

**Mariana Comparotto Minamisako**

**ESTUDO COMPARATIVO DE DIFERENTES PROTOCOLOS  
DE LASERTERAPIA NA AÇÃO ANALGÉSICA E NO REPARO  
DA MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA ASSOCIADA OU NÃO  
À QUIMIOTERAPIA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Odontologia, área de concentração em Diagnóstico Bucal, da Universidade Federal de Santa Catarina

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Liliane Janete Grando, Departamento de Patologia, CCS, UFSC

Coorientadora: Dr<sup>a</sup>. Carla Girardi, Serviço de Odontologia, CEPON – Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina

**Florianópolis**

**2015**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Minamisako, Mariana Comparotto  
ESTUDO COMPARATIVO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE  
LASERTERAPIA NA AÇÃO ANALGÉSICA E NO REPARO DA MUCOSITE  
ORAL RADIOINDUZIDA ASSOCIADA OU NÃO À QUIMIOTERAPIA. /  
Mariana Comparotto Minamisako ; orientadora, Liliâne  
Janete Grando ; coorientadora, Carla Girardi. -  
Florianópolis, SC, 2015.  
108 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-  
Graduação em Odontologia.

Inclui referências

1. Odontologia. 2. analgesia. 3. câncer de boca. 4.  
lasers. 5. mucosite. I. Grando, Liliâne Janete. II.  
Girardi, Carla. III. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. IV.  
Titulo.

Mariana Comparotto Minamisako

**ESTUDO COMPARATIVO DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE  
LASERTERAPIA NA AÇÃO ANALGÉSICA E NO REPARO DA  
MUCOSITE ORAL RADIOINDUZIDA ASSOCIADA OU NÃO À  
QUIMIOTERAPIA.**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Odontologia – Área de Concentração de Diagnóstico Bucal” e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 20 de março de 2015

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Liliane Janete Grando

Orientadora - Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

---

Dr<sup>a</sup>. Carla Girardi

Coorientadora - Centro de Pesquisas Oncológicas - CEPON

**Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alyne Simões

Universidade de São Paulo - USP

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Alessandra Rodrigues de Camargo  
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

---

Prof. Dr. Filipe Ivan Daniel  
Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC



Aos meus pais, Celso (*in memoriam*) e Cristina, e meus irmãos, Beatriz, Douglas e Marcelo, responsáveis pela minha formação pessoal e profissional. Obrigada pelo carinho e por acreditarem em mim!



## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Liliane Janete Grandó, pelo exemplo a ser seguido, por confiar a mim a realização deste trabalho e cujos ensinamentos no trato com os pacientes me fizeram amadurecer profissionalmente.

Aos pacientes que gentilmente colaboraram para realização deste trabalho.

À minha coorientadora, Dr<sup>a</sup>. Carla Girardi, pela motivação na realização do trabalho.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia na área de concentração de Diagnóstico Bucal, pessoas que eu admiro e confio, agradeço pelos ensinamentos compartilhados.

Ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFSC, pela oportunidade de fazer parte da renomada equipe.

Ao Serviço de Odontologia Hospitalar do HU – UFSC e ao Serviço de Odontologia do CEPON que viabilizaram o atendimento aos pacientes.

À secretária do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFSC, Ana Maria, pela solicitude.

Aos professores Alyne Simões, Alessandra Rodrigues de Camargo e Filipe Ivan Daniel, pelas considerações importantes no momento da qualificação do mestrado.

À professora Keila Rausch Pereira pela paciência e estatística do trabalho.

Aos meus colegas da pós-graduação e do Ambulatório de Estomatologia HU/UFSC, Bianca Bianco, Caroline Zimmermann, Letícia Fernanda Haas, Karin Tomazelli, Kamile Leonardi Dutra, Guilherme Henrique Ribeiro, Elizabete Ulsenheimer Rojas, Mariah Luz Lisboa, Gabriel Campos Louzeiro e Maíra Mery Rosa, pelo comprometimento e apoio.

