

# Enxaguantes Oraís à Base de Cúrcuma no Tratamento da Mucosite Oral: Avanços, Mecanismos e Desafios

Turmeric-based Oral Rinses In Oral Mucositis Management: Advances, Mechanisms, And Challenges

Enjuagues Orales de Cúrcuma En El Tratamiento de La Mucositis Oral: Avances, Mecanismos y Retos

## RESUMO

**Objetivo:** avaliar a eficácia dos enxaguantes oraís à base de cúrcuma/curcumina na prevenção e redução da mucosite oral em pacientes submetidos à quimio-radioterapia.

**Métodos:** realizou-se uma busca sistemática em diferentes bases de dados e literatura cinzenta, considerando estudos publicados entre 2014 e outubro de 2024. Foram selecionados ensaios clínicos e revisões da literatura que investigaram a eficácia dos enxaguantes oraís contendo curcumina, excluindo estudos com outras formulações, como cápsulas e géis.

**Resultados e Conclusão:** quatorze estudos foram incluídos. Os resultados indicam que os enxaguantes com curcumina retardam o aparecimento da mucosite e reduzem sua gravidade, embora não previnam completamente sua incidência. Esses enxaguantes são seguros, de fácil aplicação e bem tolerados. No entanto, limitações metodológicas foram observadas nesses estudos, como amostras reduzidas e variabilidade nas dosagens. Ensaios clínicos robustos são necessários para validar esses achados e otimizar a biodisponibilidade da curcumina, trazendo maior eficácia no tratamento da mucosite oral.

**DESCRIPTORIOS:** Curcuma; Curcumina; Estomatite; Antissépticos Bucais; Quimiorradioterapia.

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the effectiveness of turmeric/curcumin-based oral rinses in preventing and reducing oral mucositis in patients undergoing chemo-radiotherapy. **Methods:** we conducted a systematic search across major databases covering studies published from 2014 to October 2024. Randomized clinical trials and literature reviews evaluating the efficacy of curcumin-based oral rinses were selected. Studies using different turmeric formulations (capsules, gels, or combinations with other compounds) were excluded. **Results and Conclusion:** fourteen studies were included. Findings suggest that curcumin-based oral rinses delay the onset of mucositis and reduce its severity, although they do not entirely prevent its occurrence. These rinses are safe, easy to use, and well-tolerated. However, methodological limitations were identified, such as small sample sizes and dosage variability. More robust clinical trials are necessary to validate these findings and improve curcumin bioavailability to enhance its effectiveness in oral mucositis treatment.

**DESCRIPTORS:** Curcuma; Curcumin; Stomatitis; Mouthwash; Chemoradiotherapy.

## RESUMEN

**Objetivo:** evaluar la eficacia de los enjuagues orales con cúrcuma/curcumina en la prevención y reducción de la mucositis oral en pacientes sometidos a quimiorradioterapia. **Métodos:** se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos y literatura gris, considerando estudios publicados entre 2014 y octubre de 2024. Se seleccionaron ensayos clínicos y revisiones sobre la eficacia de los enjuagues con curcumina, excluyendo otras formulaciones. **Resultados y conclusión:** se incluyeron 14 estudios, que indicaron que los enjuagues con curcumina retrasan la mucositis y reducen su gravedad, aunque no previenen totalmente su incidencia. Son seguros, fáciles de aplicar y bien tolerados. Sin embargo, los estudios presentan limitaciones metodológicas, como muestras pequeñas y variabilidad en las dosis. Se requieren ensayos clínicos más robustos para confirmar estos hallazgos y optimizar la biodisponibilidad de la curcumina, mejorando su eficacia en el tratamiento de la mucositis oral.

