

## Filmes mucoadesivos matriciais para liberação de fármacos na cavidade oral no tratamento da mucosite em pacientes oncológicos: desenvolvimento e aceitabilidade

### *Mucoadhesive Matrix Films for Oral Drug Release in the Treatment of Oncological Patients Mucositis: Development and Acceptability*

Márcia Azevedo Bastian Manfredi<sup>1</sup>, Claudia Merlini<sup>2</sup>, Marcos Antônio Segatto da Silva<sup>3</sup>

#### RESUMO

O tratamento do câncer frequentemente desencadeia mucosite oral, afetando um grande número de pacientes. A mucosite é uma lesão localizada de tratamento tópico com poucas alternativas terapêuticas. Este estudo visa desenvolver um sistema mucoadesivo de liberação de fármacos matriz para tratamento da mucosite oral. Utilizando a técnica da eletrospinação, foram empregados polímeros como o poli(ácido láctico) e o poli(óxido de etileno) para produzir um filme mucoadesivo. O teste sensorial foi realizado em um grupo de 20 pacientes, assistidos em clínica de oncologia na cidade de Blumenau, Santa Catarina. Os resultados indicaram que a composição ideal do sistema era de PLA 16% e PEO 12%. Parâmetros como tensão de 15 kV, distância da agulha ao coletor de 15 cm e vazão de 1 mL/h mostraram-se mais adequados para a eletrospinação das membranas. Os atributos de aparência, sabor e textura foram bem avaliados, e a avaliação global obteve uma pontuação média de 7,07 em uma escala de 0 a 10, demonstrando a aceitabilidade da forma farmacêutica pelos pacientes. A análise de aceitabilidade indicou uma recepção positiva do filme mucoadesivo, sugerindo a obtenção de uma alternativa para o tratamento da mucosite oral.

**Palavras-chave:** Câncer. Mucosite Oral. Filme Mucoadesivo. Análise Sensorial.

#### ABSTRACT

Cancer treatment often triggers oral mucositis, affecting a large number of patients. Mucositis is a localized lesion with few therapeutic alternatives for topical treatment. This study aims to develop a mucoadhesive drug delivery system for the treatment of oral mucositis. Using the electrospinning technique, polymers such as poly(lactic acid) and poly(ethylene oxide) were employed to produce a mucoadhesive film. Sensory testing was conducted with a group of 20 patients treated at an oncology clinic in the city of Blumenau, Santa Catarina. The results indicated that the ideal system composition was 16% PLA and 12% PEO. Parameters such as a voltage of 15 kV, needle-to-collector distance of 15 cm, and flow rate of 1 mL/h proved to be more suitable for electrospinning the membranes. Appearance, taste, and texture attributes were well evaluated, with the overall assessment obtaining an average score of 7.07 on a scale from 0 to 10, demonstrating patient acceptance of the pharmaceutical form. Acceptability analysis indicated a positive reception of the mucoadhesive film, suggesting an alternative for the treatment of oral mucositis.

**Keywords:** Cancer. Oral Mucositis. Mucoadhesive Film. Sensory Analysis.

<sup>1</sup> Doutora. Universidade Regional de Blumenau, Brasil.

E-mail: [marciamanfredi@furb.br](mailto:marciamanfredi@furb.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-7738>

<sup>2</sup> Doutora. Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

E-mail: [claudiamerlini@ufsc.br](mailto:claudiamerlini@ufsc.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3086-5924>

<sup>3</sup> Doutor. Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil.

E-mail: [marcos.segatto@ufsc.br](mailto:marcos.segatto@ufsc.br)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7346-3693>

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças e agravos não transmissíveis (DANT) são as principais responsáveis pelo adoecimento e óbito da população no mundo. Dentre estas doenças, destaca-se o câncer, configurando-se na atualidade como um dos mais importantes problemas de saúde pública (SILVA, 2017; INCA, 2021; 2023). Na última década, houve um aumento de 20% na incidência de câncer e Santos et al. (2023) estimam que para 2030, ocorram mais de 25 milhões de casos novos no mundo.