Aos alunos de graduação em Odontologia Yasmim Guterres, Ivan Carlos Vieira e Gabriel Xavier da Silva, por serem proativos e dedicados.

A todos meus amigos, em especial Fabiana Caroline da Silva, Renata Souza Lima, Renata Capellaro da Silva, Mariana Gonçalves da Silva, Felipe Andrade Lucci, Sandra Mara Merísio, Marina Leite Souza, Sara Apolinário, Talyta Gomes da Silva,

Tatyana Gomes da Silva, Priscilla Yumi Nishimura, Celso Augusto Carnaúba, Augusto Seiji Tokunaga e Mário Crisol Umeo lamaguti pelo companheirismo em todos os momentos.

Aos colegas de trabalho Flávio Marcelo Fontanella Pilati, José Américo Zanin, Maikon Pereira de Camargo, Cesar Augusto Bernardini, Jane Rosa Sema e Carla Girardi pela convivência, profissionalismo e amizade.

À toda minha família, pelo incentivo e carinho, em especial meus avós Maria de Lourdes Machado Comparotto, Etori Comparotto Filho (*in memorian*), Fumiko Minamisako (*in memorian*) e Kinosuke Minamisako (*in memorian*).

Aos meus pais, Celso Minamisako (*in memorian*) e Maria Cristina Comparotto, pelos valores compartilhados e amor incondicional recíproco.

À minha irmã Beatriz Comparotto Minamisako, pela correção de todo o trabalho e amor incondicional recíproco. E também ao meu cunhado, Francisco Ciampolini Queiroz Ferreira, por torcer por mim e fazer parte da família.

Ao meu irmão Douglas Comparotto Minamisako, pelo apoio e amor incondicional recíproco.

Obrigada!



“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”

Carl Gustav Jung (1875-1961)



## Resumo

O câncer configura-se como um problema de saúde pública mundial e tem como principais tratamentos a cirurgia, a radioterapia (RXT) e a quimioterapia (QT). RXT de cabeça e pescoço, associada ou não à QT, causa inúmeros efeitos colaterais em cavidade oral. Dentre eles, a mucosite oral (MO) é o efeito colateral agudo mais comum e está associada ao aumento de morbidade e mortalidade do paciente. Pacientes submetidos a RXT de cabeça e pescoço, associada ou não à QT (n=29), receberam aplicações de laserterapia de baixa potência (LT) na frequência de 1 a 2 vezes por semana ao longo do tratamento RXT, com objetivo de avaliar o uso da LT como abordagem de tratamento de MO, estimando a dor relatada pelo paciente e comparando 2 protocolos de LT quanto ao efeito analgésico e reparo da mucosa oral.

A amostra deste trabalho foi dividida em 2 grupos, seguindo 2 protocolos diferentes de LT: **G1**(n=13): laser vermelho ( $\lambda$ 660nm, 40mW, 0,4J, 10 segundos/ponto, 14,28J/cm<sup>2</sup>, 54 pontos intraoral) e **G2**(n=16): laser vermelho ( $\lambda$ 660nm, 100mW, 0,5J, 5 segundos/ponto, 17,85J/cm<sup>2</sup>, 54 pontos intraoral) e infravermelho ( $\lambda$ 808nm, 100mW, 2J, 20 segundos/ponto, 71,42J/cm<sup>2</sup>, 1 ponto a cada 0,5 cm sobre as úlceras intraorais). Os pacientes foram avaliados a cada sessão de LT quanto ao grau de MO presente, número de sessões de RXT completadas e intensidade da dor relatada pelo paciente. A dor foi mensurada através da escala analógica visual (EAV: 0-10) imediatamente antes e depois de cada aplicação de LT.

