

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 30/11/2025.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

ALINE DA GRAÇA SAMPAIO

**APLICAÇÃO DO PLASMA DE BAIXA TEMPERATURA SOB PRESSÃO
ATMOSFÉRICA COMO ADJUVANTE AO TRATAMENTO DA MUCOSITE
ORAL**

ALINE DA GRAÇA SAMPAIO

**APLICAÇÃO DO PLASMA DE BAIXA TEMPERATURA SOB PRESSÃO
ATMOSFÉRICA COMO ADJUVANTE AO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL**

Tese apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTORA, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Microbiologia e Imunologia. Linha de pesquisa: Agentes antimicrobianos e métodos de controle para infecção de interesse médico-odontológico.

Orientadora: Profa. Dra. Tit. Cristiane Yumi Koga-Ito

Coorientador: Dra. Noala Vicensoto Moreira Milhan

São José dos Campos

2023

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2024]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Sampaio, Aline da Graça

Aplicação do plasma de baixa temperatura sob pressão atmosférica como adjuvante ao tratamento da mucosite oral / Aline da Graça Sampaio. - São José dos Campos : [s.n.], 2023.
88 f. : il.

Tese (Doutorado em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2023.

Orientadora: Cristiane Yumi Koga Ito

Coorientadora: Noala Vicensoto Moreira Milhan

1. Mucosite. 2. Candida albicans. 3. Gases em plasma. I. Ito, Cristiane Yumi Koga, orient. II. Milhan, Noala Vicensoto Moreira, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. V. Universidade Estadual Paulista (Unesp). VI. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Tratamento oncológico na região de cabeça e pescoço é o 7º no ranking mundial, com impacto importante na saúde pública. A quimioterapia associada ou não à radioterapia causam efeitos adversos, tais como a mucosite oral, capaz de afetar significativamente a saúde global do paciente com prejuízos ao tratamento antineoplásico. A presente pesquisa visa a utilização do plasma de baixa temperatura sob pressão atmosférica como um tratamento adjuvante para o tratamento das lesões de mucosite oral, contribuindo com a qualidade de vida e saúde global dos pacientes em terapia antineoplásica.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

Malignant neoplasias in the head and neck region is 7th in the world ranking, and have considerably impact in public health. Chemotherapy associated or not to radiotherapy have adverse effects, such as oral mucositis, that has impact on the patients' global health and can interfere negatively on the antineoplastic treatment. The present research aims to evaluate the low temperature atmospheric pressure plasma as an adjuvant treatment for oral mucositis, improving the quality of life and global health of the patients undergoing antineoplastic therapy.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Tit. Cristiane Yumi Koga-Ito (Orientadora)

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Ciências e Tecnologia

Campus São José dos Campos

Profa. Tit. Maria Aparecida Neves Jardim

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituição de Ciências e Tecnologia

Campus São José dos Campos

Profa. Tit. Janete Dias Almeida

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituição de Ciências e Tecnologia

Campus São José dos Campos

Profa. Dra. Gabriela de Moraes Gouvêa Lima

Universidade de Mogi das Cruzes

Curso de Odontologia

Campus São José dos Campos

Dr. Fellype do Nascimento

Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Departamento de Física

Campus Guaratinguetá

São José dos Campos, 30 de novembro de 2023.

DEDICATÓRIA

A Deus, por guiar o meu caminho, por me conceder o prazer de conhecer pessoas maravilhosas ao longo dessa jornada e por me conduzir a mais essa jornada.

Aos meus pais pelos carinhos, incentivos, torcidas, compreensão pelas visitas curtas e por todo o investimento em minha educação. Amo muito vocês!

As minhas irmãs, Alessandra, Andressa e Bianca pelos desabafos, torcida e incentivo. Obrigada por tudo, meus amores!

A Luciene, Ariene e Eduardo José pelo apoio, incentivo e a animação pelas minhas conquistas. Vocês são maravilhosos!

Ao Eduardo, pelo companheirismo, os bons bate-papos, por me escutar, por participar de todas as minhas conquistas, me incentivar, não me deixar desanimar, me alegrar e acreditar em mim em todo o momento. Divido com você mais esta conquista. Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, campus São José dos Campos, ao Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde Bucal, Docentes e pessoal técnico administrativo.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela concessão inicial da bolsa de Doutorado.