Os tratamentos das neoplasias malignas mais comumente utilizados são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. O câncer em sua fase inicial pode ser controlado ou curado através de procedimento cirúrgico, que se caracteriza por ser um tratamento radical, que compreende a remoção do tumor primário com certa margem de segurança e, se indicada, realiza-se também a retirada dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão-sede do tumor (CACCELLI; PEREIRA; RAPOPORT, 2009; CAMPOS et al., 2014).

Diferentemente do tratamento cirúrgico, a radioterapia e a quimioterapia não são específicas para as células neoplásicas e afetam também as células normais que se dividem rapidamente, interferindo na divisão celular. Este fato faz com que ocorram diversos efeitos colaterais, a curto e longo prazo, que interferem de forma muito significativa na qualidade de vida dos pacientes com câncer (AZIZI et al., 2015; GHOLIZADEH; SHEYKHBAHAEI; SADRZADEH-AFSHAR, 2016).

De acordo com a literatura, cerca de 40% dos pacientes oncológicos submetidos ao tratamento quimioterápico ou radioterápico apresentam complicações orais, dentre estas, destacam-se a mucosite, a xerostomia e as infecções. No tratamento do câncer de cabeça e pescoço, a mucosite oral é verificada em aproximadamente 40% dos pacientes tratados com quimioterapia e 85% a 100% dos pacientes submetidos à radioterapia (CARDONA et al., 2017; CHAVELI-LÓPEZ; BAGÁN-SEBASTIÁN, 2016).

A mucosite se manifesta clinicamente como lesões erosivas e/ou ulcerativas, que podem causar eritema, edema, hemorragia e dor. Sua intensidade e duração estão relacionadas a fatores do tratamento, fatores ambientais do paciente e pode ser agravada pela xerostomia devido à perda de lubrificação dos tecidos. Além disso, associada ao dano à mucosa oral, ocorre predisposição a diversas infecções, entre elas, infecções fúngicas, sendo comum o paciente em tratamento oncológico apresentar, concomitantemente,

mucosite e infecção fúngica na cavidade oral (CURRA et al., 2018; AGHAMOHAMMADI; HOSSEINIMEHR, 2016).

O manejo da mucosite, para prevenir a sua ocorrência ou acelerar a sua resolução, é de extrema relevância para os pacientes em tratamento oncológico, uma vez que a sua presença interfere na qualidade de vida durante e após o tratamento e, requer, na maioria dos casos, recálculo de doses a serem administradas, muitas vezes interferindo nos resultados terapêuticos obtidos e nas taxas de sobrevida (AZIZI et al., 2015; GHOLIZADEH, SHEYKHBAHAEI, SADRZADEH-AFSHAR, 2016).

Diversos tipos de intervenções têm sido estudados para a prevenção e tratamento da mucosite oral e suas complicações e visam, principalmente, o alívio da sintomatologia dolorosa. Contudo, apesar de um número significativo de estudos existentes com várias substâncias, nenhuma estratégia provou-se totalmente efetiva na prevenção e/ou tratamento da mucosite oral. Neste sentido, o estudo de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da mucosite oral e suas complicações é de extrema importância, especialmente no que se refere a estratégias profiláticas e terapêuticas no combate as infecções orais nos pacientes oncológicos (MARIA; ELLOPOULOS; MUANZA, 2017; ZHANG et al., 2020).

O uso de formas farmacêuticas que permitem o contato íntimo com a mucosa e com poder residual mais elevado, como os filmes mucoadesivos, possibilitam a proteção da superfície lesionada, apresentam maior tempo de residência no local de aplicação e, geralmente, possuem maior aceitabilidade pelos pacientes, devido ao menor desconforto desta forma farmacêutica em relação aos comprimidos bucais. Além disso, tais sistemas podem permanecer longos períodos no local de aplicação, garantindo a liberação constante do fármaco (MAZZARINO; BORSALI; SENNA, 2014; PINTO, 2013; AGUIAR, 2016).

Este estudo teve como objetivo desenvolver e analisar a aceitabilidade de filmes mucoadesivos como forma farmacêutica, por pacientes oncológicos em tratamento ambulatorial em uma Clínica Privada na cidade de Blumenau, Santa Catarina.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa trata-se de um estudo experimental analítico desenvolvido em clínica de oncologia privada em Blumenau, Santa Catarina, Brasil, entre novembro e dezembro de 2022. Realizou-se análise sensorial visando avaliar e interpretar características do filme produzido percebidas pelos pacientes através dos órgãos da visão, olfato, tato e gustação.