**DESCRIPTORIOS:** Curcuma; Curcumina; Estomatitis; Antisépticos Bucales; Quimiorradioterapia.

RECEBIDO EM: 07/02/2025 APROVADO EM: 20/02/2025

**Como citar este artigo:** Oliveira MMC, Filho IA, Rêgo ACM. Enxaguantes Oraís à Base de Cúrcuma no Tratamento da Mucosite Oral: Avanços, Mecanismos e Desafios. Saúde Coletiva (Edição Brasileira) [Internet]. 2025 [acesso ano mês dia];15(93):14881-14887 Disponível em: DOI: 10.36489/saudecoletiva.2025v15i93p14881-14887



## Márcia Marillac Cardoso Oliveira

Odontóloga. Especialista em Programa de Saúde da Família pela Faculdade de Ciências Médicas/FCM e Mestranda no Programa de Pós-graduação em Biotecnologia/Universidade Potiguar/Ânima Educação.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>



## Irami Araújo Filho

Médico Doutor em Ciências da Saúde pela UFRN e Ph.D pela Universidade Sorbonne/Paris Dide-

rot/Cirurgia Experimental. Docente do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia/Universidade Potiguar.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2471-7447>



## Amália Cinthia Meneses Rêgo

Farmacêutica Doutora em Ciências da Saúde pela UFRN. Coordenadora e docente no Programa de Pós-graduação em Biotecnologia/Universidade Potiguar.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0575-3752>

## INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma condição inflamatória frequente em pacientes com câncer submetidos a radioterapia e quimioterapia e manifesta-se através de sintomas extremamente dolorosos. Clinicamente apresenta-se como eritemas, erosões e ulcerações nos tecidos orais, resultando em intenso desconforto e perda de peso<sup>(1)</sup>. Pode também levar a complicações sistêmicas, aumentando o risco de infecções oportunistas e secundárias<sup>(2)</sup>.

Estima-se que até 80% dos pacientes que recebem radioterapia para cânceres de cabeça e pescoço desenvolverão algum grau de MO, sendo que mais de 50% dos casos atingem gravidade moderada a severa, classificadas entre os graus 3 e 4<sup>(3)</sup>.

Essa condição impacta negativamente a qualidade de vida dos pacientes e a adesão ao tratamento uma vez que sua forma grave torna o paciente incapaz de tolerar as terapias oncológicas. Além disso, o impacto econômico é substancial visto que os custos relacionados ao tratamento dos sinais e sintomas físicos, suporte nutricional, combate a infecções secundárias e internações hospitalares aumentarão consideravelmente<sup>(4)</sup>.

Segundo Sonis<sup>(5)</sup>, o custo adicional relacionado ao tratamento da MO induzida pela radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço pode chegar a US\$ 17.000 por paciente. Esse valor representa um impacto financeiro significativo tanto para os sistemas de saúde quanto para os pacientes, ressaltando a necessidade urgente de desen-

volver terapias eficazes e mais acessíveis para aliviar essa carga econômica e melhorar a qualidade do cuidado.

Atualmente, não há consenso para o tratamento da MO. As estratégias clínicas mais comuns para o seu manejo incluem cuidados bucais padronizados, uso de anti-inflamatórios, antimicrobianos, analgésicos, laserterapia e agentes tópicos<sup>(6-7)</sup>.

Apesar de diversos agentes terapêuticos e medidas paliativas terem sido amplamente investigados, até o momento, nenhum protocolo padrão de prevenção ou tratamento para MO mostrou-se completamente eficaz<sup>(8)</sup>. Em razão disso, a busca por alternativas terapêuticas que utilizem produtos naturais representa uma importante possibilidade devido ao menor risco de efeitos colaterais ou toxicidade comparado aos medicamentos tradicionais<sup>(9)</sup>.

Nesse cenário, a Cúrcuma (*Curcuma longa*), uma erva medicinal pertencente a família do gengibre (*Zingiberaceae*), tem sido objeto de investigação nos últimos anos devido seu potencial efeito antioxidante, analgésico, anti-inflamatório, antisséptico, antimicrobiano e anticarcinogênico<sup>(10)</sup>.

A curcumina, o principal pigmento bioativo extraído dos rizomas da *Curcuma longa*, é amplamente reconhecida por seus benefícios terapêuticos. Esse polifenol natural tem sido extensivamente investigado devido à sua vasta gama de efeitos biológicos, incluindo atividades anti-inflamatórias e antioxidantes<sup>(11)</sup>.

Rao *et al.*<sup>(12)</sup> foram pioneiros ao demonstrar a eficácia da cúrcuma como

enxaguatório bucal para retardar e reduzir a gravidade da MO causadas pelas terapias com radiação. Desde então, a curcumina tem sido alvo de interesse em várias pesquisas clínicas, as quais têm se dedicado a investigar mais profundamente seu potencial na prevenção e no alívio dos sintomas da MO.