À Fapesp (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) por acreditar no potencial inovador deste trabalho e conceder a bolsa de doutorado e a BEPE (Processo FAPESP 2019/25652-7; 2022/04723-6), além do projeto temático em que este projeto se insere (Processo FAPESP 2019/05856-7).

À minha orientadora Cristiane Yumi Koga-Ito, por me guiar brilhantemente para fora da zona de conforto. Agradeço muito pela confiança, compreensão, ensinamento e amizade. Muito obrigada também, por um dia responder o e-mail de uma desconhecida procurando oportunidade para realizar iniciação científica. O seu carinho em me responder mudou muito a minha vida. Quando cheguei no laboratório pela primeira vez, eu nunca imaginei a quantidade de conquistas que teria, a quantidade de lugares, pessoas e conhecimentos que eu teria e que eu iria amadurecer tanto. Obrigada!

À minha coorientadora Noala Vicensoto Moreira Milhan, por todo ensinamento, dicas, me auxiliar nas respostas as minhas dúvidas, por toda ajuda nos experimentos (que não foram poucas, né!?), pelas caronas que sempre renderam conversas descontraídas, pelas aventuras no EUA e por me acolher quando estava buscando moradia durante a BEPE. Obrigada!

À técnica de laboratório Clélia Aparecida, por toda ajuda durante esses anos, pelos ensinamentos, sem dúvida aprendi muito com você, pelas conversas boas e pela canjica maravilhosa que sempre nos acolheu com muito carinho.

Aos meus amigos do laboratório Genoma, Aline Chiodi, Aline Gontijo, Ana, Diego, Gabriela, Gisele, Guilherme, Lady, Laura, Leandro, Márcia, Mariana, Magno, Néia, Sabrina e Vitória, meus sinceros agradecimentos, sem a ajuda de cada um de vocês esse trabalho não seria o mesmo. Obrigada pessoal, por me acompanharem

nessa jornada e sempre me ajudarem quando precisei, pela amizade, pelos bons papos, pelas caronas e dicas.

À Professora Janete e o Dr. Celso, pela doação dos quimioterápicos, contribuindo muito para o desenvolvimento deste estudo.

À Professora Monica Gomes, por me acolher durante a realização da pesquisa nos laboratórios do CEBAPE, sem esse apoio o presente estudo não seria realizado.

Ao Professor Matheus Salgado e a Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP), por aceitarem o desafio das análises hematológicas e muito contribuírem para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para que fosse possível a realização desse trabalho, meu muito obrigada.

"Sei que meu trabalho é uma gota no oceano. Mas sem ele, o oceano seria menor".

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Sampaio AG. Aplicação do plasma de baixa temperatura sob pressão atmosférica como adjuvante ao tratamento da mucosite oral [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2023.