O teste afetivo de aceitação utiliza a escala hedônica estruturada em nove pontos, com o objetivo de avaliar a aceitação de amostras por vários avaliadores e diferentes atributos no mesmo teste.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Regional de Blumenau sob o parecer nº 5.695.197.

## 2.1 Desenvolvimento do Filme Mucoadesivo

O filme mucoadesivo para liberação de fármacos na cavidade oral foi desenvolvido utilizando-se a técnica da eletrofiação, que consiste em um processo de obtenção de fibras através da aplicação de um campo elétrico a uma solução polimérica, coletado em material metálico aterrado (MANN et al., 2022). O desenvolvimento do estudo contemplou a obtenção de membrana eletrofiada com os polímeros poli(ácido lático) (PLA) e poli(óxido de etileno) (PEO), definição de parâmetros de processo e da solução polimérica.

## 2.2 Intervenção

O teste sensorial afetivo do tipo aceitação foi realizado em um grupo composto por 20 pacientes, homens e mulheres adultos, portadores de neoplasias, assistidos em clínica de oncologia na cidade de Blumenau, Santa Catarina, Brasil, com protocolos quimioterápicos, radioterápicos ou combinação de ambos, porém, sem diagnóstico de mucosite oral, que concordaram livremente em fazer parte do experimento e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os participantes do estudo foram orientados sobre os objetivos e procedimentos metodológicos do teste e ressaltou-se à importância em alertar imediatamente os pesquisadores de qualquer desconforto que pudesse ocorrer.

As membranas mucoadesivas medindo 2x2 cm, foram embaladas individualmente em papel grau cirúrgico (Figura 1) e colocadas na cavidade oral, na mucosa jugal (Figura 2), pelo próprio indivíduo participante do estudo e este foi orientado a permanecer por 30 minutos sem ingerir alimentos e bebidas.



**Figura 1.** Membrana Embalada  
**Fonte:** Autoria própria



**Figura 2.** Mucosa Jugal  
**Fonte:** Madeira, Leite e Rizzolo (2016)

### 2.3 Coleta de Dados

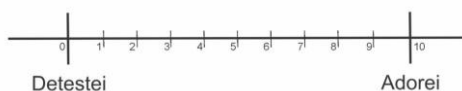
Para a coleta de dados foi utilizada a escala hedônica estruturada de 9 pontos. A escala hedônica é um método de classificação da preferência, que leva em consideração a aceitabilidade de um determinado produto. Este método compreende a oferta de amostras dos produtos que serão avaliados aos participantes do estudo e verifica a opinião destes quanto as variáveis analisadas, conforme nível estabelecido de cada critério. No presente estudo o teste afetivo de aceitação por escala hedônica com 9 pontos avaliou a

palatabilidade, textura, aparência, conforto, manuseio, bioadesão e aceitação da membrana mucoadesiva eletrofiada.

O procedimento foi acompanhado pela pesquisadora responsável e também foram registradas imagens fotográficas da membrana na cavidade oral. Esta etapa do experimento teve como objetivo avaliar a mucoadesão, tempo de permanência e alteração de cor do dispositivo na mucosa. Os dados da aceitação hedônica foram analisados através da estatística descritiva, considerando resultados de média e desvio padrão.

Os pacientes participantes do estudo, ao final do teste sensorial, foram convidados a realizar uma avaliação global do dispositivo produzido. Nesta etapa, os pacientes assinalaram a escala constituída por 10 pontos (0-10), conforme a aceitação do dispositivo de acordo com a Figura 3.