A LT teve ação analgésica imediata para MO nos 2 grupos (**G1**: p=0,001; e **G2**: p=0,009), não havendo diferença estatisticamente significativa entre eles (p=0,790). Observou-se a manutenção do mesmo grau de MO ao longo do tratamento radioterápico em 7 pacientes (G1=3 e G2=4), diminuição do grau em 4 pacientes (G1=1 e G2=3) e aumento do grau em 18 pacientes (G1=9 e G2=9). Não houve aumento significativo do reparo da mucosa oral nesse estudo, sem diferenças entre os grupos G1 e G2 (p=0,657). A LT é uma forma eficaz e não

farmacológica para tratamento da MO, trazendo benefícios para a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, mais estudos são necessários, levando em consideração os múltiplos fatores que podem influenciar as intervenções em MO.

Palavras-chave: analgesia, câncer de boca, lasers, mucosite, radioterapia.

## Abstract

Cancer figures as a worldwide public health problem and its main treatments consist of surgery, radiation therapy and chemotherapy. Head and neck radiation therapy, either associated or not with chemotherapy, is aggressive and can lead to acute oral side effects. The most common acute side effect is oral mucositis (OM), which is associated with increased patient's morbidity and mortality. Patients undergoing head and neck radiation therapy, either associated or not with chemotherapy (n=29) were treated with low-level lasertherapy (LLLT) once to twice a week, in order to evaluate the LLLT effects on OM, estimate the pain reported by the patient, and compare 2 protocols of LLLT relative to analgesic effect and OM healing process.

Patient sample of this research was divided into two groups, complying with 2 different protocols of LLLT: **G1**(n=13): with red spectrum ( $\lambda$ 660nm, 40mW, 0.4J, 10 seconds/point,  $14.28\text{J}/\text{cm}^2$ , 54 points intraoral); and **G2**(n=16): with red spectrum ( $\lambda$ 660nm, 100mW, 0.5J, 5 seconds/point,  $17.85\text{J}/\text{cm}^2$ , 54 points intraoral) and infra-red spectrum ( $\lambda$ 808nm, 100mW, 2J, 20 seconds/point,  $71.42\text{J}/\text{cm}^2$ , 1 point each 0.5 cm in intraoral ulcers). The patients were evaluated every LLLT session for OM grade, number of radiation therapy sessions completed and pain severity self-reported. Pain was measured as per a visual analog scale (VAS 0-10) immediately before and after each LLLT application.

Results showed analgesic effectiveness of LLLT in reducing OM pain in both groups (**G1**: p-value = 0.001; and **G2**: p-value = 0.009), and there was no statistical significance between them (p-value = 0.790). It was observed that OM had grade maintenance in 7 patients (G1=3 and G2=4), OM grade remission in 4 patients (G1=1 and G2=3), and OM grade raise in 18 patients (G1=9 and G2=9) during the LLLT treatment period. Therefore, results showed no significance of OM healing and no difference between groups (p-value=0,657). LLLT is an effective and non-pharmacological approach for OM, with analgesic benefits, which may contribute to continued cancer treatment and to improve patients' quality of life. However, further researches

are needed, assuming multiples factors that may influence the interventions in OM.