A mucosite oral é um quadro clínico que acomete frequentemente pacientes sob terapia antineoplásica na região de cabeça e pescoço e caracteriza-se por ulcerações na mucosa que geram intensa dor local, odinofagia, aumento do risco de infecções, do uso de antibióticos e do tempo de hospitalização. A correlação entre mucosite oral, infecção fúngica e o potencial de disseminação fúngica sistêmica foi recentemente descrita. Apesar do impacto desse quadro clínico sobre a qualidade e tempo de vida dos pacientes oncológicos, não há consenso sobre a profilaxia e o protocolo terapêutico. O plasma de baixa temperatura sobre pressão atmosférica (LTAPP) apresenta efeito antimicrobiano, anti-inflamatório e reparador tecidual, o que sugere que possa ser promissor no tratamento da mucosite oral. Os objetivos gerais deste projeto foram divididos em dois subprojetos: 1) Definir os melhores parâmetros *in vitro* com efeito antifúngico e não tóxico e avaliar o LTAPP no tratamento de lesão de mucosite oral em modelo murino de mucosite por quimioterapia e 2) avaliar se o tratamento com LTAPP pode prevenir a disseminação fúngica sistêmica em ratos a partir de infecção experimental de lesões de mucosite oral por *Candida albicans*. Para tal, foram incluídos no estudo 100 ratos (*Rattus norvegicus*) com 90 a 100 dias de idade. No subprojeto 1, a lesão de mucosite oral foi induzida por administração de 5 fluorouracila (5-FU), enquanto no subprojeto 2, utilizou-se 5-FU associada à cisplatina ambas associadas à aplicação tópica de ácido acético 50%. Para o subprojeto 1, os animais foram randomicamente divididos em 2 grupos experimentais (n=30): a) Grupo mucosite; b) Grupo mucosite tratado com LTAPP, avaliados após 1, 5 e 12 dias do tratamento. Durante o período experimental, as lesões foram fotografadas e a gravidade da mucosite classificada por meio da atribuição de escores. Após a eutanásia e o processamento, os cortes histológicos corados por hematoxilina-eosina (HE) foram analisados microscopicamente. Para o subprojeto 2, o estudo de disseminação sistêmica fúngica nos grupos de mucosite infectada com *C. albicans* tratado ou não com LTAPP foi conduzido pelo isolamento fúngico a partir de amostras de sangue total e macerado dos órgãos. Para tanto foram estudados 2 grupos de ratos (n=20): c) Grupo mucosite infectado com *C. albicans* e d) Grupo mucosite infectado com *C. albicans* tratada com LTAPP, avaliados após 24 e 72 h do tratamento. Para ambos os projetos, o melhor parâmetro *in vitro* foi selecionado, isto é aquele com maior atividade antifúngica e baixa toxicidade. Dessa forma, as lesões foram expostas ao LTAPP de hélio por 5 min na distância de 1,5 cm na potência de 1 W. Os resultados *in vitro* mostraram que o LTAPP teve efeito antifúngico e baixa toxicidade para células de mamíferos. Os resultados *in vivo* mostraram que 5-FU afetou a saúde geral dos animais, evidenciada pela perda de peso corporal. Em ambos os grupos, houve reparo tecidual após 12 dias do tratamento, com resolução quase completa da lesão, o que foi corroborado pelos achados microscópicos. O grupo LTAPP exibiu uma tendência maior de redução da lesão, após 12 dias de tratamento. Além disso,

o LTAPP apresentou efeito inibitório sobre *C. albicans* após 5 minutos, de exposição, com redução da recuperação fúngica da língua após 24 h ($p<0.05$). A disseminação fúngica sistêmica foi reduzida significativamente após 24 e 72 h do tratamento. Com base nos resultados obtidos, conclui-se que o LTAPP é uma ferramenta promissora para futura aplicação clínica em pacientes com mucosite oral.

Palavras-chave: Mucosite, *Candida albicans*; Gases em plasma.

ABSTRACT

Sampaio AG. Application of low temperature atmospheric pressure plasma as an adjuvant in treatment oral mucositis [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2022.

Oral mucositis is a clinical condition that frequently affects patients undergoing antineoplastic therapy in the head and neck region and is characterized by mucosal ulcerations that generate intense local pain, odynophagia, increased risks of infections, use of antibiotics and the length of hospital stay. The correlation among oral mucositis, fungal infection and the potential for systemic fungal dissemination has recently been described. Despite the impact of this clinical condition on the quality and life expectancy of cancer patients, there is no consensus on prophylaxis and the therapeutic protocols. Low temperature atmospheric pressure plasma (LTAPP) has antimicrobial, anti-inflammatory and tissue repairing effects, which suggests that it can be promising in the treatment of oral mucositis. The general objectives of this project were divided into two subprojects: 1) Define the best antifungal and non-toxic *in vitro* parameters and to evaluate the application of LTAPP in the treatment of oral mucositis in murine model for chemotherapy, and 2) to evaluate whether treatment with LTAPP can prevent systemic fungal dissemination in rats from experimental infection of oral mucositis lesions by *Candida albicans*. A total of 100 rats (*Rattus norvegicus*) aged 90 to 100 days were included in the study. In subproject 1, oral mucositis lesion was induced by administration of only 5-fluorouracil (5-FU), while in subproject 2, administration and systemic administration of 5-FU associated with cisplatin, both associated with topical application of 50% acetic acid. For subproject 1, the animals were randomly divided into 2 experimental groups (n=30): a) Mucositis group and b) Mucositis group treated with LTAPP evaluated after 1, 5 and 12 days of treatment. During the experimental period, the lesions were photographed, and the severity of mucositis was classified into scores. After euthanasia and processing, the histological cuts stained by hematoxylin-eosin (HE) were analyzed. For subproject 2, the study of fungal systemic dissemination in groups of mucositis infected with *C. albicans* treated or not with LTAPP was conducted by fungal isolation from whole blood and macerated organs. Therefore, 2 groups of rats (n=20) were studied: c) Mucositis group infected with *C. albicans* and d) Mucositis group infected with *C. albicans* treated with LTAPP, evaluated after 24 and 72 h of treatment. For both subprojects, the best *in vitro* parameter was selected, that is, the one with the greatest antifungal effect and low toxicity. Thus, the lesions were exposed to helium LTAPP for 5 min at a distance of 1.5 cm at power of 1 W. *In vitro* results showed that LTAPP has an antifungal effect and low toxicity. *In vivo* results showed that 5-FU affected the general health of animals evidenced by body weight loss. In both groups, there was tissue repair after 12 days of treatment, with almost complete resolution of the lesion, which was corroborated by the microscopic findings. LTAPP group showed a greater trend of reduction of lesion, after 12 days of the treatment. Furthermore, LTAPP showed inhibitory effect on *C. albicans* after 5 min of exposition, with reduction in fungal recovery from the tongue after 24 h ($p<0.05$). Reduction in fungal dissemination was observed after 24 and 72 h of