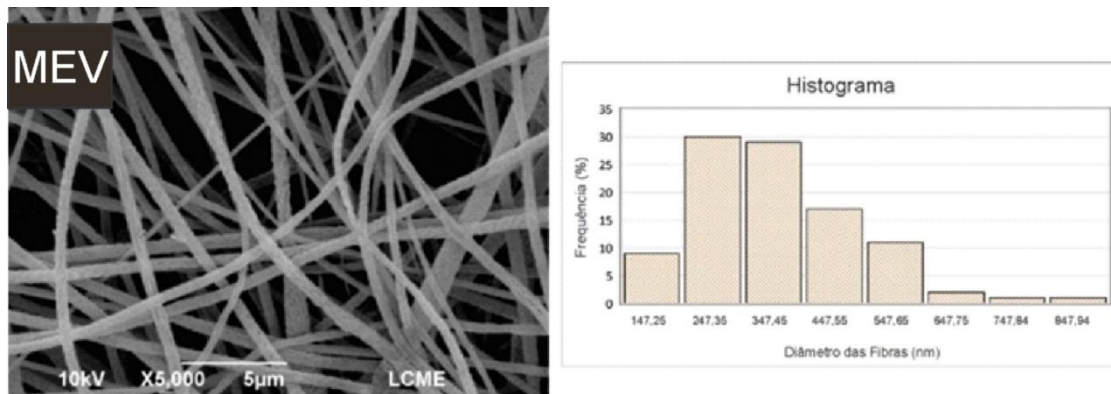
AVALIAÇÃO GLOBAL:



**Figura 3.** Escala de Avaliação Global do Filme Mucoadesivo  
**Fonte:** Autoria própria

### 3. RESULTADOS

Os resultados obtidos indicaram que o sistema ideal para o desenvolvimento de um filme mucoadesivo matricial para incorporação de fármacos deve ser composto por PLA 16% (m:m) e PEO 12%(m:m). A melhor condição de eletrofição para membranas de PLA/PEO foi com tensão de 15 kV, distância da agulha ao coletor em 15 cm e vazão de 1 mL/h. A partir da microscopia eletrônica constatou-se que foi possível produzir filmes com fibras submicrométicas lisas e sem defeitos com diâmetro médio das fibras de 497 nm, o que resultou em uma membrana microestruturada (Figura 4).



**Figura 4.** Escala de Avaliação Global do Filme Mucoadesivo  
**Fonte:** Autoria própria

Dentre os 20 pacientes participantes do estudo, 12 eram do sexo feminino, 8 do sexo masculino e 50% apresentaram idade entre 40 e 50 anos, conforme Tabela 1.

**Tabela 1.** Gênero e Idade de uma amostra de pacientes em tratamento oncológico em Clínica Privada na cidade de Blumenau, Santa Catarina, Brasil.

Variáveis	n	%
Gênero		
Homens	08	40
Mulheres	12	60
Idade (anos)		
20 a 30	01	05
30 a 40	03	15
40 a 50	10	50
50 a 60	04	20
60 ou mais	02	10
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100,0</b>

**Fonte:** Autoria Própria

Ao considerar a média das avaliações na Tabela 2 constata-se que todos os atributos se encontram entre os termos hedônicos “gostei muito” e “gostei ligeiramente”, superando os valores de indiferença e de rejeição, o que demonstra boa avaliação dos atributos da membrana eletrofiada pelos participantes do estudo.

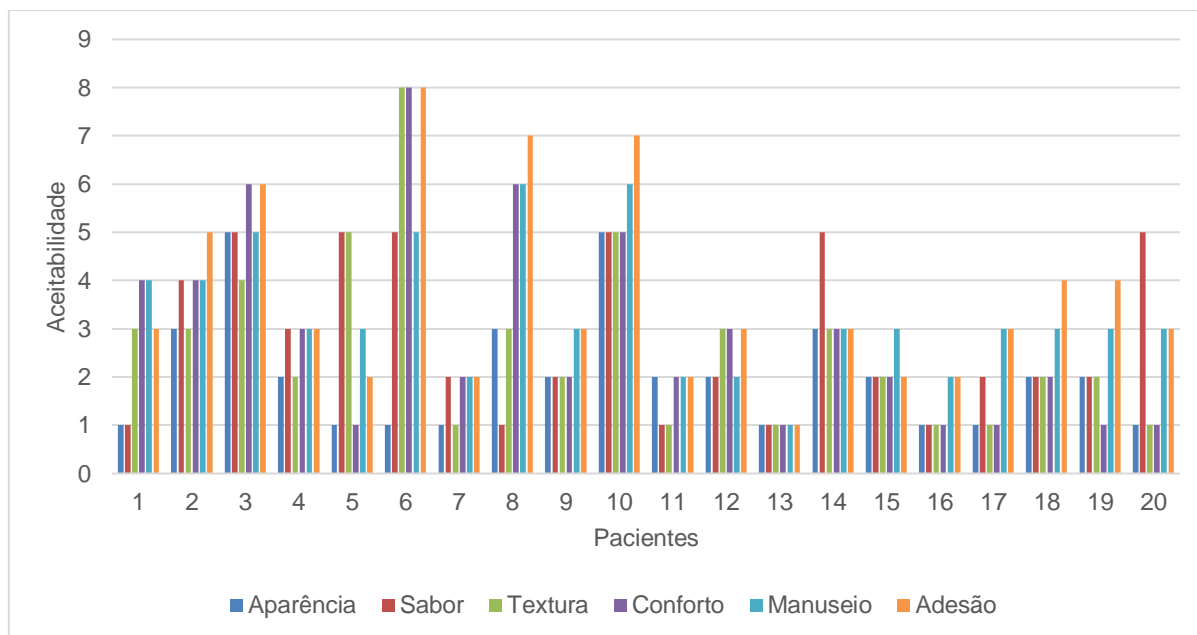
**Tabela 2.** Resultados da avaliação sensorial através da Escala Hedônica de 9 pontos