Keywords: analgesia, lasers, mucositis, oral cancer, radiation therapy.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Escala Analógica Visual (EAV).....30
- Figura 2:** Aparelho de Laser de baixa potência THERAPY XT utilizado na pesquisa, equipamento disponível no Hospital Universitário.....50
- Figura 3:** Aparelho de Laser de baixa potência FOTON LASE III utilizado na pesquisa, equipamento disponível no CEPON.....51
- Figura 4:** Demonstração da aplicação do Laser de baixa potência, luz vermelha, para mucosite oral realizada em um dos pacientes da amostra.....53
- Figura 5 A e B:** Mucosite oral grau 1: eritema em mucosa jugal esquerda (A) e bordo de língua e soalho bucal (B) causando desconforto no paciente; sem interferência funcional. Paciente da amostra. Florianópolis, SC, 2015 .....75
- Figura 6 A e B:** Mucosite oral grau 2: pequenas úlceras superficiais, não contíguas, em bordo de língua esquerdo (A) e mucosa jugal esquerda (B); paciente apto a ingerir alimentos sólidos. Paciente da amostra. Florianópolis, SC, 2015 .....76
- Figura 7 A e B:** Mucosite oral grau 3: úlceras coalescentes em bordo de língua direito, estendendo-se até soalho bucal (A), maiores que 1,5cm, recobertas por pseudomembranas, sangramento com traumas menores; paciente apto a ingerir alimentos líquidos e pastosos. Em (B), úlceras coalescentes em mucosa jugal direita associada à candidíase pseudo-membranosa. Pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2015.....77
- Figura 8 A e B:** Mucosite oral grau 4: úlcera com sangramento espontâneo em mucosa labial inferior, estendendo-se para semimucosa labial inferior (A); impossibilitado o paciente de se alimentar por via oral, necessitando o aporte nutricional por sonda naso-entérica (B). Pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2015.....78

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1:** Comparação das escalas gradação da mucosite oral WHO, NCI e RTOG .....38

**Quadro 2:** Locais de aplicação do laser nos pacientes com mucosite oral radioinduzida em G1 – 40mW.....54

**Quadro 3:** Locais de aplicação do laser nos pacientes com mucosite oral radioinduzida em G2 – 100mW.....56

**Quadro 4:** Escala de gradação da mucosite oral OMS e NCI utilizados na pesquisa.....59



## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Frequência de distribuição da idade dos pacientes do estudo (n=29). Florianópolis, SC, 2015.....62
- Gráfico 2:** Comparação da evolução do grau de MO entre os grupos G1 (n=13) e G2 (n=16). Florianópolis, SC, 2015.....68
- Gráfico 3:** Comparação do grau de MO observado em cada sessão de laserterapia entre os grupos G1 (n=71) e G2 (n=68) e a semana de radioterapia que o paciente se encontrava. Florianópolis, SC, 2015.....69
- Gráfico 4:** Média da dor associada à mucosite oral antes e depois de cada sessão de laserterapia, segundo Escala Analógica Visual (EAV, 0 a 10), nos grupos G1- 40mW (n=71) e G2- 100mW (n=68). Florianópolis, SC, 2015 .....70
- Gráfico 5:** Comparação entre a diferença da dor antes (inicial) e depois (final) da laserterapia nos grupos G1 e G2. Florianópolis, SC, 2015 .....72
- Gráfico 6:** Comparação entre o grau máximo de mucosite oral apresentado pelos G1 e G2 (n=29). Florianópolis, SC, 2015.....74