Nessa perspectiva, o presente estudo se constitui em uma revisão integrativa com o propósito de avaliar a literatura cientificamente validada acerca da eficácia dos enxaguantes orais contendo Cúrcuma/Curcumina na prevenção e mitigação da MO em pacientes submetidos à quimio-radioterapia para câncer. Espera-se, portanto, que esse estudo contribua para uma compreensão atualizada do tema e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

## METODOLOGIA

Esta revisão integrativa analisou de forma abrangente o estado atual do conhecimento sobre o uso de enxaguantes orais à base de cúrcuma/curcumina no tratamento da mucosite oral (MO) em pacientes submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia. Para selecionar os estudos, foi realizada uma busca sistemática nas principais bases de dados científicas, identificando estudos relevantes publicados entre 2014 e outubro de 2024.

A estratégia de busca incluiu as palavras-chave: (curcuma OR turmeric OR Curcumin) AND ("oral mucositis" OR mucositis OR stomatitis) AND (mouthwash OR Mouthrinse OR "Oral Rinse"). Ensaios clínicos randomizados

bem como Revisões da Literatura foram incluídos nessa revisão com fins de proporcionar uma visão abrangente e atualizada sobre esse tema.

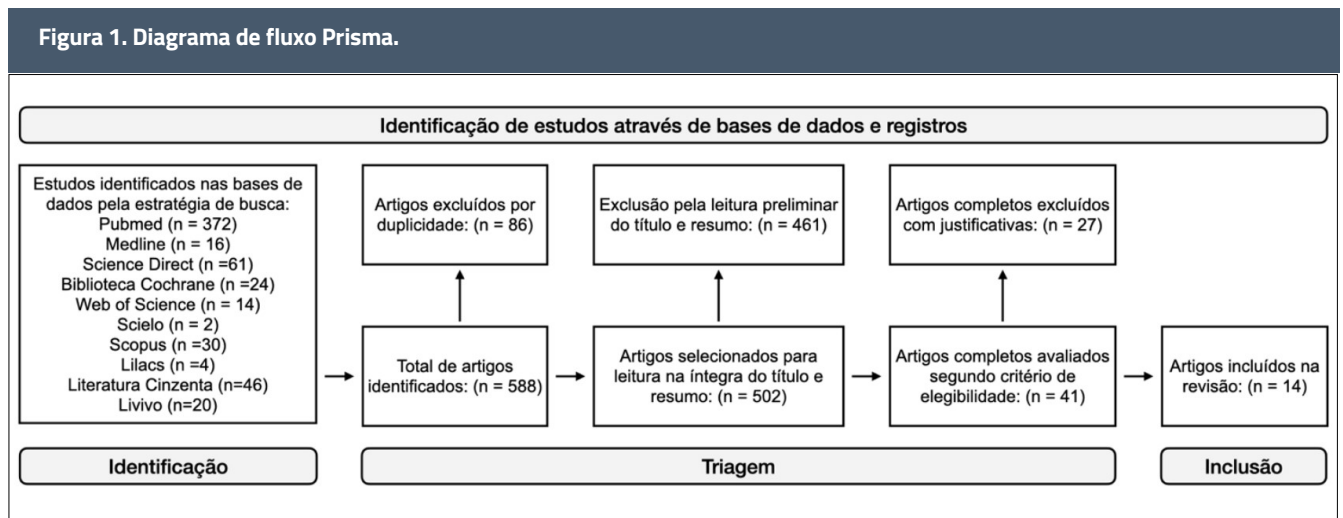
As referências duplicadas foram removidas utilizando o software de gestão de referências Rayyan. Dois revisores avaliaram os estudos de forma cega, baseando-se em seus títulos e resumos, e eliminaram aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Em casos de divergência entre os revisores sobre a

inclusão de um estudo, um terceiro revisor foi consultado para resolver a discordância.

Após essa triagem inicial, os artigos relevantes que atendiam aos critérios de inclusão foram submetidos à leitura completa. No total, 14 artigos foram selecionados para integrar esta revisão.