LTAPP treatment ($p < 0.05$). Based on the obtained results, it was concluded that LTAPP is a promising tool for future clinical application in patients with oral mucositis.

Keywords: Mucositis, Candida albicans, Non-thermal atmospheric pressure plasma.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 ARTIGO(S).....	21
2.1 Artigo 1 – Aline da Graça Sampaio, Noala Vicensoto Moreira Milhan, Konstantin Georgiev Kostov and Cristiane Yumi Koga-Ito. Plasma de baixa temperatura sob pressão atmosférica para o tratamento de mucosite induzida por quimioterápico / <i>Low temperature atmospheric pressure plasma in the treatment of chemotherapy-induced mucositis*</i>	21
2.2 Artigo 2 – Aline da Graça Sampaio, Noala Vicensoto Moreira Milhan, Konstantin Kostov and Cristiane Yumi Koga-Ito. Efeito do plasma de baixa temperatura sob pressão atmosférica na prevenção de fungemia associada à mucosite oral induzida em modelo murino sob quimioterapia / <i>Effect of low temperature atmospheric pressure plasma for the prevention of fungemia associated with oral mucositis induced in a murine model under chemotherapy</i>	49
3 CONSIDERAÇÕES GERAIS	75
REFERÊNCIAS.....	77
ANEXO.....	88

3 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Nas últimas décadas a incidência crescente de neoplasias malignas na região nasofaringe e orofaringe têm sido relatada (Ng et al., 2018; Tangjaturonrasme et al., 2018), com registros da ocorrência de óbitos mundialmente (Xie et al., 2017; Sung et al., 2021; Johson et al., 2020; Bosetti et al., 2020; Gormley et al., 2022; ASCO et al., 2023; Santos M et al., 2023; INCA et al., 2022). A mucosite orofaríngea é um dos efeitos adversos gerados pela ação inespecífica dos tratamentos quimioterápicos, associados ou não à radioterapia, que atinge células da mucosa, causando danos teciduais (Villa, Sonis, 2015; Lalla et al., 2008). Essa condição clínica pode causar desconforto, dor, comprometimento nutricional, de glândulas salivares e higiene oral que impactam na qualidade de vida e no tratamento do paciente, além de gerar riscos de infecção, impactos econômicos e aumento da hospitalização (Lalla et al., 2014; Pereira et al., 2019; Peterson et al., 2015; Riley et al., 2016; Ruiz-Pérez et al., 2016; De Sanctis et al., 2019). Até o momento, não existem protocolos terapêuticos de consenso para a mucosite oral e medidas paliativas têm sido adotadas. Neste contexto, a busca por novas terapias tem sido conduzida globalmente.

O plasma de baixa temperatura sob pressão atmosférica tem sido extensivamente investigado e tem demonstrado resultados promissores na área médica (Kostov et al., 2015; Lee et al., 2015; Park et al., 2014; Weltmann e von Woedtke, 2011; Bekeschus et al., 2016; Brun et al., 2014), baseados em seu efeito anti-inflamatório, antimicrobiano de amplo espectro e indutor de reparo tecidual (Borges et al., 2018; Oliveira et al., 2018; Lima et al., 2021). Essas ações são associadas à presença de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (RONS) geradas pela interação físico-química produzida entre o gás usado para geração do plasma, o ambiente e os parâmetros empregados (Laroussi, Leipold, 2004; McCombs, Darby, 2010).