	Aparência	Sabor	Textura	Conforto	Manuseio	Adesão
Média	1,9	2,8	2,65	2,9	3,3	3,65
Desvio Padrão	1,0208	1,6415	1,785173	2,0235	1,3416	1,9540

**Fonte:** Autoria Própria

**Legenda:** 1 - gostei extremamente; 2 - gostei muito; 3 - gostei moderadamente; 4 - gostei ligeiramente; 5 - indiferente; 6 - desgostei ligeiramente; 7 - desgostei moderadamente; 8 - desgostei muito; 9 - desgostei extremamente.

No Gráfico 1, observa-se que os atributos aparência, sabor e textura, foram os que receberam melhor avaliação no estudo. Quando perguntados sobre aparência, a maioria dos participantes respondeu “gostei extremamente” ou “gostei muito”, já quanto ao sabor, a avaliação resultou em aceitação e também indiferença, fato este que pode ser considerado positivo, uma vez que, não foi possível perceber o gosto dos componentes da formulação. Na avaliação da textura, somente um participante desgostou muito deste atributo e os atributos manuseio, conforto e adesão, apesar de terem apresentado resultados dentro da escala de aceitação, receberam pontuação mais alta.



**Gráfico 1.** Índice de Aceitabilidade Segundo Critérios de Escala Hedônica

**Fonte:** Autoria Própria.

O resultado obtido na avaliação global foi de 7,07 pontos, desvio padrão de 1,3404, demonstrando aceitação da forma farmacêutica desenvolvida.

Na Figura 5 é possível observar o comportamento do filme produzido na mucosa jugal dos pacientes. Todos os pacientes permaneceram com o filme aderido à mucosa por 30 minutos e não relataram desconforto durante o ensaio, porém, foi possível observar que



em pacientes com maior produção de saliva houve interferência no posicionamento do dispositivo, indicando diminuição da mucoadesividade.



**Figura 5.** Imagens da membrana aderida à mucosa jugal de pacientes (n=20)  
**Fonte:** Autoria Própria.

#### 4. DISCUSSÃO

A norma NBR 5492 de 06/2017 define o termo análise sensorial como a disciplina usada para evocar, medir, analisar e interpretar reações às características de um produto da forma como são percebidas pelos sentidos da visão, olfato, gosto, tato e audição (ABNT, 2017). Segundo Oliveira, Andrade e Rezende (2022), os métodos sensoriais são baseados em resposta aos estímulos que são levados por impulsos nervosos ao cérebro, que interpreta as sensações, cujas dimensões são intensidade, extensão, duração, qualidade e

gosto em relação ao produto avaliado.

Os testes de análise sensorial são comumente divididos em testes discriminatórios, testes descritivos e testes afetivos. Os testes discriminatórios avaliam as diferenças entre amostras, os testes descritivos descrevem os componentes ou parâmetros sensoriais e medem a intensidade a que são percebidos e os testes afetivos consistem na avaliação emocional do avaliador (VIEIRA, 2019).