Foram incluídas pesquisas que avaliaram a eficácia de enxagantes orais à base de cúrcuma em comparação com placebo ou outros grupos controle e excluiu-se as pesquisas que utilizaram for-

mulações em formatos diferentes de enxagantes orais, como cápsulas ou géis, além daqueles que envolveram combinações de cúrcuma com outros compostos. A exclusão visa focar exclusivamente no efeito dos enxagantes orais com curcumina, garantindo maior precisão na análise da eficácia dessa apresentação terapêutica. As diretrizes PRISMA garantiram um processo de seleção transparente (Figura 1).



Adaptado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n7

## RESULTADOS

Foram identificados 14 estudos após a realização do método de seleção. Os principais pontos desses estudos estão

apresentados em forma de tópicos nas tabelas a seguir: na Tabela 1, estão listados os Ensaio Clínicos; e na Tabela 2, os estudos de Revisão.

**Tabela 1. Principais pontos abordados nos estudos do tipo Ensaio Clínicos.**

Limitações do estudo	Amostra pequena, curta duração da intervenção (5 dias), estudo unicêntrico, avaliação subjetiva da MO e da dor.	Amostra pequena, unicêntrico, sem cegamento no grupo da cúrcuma, sem avaliação da dor ou da qualidade de vida.	Amostra pequena, alta desistência afetando a confiabilidade, influência da natureza autolimitada da MO e da resposta dose-dependente à radioterapia.	Detalhes insuficientes sobre o cegamento.	Amostra pequena e fatores de confusão (local/dose de radiação)
Principais Resultados e Conclusão	Enxaguante de cúrcuma: Redução da gravidade da MO Enxaguante oral salino: Também reduziu a MO Comparação: Diferença significativa apenas nos dias 4 e 5.	Cúrcuma: Retardou e reduziu a gravidade da MO, menos casos intoleráveis (14/39) e menos perda de peso.	Enxaguante c/ curcumina: Início retardado da MO, eficácia semelhante à da benzidamina na prevenção da MO grave, e boa tolerabilidade. Início médio da MO 7 dias (benzidamina), 21 dias (curcumina), com um risco 50% menor no grupo da curcumina	Enxaguante c/ cúrcuma foi mais eficaz na redução da gravidade da MO do que o enxaguante c/ benzidamina.	Curcumina (oral/tópica): Menos gravidade e queimação nas 3 primeiras semanas. No final, 33% (enxaguante) e 15% (nanocápsulas) sem úlceras. Placebo (Todos desenvolveram MO). Redução da dor semelhante entre enxaguante e nanocápsulas.

# Revisão Integrativa

Oliveira MMC, Filho IA, Rêgo ACM

Enxaguanes Oraís à Base de Cúrcuma no Tratamento da Mucosite Oral: Avanços, Mecanismos e Desafios

Característica da Intervenção	Controle	Solução salina (0,9 g/100 mL de água), bochecho 50mL 3x/dia durante 5 dias	Colutório com iodopovidona. Bochecho 10 ml 2x/dia durante 7 semanas.	Colutório de benzidamina 0,15%. 10 ml 3x/dia durante 6 a 7 semanas.	Colutório de benzidamina	Colutório com placebo (10 ml 3x/dia durante 21 dias).
	Intervenção	Colutório de cúrcuma (1,5 g/50 ml de água), bochecho de 50 ml 3x/dia durante 5 dias.	Colutório de cúrcuma (400 mg/80 ml de água), bochecho 10 ml 6x/dia durante 7 semanas	Nanocurcumina 0,1% colutório. 10 ml de elixir bucal 3x/dia durante 6 a 7 semanas.	Colutório de cúrcuma (400 mg/80 ml de água), bochecho 6x/dia durante 7 semanas.	Enxaguante com curcumina 0,1% (10 ml, 3x/dia, 21 dias) e nanocápsula (40mg/dia), até 21 dias).
Amostra		40 pacientes	79 pacientes	17 pacientes	88 pacientes	45 pacientes
Tipo de estudo		Ensaio Clínico Não Randomizado	Ensaio Clínico Randomizado	Ensaio Clínico Randomizado Triplo cego	Ensaio Clínico Randomizado	Ensaio Clínico Controlado, Randomizado e simples cego
Autor/Ano		Saldanha, 2014 <sup>(13)</sup>	Rao et al., 2014 <sup>(12)</sup>	Shah et al., 2020 <sup>(14)</sup>	Thomas et al., 2023 <sup>(15)</sup>	Ramezani et al., 2023 <sup>(16)</sup>