O presente estudo objetivou avaliar o potencial do LTAPP no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia, em duas vertentes: nos efeitos do tratamento local de lesões de mucosite, sem associação com *C. albicans* e na prevenção da disseminação fúngica em lesões de mucosite oral associadas à

candidose.

A investigação dos efeitos do LTAPP em mucosite oral, demonstrou que o tratamento levou à redução da gravidade da mucosite após 12 dias, demonstrados pelo acompanhamento clínico e achados histológicos. Esse potencial de redução foi um pouco mais evidente no grupo LTAPP, quando comparado ao grupo não tratado. Por outro lado, o estudo do potencial do LTAPP em reduzir a disseminação fúngica sistêmica fúngica a partir de lesões de mucosite oral induzida por quimioterápico infectadas experimentalmente com *C. albicans* demonstrou tratamento com LTAPP reduziu a disseminação fúngica para os órgãos analisados.

Os achados do uso do plasma sobre mucosite induzida por quimioterapia representam uma oportunidade para desenvolver novas terapias para pacientes submetidos a tratamento oncológico que apresentem lesões orais infectadas ou não. O efeito antifúngico e a tendência de redução das lesões mucosite, com efeito preventivo sobre a disseminação fúngica a partir das lesões, abrem para perspectivas para novos estudos com outros parâmetros como diferentes gases, equipamentos geradores de plasma, protocolos de aplicação e associação com outras terapias, ampliando conhecimentos sobre o potencial do plasma no tratamento de lesões bucais.

REFERÊNCIAS

Ahmed SMU, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2017;1863(2):585–97. doi: 10.1016/J.BBADIS.2016.11.005.

American Society of Clinical Oncology – ASCO [Internet]. EUA [cited 2023 Sep 10]. Head and neck cancer: Statistics. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/statistics>.

Arndt S, Unger P, Wacker E, Shimizu T, Heinlin J, Li YF, et al. Cold atmospheric plasma (CAP) changes gene expression of key molecules of the wound healing machinery and improves wound healing in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2013;8(11). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0079325.

Berkovits C, Tóth A, Szenzenstein J, Deák T, Urbán E, Gácsér A, et al. Analysis of oral yeast microflora in patients with oral squamous cell carcinoma. *Springerplus*. 2016;5(1):1257. doi: 10.1186/S40064-016-2926-6.

Borges AC, de Moraes Gouvêa Lima G, Mayumi Castaldelli Nishime T, Vidal Lacerda Gontijo A, Kostov KG, Koga-Ito CY. Amplitude-modulated cold atmospheric pressure plasma jet for treatment of oral candidiasis: In vivo study. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199832. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0199832.

Borges AC, Nishime TMC, de Moura Rovetta S, Lima G de MG, Kostov KG, Thim GP, et al. Cold Atmospheric Pressure Plasma Jet Reduces *Trichophyton rubrum* Adherence and Infection Capacity. *Mycopathologia*. 2019;184(5):585–95. doi: 10.1007/S11046-019-00375-2/TABLES/1.

Bosetti C, Carioli G, Santucci C, Bertuccio P, Gallus S, Garavello W, et al. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *Int J Cancer*. 2020;147(4):1040–9. doi: 10.1002/IJC.32871.

Brown TJ, Gupta A. Management of Cancer Therapy-Associated Oral Mucositis. *JCO Oncol Pract*. 2020;16(3):103–9. doi: 10.1200/JOP.19.00652.

Brun P, Pathak S, Castagliuolo I, Palù G, Zuin M, Cavazzana R, et al. Helium Generated Cold Plasma Finely Regulates Activation of Human Fibroblast-Like Primary Cells n.d.; doi: 10.1371/journal.pone.0104397.

Cardona A, Balouch A, Abdul MM, Sedghizadeh PP, Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2017;46(9):680–8. doi: 10.1111/JOP.12549.

Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PS da S. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018;16(1):eRW4007. doi: 10.1590/s1679-45082018rw4007.

Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and Treatment of Chemotherapy and Radiotherapy Induced Oral Mucositis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(2). doi: 10.3390/MEDICINA55020025.

Diaz PI, Hong BY, Dupuy AK, Choquette L, Thompson A, Salner AL, et al. Integrated Analysis of Clinical and Microbiome Risk Factors Associated with the Development of Oral Candidiasis during Cancer Chemotherapy. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(2). doi: 10.3390/JOF5020049.