Os testes afetivos podem ser classificados em testes de preferência e teste de aceitação por escala hedônica, no qual o indivíduo expressa o grau de gostar ou de desgostar de um determinado produto, de forma globalizada ou em relação a um atributo específico. As escalas mais utilizadas são as de 7 e 9 pontos, que contêm os termos definidos situados, por exemplo, entre “gostei muitíssimo” e “desgostei muitíssimo” contendo um ponto intermediário com o termo “nem gostei; nem desgostei” (MEDEIROS; GARRUTI, 2018).

O objetivo final no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas deve levar em consideração a aceitação por parte dos consumidores, uma vez que a adesão ao tratamento também está diretamente relacionada com a comodidade posológica, palatabilidade e conforto. Para tanto, a qualidade do produto deve ser delineada a partir das percepções do consumidor, o que pode ser completamente diferente dos conceitos de qualidade pré-estabelecidos (LAMOLHA, 2019).

Na escala hedônica, a categoria “nem gostei, nem desgostei”, à qual se atribui valor 5, é considerada como uma região de indiferença em relação ao produto. A escala divide-se em outras duas regiões: a região de aceitação, à qual se atribui valores de 1 a 4, e a região de rejeição do produto com valores de 6 a 9. Percebe-se que a membrana eletrofiada foi bem aceita, demonstrando a viabilidade futura no desenvolvimento desta como forma farmacêutica (MEDEIROS; GARRUTI, 2018).

Na avaliação da textura, somente um participante desgostou muito deste atributo, o que foi considerado aceitável tendo em vista as características da avaliação sensorial afetiva que pode ser afetada por muitos fatores, como, influências hormonais, variações genéticas, uso de medicamentos e produtos químicos, doenças, idade e aceitação sociocultural (PENSÉ-LHÉRITIER, 2021).

A pontuação mais alta dos atributos manuseio, conforto e adesão pode ser justificada pela falta de habilidade no manuseio de filmes orais, tendo em vista que atualmente poucos medicamentos encontram-se disponíveis nesta forma farmacêutica e também devido a

mucoadesão ser fortemente influenciada pelo fluxo salivar e movimento da língua (MACEDO et al., 2020).

As imagens obtidas no dispositivo desenvolvido, aderido à mucosa jugal dos pacientes participantes do estudo, permitiram constatar que o filme permaneceu íntegro durante todo o período de estudo e manteve a coloração inicial. Em pacientes que apresentavam xerostomia no momento do teste, constatou-se melhor adesão da membrana eletrofiada. Contudo, este estudo mostra que se trata de uma forma farmacêutica promissora para estudos futuros de liberação de fármacos, tendo em vista o baixo custo no desenvolvimento e manutenção das características iniciais, mesmo após condições adversas da cavidade oral, como saliva e cisalhamento.

Considerando que a segurança, qualidade e a funcionalidade do medicamento sempre foram os fatores chave para o seu desenvolvimento, nos dias atuais destaca-se também o papel da aceitabilidade pelo usuário e a análise sensorial possibilita caracterizar e medir atributos sensoriais ou determinar se os produtos são aceitos ou não pelo consumidor. No desenvolvimento de novos produtos ou no controle da qualidade, a compreensão, determinação e avaliação das características sensoriais tornam-se importantes na garantia da utilização pelo paciente, na adesão ao tratamento e na preferência pela forma farmacêutica desenvolvida (VIEIRA, 2019).

Estudo de Hofmanová (2020), mostrou que a administração de um medicamento é otimizada quando a formulação não demanda tempo no preparo da dose e é de fácil administração. Quando há alternativas similares de eficácia e segurança, alguns fatores são considerados para determinar a escolha, como facilidade de administração, aceitação e adesão ao tratamento, duração do tratamento, o número de doses diárias necessárias e os atributos sensoriais do medicamento.

Neste sentido, a adesão ao tratamento pode ser influenciada por eventos adversos e toxicidade, esquema posológico, duração e frequência da terapia, características individuais, emocionais e cognitivas, a própria doença, entre outros. Considerando-se filmes para liberação oral de fármacos, um sabor aceitável, textura adequada, facilidade no manuseio e mucoadesividade, são fatores essenciais para garantir a ação terapêutica do medicamento e a aceitação do tratamento pelo paciente (MIRANDA; QUEIROZ; FREITAS, 2016).