**Tabela 2. Principais pontos abordados nos estudos do tipo Revisão da Literatura.**

Limitações do estudo	Necessidade de ensaios clínicos randomizados, bem projetados e em grande escala. Poucos estudos e número reduzido de pacientes.	Amostras pequenas, qualidade metodológica moderada e possível introdução de viés.	Aplicabilidade humana limitada (maioria dos estudos em animais). São necessários mais estudos sobre a dose mais eficaz e a segurança das formulações. A baixa biodisponibilidade reduziu a eficácia.	Amostra pequena: mais pesquisas em populações maiores e diversas são necessárias. Alta variabilidade nas doses da radiação recebida, duração do tratamento, desenho do estudo e formulação da cúrcuma.	Necessidade de ensaios clínicos randomizados, bem projetados e em grande escala. Estudos devem considerar a influência dos esquemas de quimioterapia.	Alta heterogeneidade nas formulações e concentrações da cúrcuma. Poucos estudos e falta de informações sobre quimioterapia/radioterapia e outros efeitos colaterais.	Necessidade de mais ensaios clínicos randomizados cegos. Amostras pequenas limitaram conclusões sobre eficácia.	Fatores de confusão, como local de radiação e dose, que afetam a gravidade da MO.	Métodos de administração e doses de curcumina não uniformes. Falta de critérios consistentes de avaliação para MO.
Resultados Terapêuticos	Retarda o início da MO Reduz a gravidade Reduz score de dor	Previne MO Grave	São seguros e bem tolerados. Nanoformulações melhoram a biodisponibilidade.	Reduz a gravidade da MO São seguros e bem tolerados	Eficácia maior que placebo (P <0,05).	Reduz o score da dor, a gravidade da MO, o eritema e o tamanho da úlcera.	Reduz a gravidade da MO, o score de dor e promove a cicatrização da úlcera.	Reduz a gravidade da MO, o score de dor e a perda de peso, melhorando sintomas como disfagia.	Reduz a incidência da MO grave e a perda de peso, melhorando sintomas como disfagia.
Desenho do estudo	Revisão Sistemática com Metanálise	Revisão Sistemática com Metanálise	Revisão Integrativa	Revisão Integrativa	Revisão Sistemática com Metanálise	Revisão Sistemática	Revisão Sistemática	Revisão Sistemática com Metanálise	Revisão Sistemática com Metanálise
Referências	Dharma, 2021 <sup>(17)</sup>	Zhang et al., 2020 <sup>(18)</sup>	Akbari et al., 2020 <sup>(19)</sup>	Hegde et al., 2023 <sup>(20)</sup>	Yu et al. 2020 <sup>(20)</sup>	Normando et al., 2019 <sup>(22)</sup>	Wahyuni et al., 2021 <sup>(23)</sup>	Wu et al., 2024 <sup>(24)</sup>	Zhang; Tang; Wei, 2021 <sup>(25)</sup>

## DISCUSSÃO

A radioterapia (RT) neoadjuvante, seja em monoterapia ou em combinação com a quimioterapia (QT), constitui uma abordagem terapêutica que demonstrou

ser eficaz em melhorar as taxas de sobrevida global de pacientes com câncer, entretanto, frequentemente estão associados à ocorrência de mucosite oral (MO) <sup>(26-27)</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS) <sup>(28)</sup> classifica a gravidade da MO em graus

que variam de 0 (mucosa intacta) a 4 (úlceras graves e dor intensa).

A RT e a QT causam danos genéticos diretos, resultando em quebras nas fitas de DNA, apoptose das células epiteliais basais e produção de espécies reativas de

oxigênio, ativando o fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). Este, por sua vez, regula a expressão de citocinas pró-inflamatórias e proteínas de adesão, desempenhando um papel central na patogênese da MO<sup>(29)</sup>

A curcumina, principal composto ativo da cúrcuma, tem se destacado como uma terapia promissora devido à sua capacidade de inibir a ativação do NF- $\kappa$ B, suprimir citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8, além de prevenir a adesão bacteriana em modelos de MO<sup>(30-31)</sup>.