Elad S, Cheng KKF, Lalla R V., Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126(19):4423–31. doi: 10.1002/CNCR.33100.

Gadge R, Jidewar N, Hande A. Estimating the frequency of candida in oral squamous cell carcinoma patients. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*. 2019;14(4):293. doi: 10.4103/JDMIMSU.JDMIMSU_49_19.

Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. 2022;233(9):780–6. doi: 10.1038/S41415-022-5166-X.

Hedblom A, Hejazi SM, Canesin G, Choudhury R, Hanafy KA, Csizmadia E, et al. Heme detoxification by heme oxygenase-1 reinstates proliferative and immune balances upon genotoxic tissue injury. *Cell Death Dis*. 2019;10(2). doi: 10.1038/S41419-019-1342-6.

Instituto Nacional de Câncer - INCA (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro. INCA. 2022.

Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020a;6(1). doi: 10.1038/S41572-020-00224-3.

Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, Shigematsu A, Kasashi K, Yamazaki Y, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2012;20(2):367–73. doi: 10.1007/S00520-011-1116-X.

Katagiri H, Fukui K, Nakamura K, Tanaka A. Systemic hematogenous dissemination of mouse oral candidiasis is induced by oral mucositis. *Odontology*. 2018;106(4):389–97. doi: 10.1007/S10266-018-0366-1.

Kauark-Fontes E, Migliorati CA, Epstein JB, Bensadoun RJ, Gueiros LAM, Carroll J, et al. Twenty-year analysis of photobiomodulation clinical studies for oral mucositis: a scoping review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023;135(5):626–41. doi: 10.1016/J.OOOO.2022.12.010.

Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109(5):820–31. doi: 10.1002/CNCR.22484.

Kolb JF, Mohamed AAH, Price RO, Swanson RJ, Bowman A, Chiavarini RL, et al. Cold atmospheric pressure air plasma jet for medical applications. *Appl Phys Lett*. 2008;92(24):241501. doi: 10.1063/1.2940325.

Kostov KG, Borges AC, Koga-Ito CY, Nishime TMC, Prysiashnyi V, Honda RY. Inactivation of *Candida albicans* by Cold Atmospheric Pressure Plasma Jet. *IEEE Transactions on Plasma Science*. 2015;43(3):770–5. doi: 10.1109/TPS.2014.2360645.

Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014a;120(10):1453–61. doi: 10.1002/CNCR.28592.

Lalla R V., Saunders DP, Peterson DE. Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dent Clin North Am*. 2014b;58(2):341–9. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.005.

Lalla R V., Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):61–77. doi: 10.1016/J.CDEN.2007.10.002.

Laroussi M, Leipold F. Evaluation of the roles of reactive species, heat, and UV radiation in the inactivation of bacterial cells by air plasmas at atmospheric pressure. *Int J Mass Spectrom.* 2004;233(1–3):81–6. doi: 10.1016/J.IJMS.2003.11.016.

Lee JH, Kim YH, Choi EH, Kim KM, Kim KN. Air atmospheric-pressure plasma-jet treatment enhances the attachment of human gingival fibroblasts for early peri-implant soft tissue seals on titanium dental implant abutments. *Acta Odontol Scand.* 2015;73(1):67–75. doi: 10.3109/00016357.2014.954265.

Lima G de MG [UNESP]. Efeitos da membrana amniótica homogênea associada ao laser arseneto de gálio-alumínio ($\lambda=660$) na reparação de mucosite oral em ratos tratados com 5-fluoruracila: análise histológica e imuno-histoquímica [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia; 2011. doi: 10.17616/R31N39.

Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol.* 2017;7(MAY). doi: 10.3389/FONC.2017.00089.

McCombs GB, Darby ML. New discoveries and directions for medical, dental and dental hygiene research: low temperature atmospheric pressure plasma. *Int J Dent Hyg.* 2010;8(1):10–5. doi: 10.1111/J.1601-5037.2009.00386.X.

McGuire DB. Mucosal tissue injury in cancer therapy: More than mucositis and mouthwash. *Cancer Pract.* 2002;10(4):179–91. doi: 10.1046/j.1523-5394.2002.104009.x.

Moslemi D, Nokhandani AM, Otaghsaraei MT, Moghadamnia Y, Kazemi S, Moghadamnia AA. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiotherapy and Oncology.* 2016;120(1):13–20. doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.001.