Contudo, deve-se ponderar que a análise sensorial é uma ciência que determina, analisa e interpreta as respostas das pessoas aos produtos, percebidos pelos sentidos

humanos, o que implica muitos fatores e variabilidade (GÜRBÜZ et al., 2021).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mucosite oral é uma reação tóxica inflamatória que afeta a mucosa bucal, sendo uma sequela dos tratamentos de radioterapia e/ou quimioterapia. Considerando os vários estudos realizados nos últimos anos sobre prevenção e tratamento da MO decorrente de tratamento oncológico, não há até o momento uma medida preventiva e terapêutica estabelecida.

Neste sentido, o estudo de novas alternativas terapêuticas para o tratamento da mucosite oral e suas complicações tem grande relevância no contexto da terapia oncológica, especialmente no que se refere a estratégias profiláticas e terapêuticas no combate as infecções orais associadas à mucosite.

O uso da eletrofiação para o desenvolvimento de membranas constituídas de micro/nanofibras é uma possibilidade simples e barata que permite a fabricação de sistemas em várias formas e tamanhos, e o controle da composição permite estabelecer propriedades e funcionalidades específicas.

Contudo, o desenvolvimento de formas farmacêuticas para liberação oral de fármacos, é um grande desafio para os pesquisadores, pois a produção constante, não uniforme e a composição da saliva, podem interferir de forma significativa na farmacocinética do ativo. Um sistema ideal para administração bucal possui muitos requisitos para garantir a sua eficácia. Os sistemas devem ser de fácil aplicação, resistir à ação da saliva, aos movimentos da língua e a deglutição. Além disso, o sistema precisa apresentar hidrofiliabilidade suficiente para permitir a adesão e o íntimo contato com a mucosa oral, porém, com uma hidratação limitada para manter a coesão.

Tendo em vista que a via oral pode ser considerada uma alternativa às demais vias de administração de medicamentos, uma vez que permite um rápido início dos efeitos terapêuticos, a análise de aceitabilidade dos pacientes à forma farmacêutica filme foi extremamente positiva, uma vez que em escala de zero à dez na avaliação global, o dispositivo produzido obteve sete pontos. Este resultado mostra a possibilidade de utilização da membrana na cavidade oral como uma alternativa para liberação de fármacos e possível maior adesão ao tratamento na iminência de mucosite oral.

## REFERÊNCIAS

- AGHAMOHAMMADI, A.; HOSSEINIMEHR, S. J. Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Integrative Cancer Therapies**, v. 15, n. 1, p. 60–68, 2016.
- AGUIAR, M. M. G. B. de. **Obtenção de gel mucoadesivo de nistatina para o tratamento da candidíase oral. Desenvolvimento e caracterização de dispersões sólidas de nistatina.** 2016. 231 f. Tese (Doutorado em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-06052016-102001/>. Acesso em: 10 abr. 2021.
- ABNT. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 5492: Análise sensorial - Vocabulário.** Rio de Janeiro: ABNT, 2017.
- AZIZI, A. et al. Efficacy of Topical and Systemic Vitamin E in Preventing Chemotherapy-Induced Oral Mucositis. **Reports of Radiotherapy and Oncology**, v. 2, n. 1, p. 2–5, 2015.
- CACCELLI, É. M. N.; PEREIRA, M. de L. M.; RAPOPORT, A. Avaliação da mucosite e xerostomia como complicações do tratamento de radioterapia no câncer de boca e orofaringe. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 38, n. 2, p. 80-83, abr./maio./jun. 2009.
- CAMPOS, M. I. da C. *et al.* Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment (Review). **Molecular and Clinical Oncology**, v. 2, p. 337-340, 2014.
- CARDONA, A. et al. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. **Journal of Oral Pathology and Medicine**, v. 46, n. 9, p. 680–688, 2017.
- CHAVELI-LÓPEZ, B.; BAGÁN-SEBASTIÁN, J. V. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 8, n. 2, p. e201–e209, 2016.
- CURRA, M. et al. Protocolos quimioterápicos e incidência de mucosite bucal. Revisão integrativa. **Einstein**, v. 16, n. 1, p. 1-9, 2018.
- GHOLIZADEH, N.; SHEYKHBAHAEI, N.; SADRZADEH-AFSHAR, M.-S. New Treatment Approaches of Oral Mucositis: A Review of Literature. **Advances in Human Biology**, v. 6, n. 2, p. 66, 2016.
- GÜRBÜZ, B. N. et al. Metodologias dinâmicas de avaliação da percepção sensorial: comparação da aplicação do desvanecimento automático (*fading*) na metodologia *Temporal-Check-All-That-Apply* para a caracterização de Queijo S. Jorge (DOP). **CAPTAR**, p. 1-12, 2021.
- HOFMANOVÁ, J. K. **Sensory assessment and acceptability of coated tablets relationship between instrumental methods and human data.** 2020. 332 f. These (Doctor of Philosophy) - School of Pharmacy, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, 2020. Disponível em: <https://etheses.bham.ac.uk/id/eprint/10446/1/Hofmanova2020PhD.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2021.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Deteção precoce do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2021.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Deteção precoce do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2023.