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Distribuição dos pacientes segundo idade, sexo e hábitos deletérios de tabagismo e etilismo (n=29). Florianópolis, SC, 2015 .....	63
<b>Tabela 2:</b> Distribuição da prevalência dos tumores segundo o diagnóstico (n=29). Florianópolis, SC, 2015 .....	64
<b>Tabela 3:</b> Associação entre o diagnóstico de CEC ou não CEC com hábitos deletérios de tabagismo e etilismo (n=29). Florianópolis, SC, 2015 .....	65
<b>Tabela 4:</b> Frequência dos graus de mucosite oral inicial apresentados nos grupos no início da LT (n=29). Florianópolis, SC, 2015. ....	66
<b>Tabela 5:</b> Comparação entre os grupos G1 (n=13) e G2 (n=16) quanto ao reparo da mucosa oral, representado pela evolução dos graus de mucosite oral inicial e final apresentados. Florianópolis, SC, 2015.....	67
<b>Tabela 6:</b> Associação do grau máximo de mucosite oral observado, de acordo com o serviço de referência para realização da laserterapia (n=29). Florianópolis, SC, 2015 .....	79
<b>Tabela 7:</b> Associação do grau máximo de mucosite oral observado nos tratamentos de Radioterapia com Quimioterapia (RXT + QT) ou Radioterapia exclusiva (RXT) (n=29). Florianópolis, SC, 2015 .....	80
<b>Tabela 8:</b> Associação do grau máximo de mucosite oral observado com a dose total de Radioterapia em Gy (n=29). Florianópolis, SC, 2015 .....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aPDT:	<i>antimicrobial Photodynamic Therapy</i> ou Terapia Fotodinâmica antimicrobiana
AZ:	Ácido zoledrônico
anti-FNT- $\alpha$ :	Antifator de necrose tumoral $\alpha$
ATP:	Adenosina Trifosfato
bFGF:	<i>basic Fibroblast Growth Factor</i> ou Fator de Crescimento Fibroblástico básico
cAMP:	Monofosfato cíclico de adenosina
Carbo:	Carboplatina
CDDP:	Cisplatina
CEO:	Centro de Especialidades Odontológicas
CEP:	Comitê de Ética em Pesquisa
CEPON:	Centro de Pesquisas Oncológicas de Santa Catarina
cm:	Centímetro
cm <sup>2</sup> :	Centímetro quadrado
CONEP:	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COX-2:	Ciclo-oxigenase-2
Cu <sup>2+</sup> :	Íon cobre
DE:	Densidade de Energia
DNA:	<i>Deoxyribonucleic acid</i> ou ácido desoxirribonucleico
DTX:	Docetaxel
Gy:	Greys (Unidade de medida de radiação)
HU:	Hospital Universitário
HOCl:	Ácido hipocloroso

IL-1:	Interleucina-1
IL-1 $\beta$ :	Interleucina-1 $\beta$
IL-4:	Interleucina-4
IL-6:	Interleucina-6
IMRT:	<i>Intensity-Modulated Radiation Therapy</i> ou Radioterapia de Intensidade Modulada
J:	Joule (unidade de medida de energia)
J/cm <sup>2</sup> :	Joule por centímetro quadrado (unidade de medida de fluência ou densidade de energia)
LASER:	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
LT:	Laserterapia
LLLT:	<i>Low-Level Laser Therapy</i> ou terapia a laser de baixa potência ou laserterapia de baixa potência
MASCC:	<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i> ou Associação Multinacional de Apoio e Assistência em Câncer
MO:	Mucosite Oral
mm:	Milímetro
mW:	MiliWatt (unidade de medida de potência)
NIC-CTC:	<i>National Cancer Institute</i> (Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos da América)- <i>Common Toxicity Criteria</i> (critérios comuns de toxicidade)
NF- $\kappa$ B:	<i>Nuclear Factor kappa B</i> ou Fator Nuclear kappa B
nm:	Nanômetro
PTX:	Paclitaxel
PDGF:	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i> ou Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas

PDT:	<i>Photodynamic Therapy</i> ou Terapia Fotodinâmica
QT:	Quimioterapia
RXT:	Radioterapia
ROS:	<i>Reactive Oxygen Species</i> ou espécies reativas de oxigênio
TGF:	<i>Transforming Growth Factor</i> ou Fator de Crescimento Tumoral
TGF- $\beta$ 1:	<i>Transforming Growth Factor</i> ou Fator de Crescimento Tumoral $\beta$ 1
TMO:	Transplante de Medula Óssea
TNF- $\alpha$ :	<i>Tumor Necrosis Factor</i> ou Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
UFSC:	Universidade Federal de Santa Catarina
UI:	Unidades internacionais
VAS / EAV:	<i>Visual Analog Scale</i> ou Escala Analógica Visual
WHO / OMS:	<i>World Health Organization</i> ou Organização Mundial da Saúde
5-FLU	5-Fluoruracil
$\lambda$ : lambda:	Comprimento de onda da luz