Dada a relevância do tema, foi realizada uma análise abrangente de estudos publicados até outubro de 2024. Os achados indicam que a aplicação tópica (bochecho) de curcumina nas superfícies mucosas representa uma estratégia de tratamento promissora, pois retarda o início da mucosite oral e reduz sua gravidade, embora não previna totalmente a condição. A formulação em colutório apresenta vantagens devido à sua facilidade de aplicação, praticidade e boa tolerabilidade pelo paciente<sup>(15-18, 22,24)</sup>.

Destaca-se que apesar das propriedades farmacológicas benéficas, entretanto, a curcumina enfrenta desafios em sua eficácia terapêutica devido à sua biodisponibilidade limitada, baixa solubilidade em soluções aquosas e metabolização rápida<sup>(32)</sup>. Para elevar sua biodisponibilidade, diferentes formulações como micelas, nanopartículas, lipossomas e dispersões sólidas foram exploradas por meio de estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos<sup>(20)</sup>.

A maioria dos estudos que investigaram os efeitos anti-inflamatórios da cúrcuma/curcumina apresentou resultados promissores. No entanto, esses achados devem ser interpretados com cautela devido à alta heterogeneidade entre os estudos analisados. As variações nas dosagens de curcumina utilizadas e as diferenças nos grupos controle, que aplicaram abordagens terapêuticas distintas, dificultam a comparação direta entre os resultados. Além disso, o tamanho reduzido das amostras em muitos desses estudos compromete a generalização dos dados obtidos<sup>(14,17,19,21)</sup>.

A inclusão tanto de ensaios clínicos randomizados quanto não randomizados também eleva o risco de viés, o que afeta a qualidade das evidências. A resposta dos pacientes à radioterapia, influenciada pela dose recebida, e a natureza autolimitada da MO são outros fatores que contribuem para a variabilidade nos resultados<sup>(14)</sup>. Outros fatores de confusão incluem o local da radiação e a dose aplicada, que impactaram diretamente os desfechos<sup>(16)</sup>.

A biodisponibilidade limitada da curcumina também é um desafio significativo, dificultando sua aplicação clínica eficaz. A baixa solubilidade e rápida metabolização da curcumina no organismo restringem sua absorção, o que reduz a eficácia terapêutica, especialmente em tratamentos de curto prazo, onde resultados rápidos são necessários<sup>(33)</sup>.

Para superar essas limitações, pesquisas mais recentes têm se focado na melhoria das formulações de curcumina. Uma das abordagens promissoras é a formulação bioaprimorada, que combina curcumina com outros curcuminóides, mostrando resultados positivos na redução da gravidade da MO, disfagia e dor<sup>(34)</sup>. Além disso, o uso de nanoformulações de curcumina em enxaguantes bucais também tem demonstrado maior eficácia, sugerindo novas possibilidades de tratamento<sup>(14)</sup>.

Futuros estudos multicêntricos com formulações padronizadas e inovadoras de curcumina são essenciais para consolidar as evidências sobre sua eficácia na MO. Ensaios clínicos bem delineados, com um controle mais rigoroso das variáveis, são fundamentais para minimizar os riscos de vieses.

A adoção de rigorosos critérios metodológicos, portanto, é essencial para garantir a comparabilidade dos resultados obtidos. Através de protocolos de estudo mais precisos e da padronização adequada, será viável avaliar com maior confiança o impacto da curcumina na prevenção e no tratamento da mucosite oral.

## CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão eviden-

ciam a eficácia do enxaguante oral à base de cúrcuma na prevenção e redução da gravidade da mucosite oral em pacientes oncológicos submetidos à quimiorradioterapia.

Para fortalecer a confiabilidade e aplicabilidade dessas pesquisas, entretanto, é fundamental conduzir ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos de alta qualidade. Esses estudos devem incluir amostras mais robustas para aumentar a representatividade e minimizar erros estatísticos. Além disso, é necessário um rigoroso controle das variáveis, como o tempo de radiação, a localização da aplicação, as doses administradas de curcumina, o uso de placebo e cegamento para evitar vieses.