LAMOLHA, M. A. **Desenvolvimento e avaliação de formas alternativas de suplementos de cafeína para praticantes de atividades físicas**. 2019. 172 f. Tese (Doutorado em Educação Física), Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2019. Disponível em: [https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id\\_trabalho=7724626](https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/trabalhoConclusao/viewTrabalhoConclusao.jsf?popup=true&id_trabalho=7724626). Acesso em: 266 nov. 2021.

MACEDO, A. S. et al. Novel and revisited approaches in nanoparticle systems for buccal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 320, n. October 2019, p. 125–141, 2020.

MADEIRA, M. C.; LEITE, H. F.; RIZZOLO, R. J. C. Anatomia da Cavidade Oral. In: ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. C. (orgs.). **Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica**. São Paulo: Blucher, 2016. p. 25–60.

MANN, G. et al. Polymeric and electrospun patches for drug delivery through buccal route: Formulation and biointerface evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, n. November 2021, p. 103030, 2022.

MARIA, O. M.; ELLOPOULOS, N.; MUANZA, T. Radiation-Induced Oral Mucositis. **Front. Oncol.**, v. 7, may. 2017.

MAZZARINO, L.; BORSALI, R.; SENNA, E. L. Mucoadhesive films containing chitosan-coated nanoparticles: A new strategy for buccal curcumin release. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 103, p. 3764-3771, 2014.

MEDEIROS, M. dos S. G. de; GARRUTI, D. dos S. Estudos de palatabilidade de medicamentos: análise sensorial e aceitabilidade de formulações pediátricas. **Vigilância Sanitária em Debate**, v. 6, n. 2, p. 44, 2018.

MIRANDA, S. S.; QUEIROZ, L. R.; FREITAS, V. S. Prevenção e tratamento das mucosites orais: uma revisão sistemática. **Rev. Saúde Col. UEFS**, v. 6, n. 2, p. 66-73, dez. 2016.

OLIVEIRA, C. A. de; ANDRADE, P. L.; REZENDE, T. K de L. Controle de qualidade em análise sensorial: uma revisão. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 11, p. 3043-3054, nov. 2022.

PENSÉ-LHÉRITIER, A. M. Introduction of nonfood sensory evaluation practices. In: PENSÉ-LHÉRITIER, A. M.; BLACE, I.; DELARUE, J. (edits). **Nonfood Sensory Practices**. Elsevier, 2021. p. 1–16.

PINTO, M. C. **Otimização da formulação de um medicamento manipulado para o tratamento da mucosite**. 2013. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal, 2013. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/4508/1/tese%20final.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2021.

SANTOS, O. M. et al. Estimativa de incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, e-213700, 2023.

SILVA, B. M. A. **Oral films:** exploring formulation tailoring and clinical proof of concept. 2017. 169 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2017. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/43603/1/Oral%20films.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2021.

VIEIRA, G. S. **Análise sensorial descritiva:** desafios entre a metodologia e a percepção humana. 2019. 234 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-19122019-110835/publico/Tese\\_corrigida\\_completa.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-19122019-110835/publico/Tese_corrigida_completa.pdf). Acesso em: 15 dez. 2021.

ZHANG, X. et al. Comparative prevention potential of 10 mouthwashes on intolerable oral mucositis in cancer patients: A Bayesian network analysis. **Oral Oncology**, v. 107, 1 ago. 2020.