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>25</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>28</b>
2.1. MUCOSITE ORAL: .....	28
2.2. TRATAMENTO COM LASERTERAPIA: .....	40
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>45</b>
3.1. GERAL: .....	45
3.2. ESPECÍFICOS: .....	45
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>46</b>
4.1. ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS.....	46
4.2. DELINEAMENTO .....	46
4.3. AMOSTRA .....	46
<b>4.3.1. Critérios de inclusão:</b> .....	<b>47</b>
<b>4.3.2. Critérios de exclusão:</b> .....	<b>47</b>
4.4. RISCOS E BENEFÍCIOS.....	47
4.5. METODOLOGIA DO EXAME.....	48
4.6. ANÁLISE DE PRONTUÁRIOS.....	49
4.7. EQUIPAMENTO .....	49
4.8. PROTOCOLOS DE UTILIZAÇÃO .....	52
<b>4.8.1. Grupo 1:</b> .....	<b>52</b>
<b>4.8.2. Grupo 2:</b> .....	<b>54</b>
4.9. AVALIAÇÃO E GRADAÇÃO .....	57
<b>4.9.1. Avaliação da dor</b> .....	<b>57</b>
<b>4.9.2. Gradação da Mucosite Oral</b> .....	<b>58</b>
<b>5. ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>60</b>
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>61</b>
6.1. PERFIL DOS PACIENTES.....	61

6.2. MUCOSITE ORAL .....	66
<b>7. CONCLUSÃO .....</b>	<b>87</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>88</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>97</b>
9.1. ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA - UFSC.....	98
<b>10. APÊNDICES.....</b>	<b>101</b>
10.1. APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE IDADE CAPAZES.....	102
10.2. APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 16 ANOS OU MAIORES DE 18 ANOS, PORÉM SEM CONDIÇÕES DE MANIFESTAR O SEU CONSENTIMENTO .....	104
10.3. APÊNDICE C: FICHA CLÍNICA .....	106





## 1. INTRODUÇÃO

O câncer configura-se como um problema de saúde pública mundial. Em alguns países desenvolvidos, figura como a principal causa de morte, especialmente na faixa etária acima dos 40 anos. No Brasil, representa a segunda causa de morte, sendo ultrapassado apenas por cardiopatias. Em todo o mundo, estima-se que foram diagnosticados 14,1 milhões de novos casos de câncer, 8,2 milhões de mortes por câncer e 32,6 milhões de pessoas que vivem com a doença (com 5 anos de diagnóstico) em 2012. Espera-se que esse número de 14 milhões, em 2012, aumente para 22 milhões em 2030. Assim, é notável que a doença mereça todo foco de atenção na busca por melhores práticas de prevenção, cura e manejo desses pacientes, uma vez que sua incidência pode abalar o desenvolvimento socioeconômico das nações (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012; FERLAY et al, 2014).

O Brasil sofreu mudanças em seu perfil demográfico, o que acarretou uma alteração importante no perfil de morbimortalidade e diminuiu a ocorrência das doenças infectocontagiosas, além de ter colocado as doenças crônico-degenerativas como novo centro de atenção dos problemas de doença e morte da população brasileira (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012).

A última estimativa mundial para o ano de 2012, apontou que ocorreram cerca de 300 mil casos novos e 145 mil óbitos relacionados ao câncer de cavidade oral. Desses, cerca de 80% ocorreram em países em desenvolvimento. Os principais fatores de risco para o câncer da cavidade oral são: tabagismo, etilismo, infecções por HPV, principalmente pelo tipo 16, e exposição à radiação UVA solar (câncer de lábio). Contudo, entre tais fatores, destacam-se o tabagismo e o etilismo, e ainda se evidencia a existência de uma sinergia entre eles. (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2012; FERLAY et al, 2014).