Ng WT, Wong ECY, Lee VHF, Chan JYW, Lee AWM. Head and neck cancer in Hong Kong. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(1):13–21. doi: 10.1093/jjco/hyx151.

Panahi Y, Ala S, Saeedi M, Okhovatian A, Bazzaz N, Naghizadeh MM. Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(3):308–12. doi: 10.1111/J.1365-2354.2008.01042.X.

Park JW, Oh J, Ko SJ, Chang MS, Kim J. Effects of Onchung-eum, an Herbal Prescription, on 5-Fluorouracil-Induced Oral Mucositis. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(4):1285–96. doi: 10.1177/1534735418805560.

Park SR, Lee HW, Hong JW, Lee HJ, Kim JY, Choi BB, et al. Enhancement of the killing effect of low-temperature plasma on *Streptococcus mutans* by combined treatment with gold nanoparticles. *J Nanobiotechnology*. 2014;12(1). doi: 10.1186/S12951-014-0029-5.

Pereira IF, Firmino RT, Meira HC, Vasconcelos BCDE, Noronha VRADS, Santos VR. Radiation-induced Oral Mucositis in Brazilian Patients: Prevalence and Associated Factors. *In Vivo*. 2019;33(2):605–9. doi: 10.21873/INVIVO.11517.

Peterson D, Srivastava R, Lalla R. Oral mucosal injury in oncology patients: perspectives on maturation of a field. *Oral Dis*. 2015;21(2):133–41. doi: 10.1111/ODI.12167.

Pires Marques EC, Piccolo Lopes F, Nascimento IC, Morelli J, Pereira MV, Machado Meiken VM, et al. Photobiomodulation and photodynamic therapy for the treatment of oral mucositis in patients with cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;29. doi: 10.1016/J.PDPDT.2019.101621.

Privat-Maldonado A, Schmidt A, Lin A, Weltmann KD, Wende K, Bogaerts A, et al. ROS from Physical Plasmas: Redox Chemistry for Biomedical Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019. doi: 10.1155/2019/9062098.

Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, Jaiswal I, Nanda SS, Gupta P, et al. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1439–43. doi: 10.1007/S00520-016-3548-9.

Riley P, McCabe MG, Glenny AM. Oral Cryotherapy for Preventing Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment. *JAMA Oncol*. 2016;2(10):1365–6. doi: 10.1001/JAMAONCOL.2016.2680.

Ross D, Siegel D. Functions of NQO1 in Cellular Protection and CoQ10 Metabolism and its Potential Role as a Redox Sensitive Molecular Switch. *Front Physiol*. 2017;8(AUG). doi: 10.3389/FPHYS.2017.00595.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):2026–46. doi: 10.1002/CNCR.20163.

Ruiz-Pérez NJ, González-Ávila M, Sánchez-Navarrete J, Toscano-Garibay JD, Moreno-Eutimio MA, Sandoval-Hernández T, et al. Antimycotic Activity and Genotoxic Evaluation of Citrus sinensis and Citrus latifolia Essential Oils. *Sci Rep*. 2016;6. doi: 10.1038/SREP25371.

de Sanctis V, Belgioia L, Cante D, la Porta MR, Caspiani O, Guarnaccia R, et al. Lactobacillus brevis CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients with Head and Neck Tumors: A multicentric randomized study. *Anticancer Res*. 2019;39(4):1935–42. doi: 10.21873/anticancer.13303.

Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2023;69(1):e-213700. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700.

Schmidt A, Bekeschus S, Wende K, Vollmar B, von Woedtke T. A cold plasma jet accelerates wound healing in a murine model of full-thickness skin wounds. *Exp Dermatol*. 2017;26(2):156–62. doi: 10.1111/EXD.13156.

Schmidt M, Hahn V, Altrock B, Gerling T, Gerber IC, Weltmann KD, et al. Plasma-Activation of Larger Liquid Volumes by an Inductively-Limited Discharge for Antimicrobial Purposes. *Applied Sciences* 2019, Vol 9, Page 2150. 2019;9(10):2150. doi: 10.3390/APP9102150.

Senpuku H, Sogame A, Inoshita E, Tsuha Y, Miyazaki H, Hanada N. Systemic diseases in association with microbial species in oral biofilm from elderly requiring care. *Gerontology*. 2003;49(5):301–9. doi: 10.1159/000071711.