Recomenda-se, também, uma duração prolongada de acompanhamento para avaliar os efeitos a longo prazo, juntamente com a investigação de diferentes doses de curcumina para determinar sua eficácia e segurança no tratamento da MO. Esses fatores são essenciais para garantir resultados mais consistentes e clinicamente relevantes.

Somado a isso, é essencial desenvolver novas formulações de curcumina que minimizem os desafios da sua biodisponibilidade, com efeitos adversos reduzidos. Nesse contexto, a nanoformulação da curcumina surge como uma promissora estratégia, capaz de aumentar sua biodisponibilidade e reduzir sua rápida degradação no organismo.

Por fim, um estudo rigoroso de custo-benefício, aliado a análises de viabilidade logística e de acesso, poderia fundamentar melhor a introdução desse tipo de produto em Sistemas de Saúde Pública ou na rede Privada. Tais estudos permitiriam avaliar a viabilidade econômica do uso da curcumina ampliando seu alcance e acessibilidade, especialmente para populações com menor poder aquisitivo. Isso poderia representar um importante avanço na oferta de terapias mais eficazes e de baixo custo para o tratamento da MO.

## REFERÊNCIAS

1. Sio TT, Le-Rademacher JG, Leenstra JL, Loprinzi CL, Rine G, Curtis A, et al. Effect of Doxepin Mouthwash or Diphenhydramine-Lidocaine-Antacid Mouthwash vs Placebo on Radiotherapy-Related Oral Mucositis Pain: The Alliance A221304 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(15):1481-1490.
2. Braga FTMM, Santos ACF, Bueno PCP, Silveira RCCP, Santos CB, Bastos JK, et al. Use of Chamomilla recutita in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancer Nurs*. 2015;38(4):322-329.
3. de Vries J, Poelman A, Sidorenkov G, Festen S, de Bock GH, Langendijk JA, et al. The association of frailty and outcomes of geriatric assessment with acute radiation-induced toxicity in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2022;130:105933.
4. Niikura N, Ota Y, Hayashi N, Naito M, Kashiwabara K, Watanabe K, et al. Evaluation of oral care to prevent oral mucositis in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer patients treated with everolimus (Oral Care-BC): randomized controlled phase III trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(9):879-82.
5. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. 2009;45(12):1015-20.
6. Galloway T, Amdur RJ. Management and prevention of complications during initial treatment of head and neck cancer: UpToDate. 2024out. <https://medilib.ir/uptodate/show/3408>.
7. Armelin MVL, Jurado SR, Saraiva KVO, Corazza AV, Silva GD, Sanchez A. O uso do laser de baixa potência por enfermeiro no tratamento de lesões cutâneas e orais. *Nursing (São Paulo)*. 2019;22(253):3006-10.
8. dos Santos Filho EX, da Silva ACG, de Ávila RI, Batista AC, Marreto RN, Lima EM, et al. Chemopreventive effects of FITOPROT against 5-fluorouracil-induced toxicity in HaCaT cells. *Life Sci*. 2018; 193:300-8.
9. Baharvand M, Jafari S, Mortazavi H. Herbs in Oral Mucositis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):ZE05-ZE11.
10. Huang X, Zheng Y, Zhang X, Mai H, Zeng L, Liu X, et al. Diagnosis and Management of Skull Base Osteoradionecrosis After Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma. *Laryngoscope*. 2006;116(9):1626-31.
11. Nagpal M, Sood S. Role of curcumin in systemic and oral health: An overview. *J Nat Sci Biol Med*. 2013; 4(1): 3-7
12. Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK, Rao P, Rai MP, Fayad R, et al. The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(3):201-10.
13. Saldanha SP. A Comparative Study to Assess the Effectiveness of Turmeric Mouth Wash versus Saline Mouth Wash on Treatment Induced Oral Mucositis (Tiom) in a Selected Hospital at Mangalore. *J Clin Res Bioeth*. 2014;5(6).
14. Shah S, Rath H, Sharma G, Senapati SN, Mishra E. Effectiveness of curcumin mouthwash on radiation-induced oral mucositis among head and neck cancer patients: A triple-blind, pilot randomised controlled trial. *Indian J Dent Res*. 2020;31(5):718-27.