Os tratamentos disponibilizados para o câncer podem ser cirúrgico, quimioterápico (QT) ou radioterápico (RXT). Os efeitos colaterais da RXT e QT dividem-se em agudos e crônicos. Os efeitos adversos agudos em cavidade oral são essencialmente produzidos pela injúria às células normais de

rápida multiplicação, como as células epiteliais cutâneas e da mucosa do trato aerodigestivo (mucosite) (SONIS, 2004 A).

A Mucosite Oral (MO) é uma consequência dolorosa e dose-limitante da RXT e/ou QT. As ulcerações da mucosa e a evolução do grau da MO podem induzir um quadro debilitante, predispondo o doente a infecções sistêmicas graves, desnutrição, necessidade de alimentação via enteral ou parenteral, uso de analgésicos opioides, tempo de hospitalização prolongado, modificação e/ou interrupção dos protocolos de tratamento do câncer, prejuízo à qualidade de vida e com impacto negativo na sobrevida do paciente (BENSADOUN et al, 1999; EPSTEIN; SCHUBERT, 1999).

A MO deve ser entendida como um efeito adverso, evidenciada clinicamente por uma sintomatologia complexa, incluindo, em sua evolução, outras complicações como xerostomia, hipossalivação, disgeusia (distorção do paladar), disfagia (dificuldade de deglutição), odinofagia (dor ao deglutir) e infecções oportunistas. Assim, a MO está associada ao aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes, concomitantemente com o aumento dos custos para os hospitais, devido ao manejo da dor, suporte nutricional, controle de infecções secundárias e hospitalizações (SONIS et al, 2001).

É importante ressaltar ainda que, observou-se nos últimos anos que a prevalência da MO tem aumentado. Muitos tratamentos para MO vêm sendo utilizados e apesar de não haver uma terapia capaz de prevenir completamente a MO, o laser de baixa potência é uma opção terapêutica não invasiva, com resultados comprovados por vários trabalhos científicos no que se refere à cicatrização, além de postergar a formação de úlceras e diminuir a dor causada por elas (SALVAJOLI et al, 2000; ELTING et al, 2003; SONIS, 2004 – A, ROSENTHAL et al, 2009; CARVALHO et al, 2011).

Nesse contexto, é relevante a atuação do profissional de Odontologia dentro da equipe multidisciplinar do tratamento antineoplásico, tanto nas fases iniciais de diagnóstico, quanto durante a terapia, realizando avaliações estomatológicas e fornecendo ao paciente condições de ser submetido às

modalidades terapêuticas com as melhores taxas de cura, prevenindo e reduzindo os efeitos colaterais (HESPANHOL et al, 2010). A higiene da cavidade oral deve ser considerada de importância primordial na prevenção da MO. Uma avaliação meticulosa pré-tratamento antineoplásico, com radiografias para análise dental e periodontal e a execução dos procedimentos odontológicos necessários pelo menos 3 semanas antes do início da terapia citotóxica para a mucosa, são capazes de reduzir a incidência e a duração da MO (ALTERIO et al, 2007).

A hipótese a ser testada neste trabalho é a de que o laser de baixa potência pode trazer efeitos benéficos para o tratamento da MO radioinduzida, associada ou não à QT, diminuindo a dor do paciente e viabilizando a continuidade do tratamento antineoplásico.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

O diagnóstico e tratamento dos diferentes tipos de câncer, em todas as idades, sofreram expressivos avanços nos últimos 20 anos. Modernos métodos de imagem, análises bioquímicas e métodos de biologia molecular têm permitido o diagnóstico apurado, acompanhamento adequado e avaliação do prognóstico dos pacientes. O diagnóstico precoce aliado aos métodos terapêuticos atuais (RXT, QT, cirurgia e transplante de medula óssea) têm permitido índices de sobrevida progressivamente maiores em casos considerados incuráveis até pouco tempo atrás. Ressalta-se também a importância do constante surgimento de medicamentos quimioterápicos mais eficazes e o emprego do esquema combinado de drogas (REHER et al, 2004).

