2285–2293. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6>
- Mansourian, A., Amanlou, M., SHIRAZIAN, S., MOOSAVIAN, J. Z., & Amirian, A. (2015). The effect of “Curcuma Longa” topical gel on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer.
- Paier, F., Cristaudo, A., Gonnelli, A., Giannini, N., Cocuzza, P., Montrone, S., Bruschini, L., Pasqualetti, F., Ursino, S., & Bonomo, P. (2020). Radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer: Is it something worth considering in the intensity modulated radiotherapy era? "A narrative review". *Head & neck*, 42(1), 131–137. <https://doi.org/10.1002/hed.25982>
- Patil, K., Guledgud, M. V., Kulkarni, P. K., Keshari, D., & Tayal, S. (2015). Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 9(8), ZC59–ZC62. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13034.6345>

- Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C., Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., & Strano, S. (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 39(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
- Ramezani, V., Ghadirian, S., Shabani, M., Boroumand, M. A., Daneshvar, R., & Saghafi, F. (2023). Efficacy of curcumin for amelioration of radiotherapy-induced oral mucositis: a preliminary randomized controlled clinical trial. *BMC cancer*, 23(1), 354. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10730-8>
- Ray-Chaudhuri, A., Shah, K., & Porter, R. J. (2013). The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *British Dental Journal*, 214(8), 387–393. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2013.380>
- Shah, S., Rath, H., Sharma, G., Senapati, S. N., & Mishra, E. (2020). Effectiveness of curcumin mouthwash on radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A triple-blind, pilot randomised controlled trial. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*, 31(5), 718–727. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_822_18
- Singh, V., & Singh, A. K. (2020). Oral mucositis. *National journal of maxillofacial surgery*, 11(2), 159–168. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_10_20
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., McAleenan, A., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, 14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>