15. Thomas PL, Kang HK, Rishi KS. Randomized Control Study of the Effects of Turmeric Mouthwash on Oral Health Status, Treatment-Induced Mucositis, and Associated Oral Dysfunctions Among Patients with Head and Neck Cancer. *Cancer Nurs*. 2023;46(1):36-44.
16. Ramezani V, Ghadirian S, Shabani M, Boroumand MA, Daneshvar R, Saghafi F. Efficacy of curcumin for amelioration of radiotherapy-induced oral mucositis: a preliminary randomized controlled clinical trial. *BMC Cancer*. 2023;23(1):354.
17. Dharman S, G Marahathavalli, Shanmugasundaram K, Sampath RK. 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 Pac J Cancer Prev.* 2021;22(6):1671-84.
18. Zhang X, Sun D, Qin N, Liu M, Zhang J, Li X. Comparative prevention potential of 10 mouthwashes on intolerable oral mucositis in cancer patients: A Bayesian network analysis. *Oral Oncol.* 2020; 107:104751.
19. Akbari S, Kariznavi E, Jannati M, Elyasi S, Tayarani-Najaran Z. Curcumin as a preventive or therapeutic measure for chemotherapy and radiotherapy induced adverse reaction: A comprehensive review. *Food Chem Toxicol.* 2020; 145:111699.
20. Hegde M, Girisa S, BharathwajChetty B, Vishwa R, Kunnumakkara AB. Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far? *ACS Omega.* 2023;8(12):10713-46.
21. Yu YT, Deng JL, Jin XR, Zhang ZZ, Zhang XH, Zhou X. Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(16):e19661.
22. Normando AGC, de Meneses AG, de Toledo IP, Borges GÁ, de Lima CL, Dos Reis PED, et al. Effects of turmeric and curcumin on oral mucositis: A systematic review. *Phytother Res.* 2019;33(5):1318-29.
23. Wahyuni IS, Sufiawati I, Nittayananta W, Puspitasari IM, Levita J. Efficacy and safety of plant-based therapy on recurrent aphthous stomatitis and oral mucositis in the past decade: a systematic review. *J Herbmed Pharmacol.* 2021;10(2):179-87.
24. Wu CF, Wu HJ, Shih CL, Yeh TP, Ma WF. Efficacy of turmeric in the treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer after radiotherapy or chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2024; 15:1363202.
25. Zhang L, Tang G, Wei Z. Prophylactic and Therapeutic Effects of Curcumin on Treatment-Induced Oral Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Cancer.* 2021;73(5):740-9.
26. Freier K, Engel M, Lindel K, Flechtenmacher C, Mühling J, Hassfeld S, et al. Neoadjuvant concurrent radiochemotherapy followed by surgery in advanced oral squamous cell carcinoma (OSCC): A retrospective analysis of 207 patients. *Oral Oncol* 2008; 44(2): 116-23.
27. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs.* 2011;22(7):607-12.
28. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979;48: <https://iris.who.int/handle/10665/37200>.
29. Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2002;13(5):380-9.
30. Lüer S, Troller R, Jetter M, Spaniol V, Aebi C. Topical curcumin can inhibit deleterious effects of upper respiratory tract bacteria on human oropharyngeal cells in vitro: potential role for patients with cancer therapy-induced mucositis? *Support Care Cancer.* 2011;19(6):799-806.
31. Elad S, Meidan I, Sellam G, Simaan S, Zeevi I, Waldman E, et al. Topical curcumin for the prevention of oral mucositis in pediatric patients: case series. *Altern Ther Health Med.* 2013;19(3):21-4.
32. Zhang Y, Huang Y, Li Z, Wu H, Zou B, Xu Y. Exploring Natural Products as Radioprotective Agents for Cancer Therapy: Mechanisms, Challenges, and Opportunities. *Cancers (Basel).* 2023;15(14):3585.
33. Dulbecco P, Savarino V. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9256-70.
34. Soni TP, Gupta AK, Sharma LM, Singhal H, Sharma S, Gothwal RS. A Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect of Bio-Enhanced Turmeric Formulation on Radiation-Induced Oral Mucositis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2022;84(2):103-13.