Shapourzadeh A, Rahimi-Verki N, Atyabi SM, Shams-Ghahfarokhi M, Jahanshiri Z, Irani S, et al. Inhibitory effects of cold atmospheric plasma on the growth, ergosterol biosynthesis, and keratinase activity in *Trichophyton rubrum*. *Arch Biochem Biophys*. 2016;608:27–33. doi: 10.1016/J.ABB.2016.07.012.

Shome D, Von Woedtke T, Riedel K, Masur K. The HIPPO Transducer YAP and Its Targets CTGF and Cyr61 Drive a Paracrine Signalling in Cold Atmospheric Plasma-Mediated Wound Healing. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020. doi: 10.1155/2020/4910280.

Sonis ST. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;(33):e236–40. doi: 10.14694/EDBOOK_AM.2013.33.E236.

Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis.* 2010;16(7):597–600. doi: 10.1111/J.1601-0825.2010.01681.X.

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):277–84. doi: 10.1038/NRC1318.

Stone R, Fliedner MC, Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. *European Journal of Oncology Nursing.* 2005;9(SUPPL. 1). doi: 10.1016/j.ejon.2005.08.004.

Sun Y, Yu S, Sun P, Wu H, Zhu W, Liu W, et al. Inactivation of *Candida* biofilms by non-thermal plasma and its enhancement for fungistatic effect of antifungal drugs. *PLoS One.* 2012;7(7). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0040629.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. doi: 10.3322/CAAC.21660.

Suresh AVS, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(4):448–51. doi: 10.4103/0973-1482.77100.

Tangjaturonrasme N, Vatanasapt P, Bychkov A. Epidemiology of head and neck cancer in Thailand. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018;14(1):16–22. doi: 10.1111/AJCO.12757.

Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(4):1027–47. doi: 10.1177/1534735418794885.

Treister N, Sonis S. Mucositis: Biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15(2):123–9. doi: 10.1097/MOO.0b013e3280523ad6.

Vadovics M, Ho J, Igaz N, Alföldi R, Rakk D, Veres E, et al. *Candida albicans* Enhances the Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma In Vitro and In Vivo. *MBio.* 2021;13(1). doi: 10.1128/MBIO.03144-21.

Vanhoecke B, De Ryck T, Stringer A, Van de Wiele T, Keefe D. Microbiota and their role in the pathogenesis of oral mucositis. *Oral Dis.* 2015;21(1):17–30. doi: 10.1111/odi.12224.

Villa A, Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol.* 2015;27(3):159–64. doi: 10.1097/CCO.0000000000000180.

Walladbegi J, Svanberg A, Gellerstedt M. Protocol for a randomised controlled trial to study cryoprevention of chemotherapy-induced oral mucositis after autologous stem cell transplantation. *BMJ Open.* 2018;8(10). doi: 10.1136/bmjopen-2018-021993.

Weltmann KD, Von Woedtke T. Basic requirements for plasma sources in medicine. *The European Physical Journal Applied Physics.* 2011;55(1):13807. doi: 10.1051/EPJAP/2011100452.

Von Woedtke T, Schmidt A, Bekeschus S, Wende K, Weltmann KD. Plasma Medicine: A Field of Applied Redox Biology. *In Vivo.* 2019;33(4):1011–26. doi: 10.21873/INVIVO.11570.

Xie X, O'Neill W, Pan Q. Immunotherapy for head and neck cancer: the future of treatment? *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(6):701–8. doi: 10.1080/14712598.2017.1315100.

Yamazaki H, Ohshima T, Tsubota Y, Yamaguchi H, Jayawardena JA, Nishimura Y. Microbicidal activities of low frequency atmospheric pressure plasma jets on oral pathogens. *Dent Mater J*. 2011;30(3):384–91. doi: 10.4012/DMJ.2010-190.

Yokota T, Tachibana H, Konishi T, Yurikusa T, Hamauchi S, Sakai K, et al. Multicenter phase II study of an oral care program for patients with head and neck cancer receiving chemoradiotherapy. *Support Care Cancer*. 2016;24(7):3029–36. doi: 10.1007/S00520-016-3122-5.

Yoshino F, Yoshida A, Nakajima A, Wada-Takahashi S, Takahashi S, Lee MC II. Alteration of the redox state with reactive oxygen species for 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *PLoS One*. 2013;8(12). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0082834.