O tratamento para neoplasias malignas pode causar complicações locais e sistêmicas, sendo a MO a complicação aguda mais comum na cavidade oral, e isso é particularmente difícil de tratar nos pacientes que já estão debilitados física e psicologicamente pela doença (SCARDINA et al, 2010).

### 2.1. MUCOSITE ORAL:

MO é definida como inflamação e ulceração da mucosa bucal com formação de pseudomembrana, representando uma potencial fonte de infecção, que pode levar o paciente à morte (SCARDINA et al, 2010). A MO não representa meramente uma injúria às células epiteliais diretamente, mas pode ser associada a uma ampla gama de reações locais do tecido incluindo danos por espécies reativas de oxigênio, citocinas inflamatórias, e prejuízos ao tecido conjuntivo subjacente e à vascularização (SONIS, 2004 – B). Se a dose total é administrada muito rapidamente, a capacidade de regeneração celular não é suficiente para compensar a perda celular causada pelo tratamento RXT e/ou QT, com uma subversão da camada epitelial e consequente perda da sua função protetora contra bactérias e enzimas (SCARDINA et al, 2010).

A MO ocorre em quase os todos pacientes submetidos

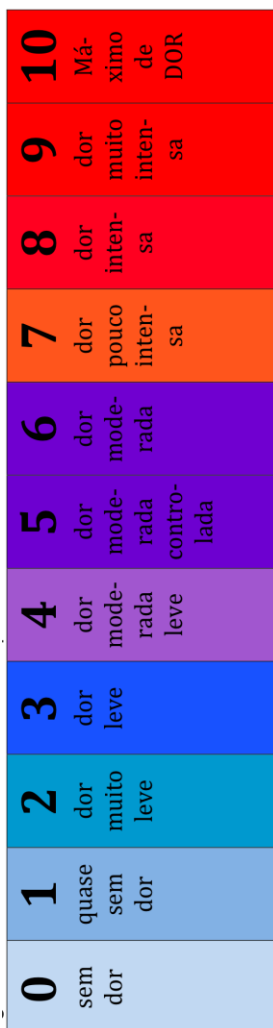
a RXT de cabeça e pescoço e na maioria dos pacientes que recebem transplante de medula óssea (SONIS, 2004 A; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006). Entre 20% a 60% dos pacientes em tratamento para outros tipos de cânceres apresentam algum grau de MO (SONIS, 2004 – B).

A dor é uma das maiores causas de incapacidade e sofrimento para pacientes com câncer, portanto, é imprescindível que os profissionais da saúde, atuando em equipes multidisciplinares, estejam preparados para o seu manejo e controle. Como a dor é subjetiva, é preciso obter o máximo de informações possíveis do paciente a respeito da mesma, tais como: quando iniciou, qual seu padrão e curso, intensidade, fatores que podem exacerbá-la ou minimizá-la. Estas características são combinadas com as informações obtidas pelo profissional avaliador, que são necessárias para as decisões de seu tratamento e controle, específicas para cada paciente (CARVALHO et al, 2009).

A avaliação da dor compreende a quantificação das suas características, é baseada nas expressões verbais e não verbais e nas atitudes de quem a está vivenciando. A intensidade da dor é avaliada com escalas analógicas visuais e numéricas (CHAPMAN et al, 1985). Os instrumentos unidimensionais avaliam a dor como um evento simples, único e que varia apenas em intensidade. (CARVALHO et al, 2009).

Dentre as escalas existentes, as escalas analógicas visuais (EAV) (Figura 1), as escalas numéricas e as escalas com descritores verbais são as utilizadas com mais frequência em hospitais, clínicas e ambulatórios. Têm a vantagem de fornecer informações rápidas, não agressivas e válidas sobre a dor e a analgesia, e a desvantagem de não levar em conta aspectos sensitivos e afetivos da experiência dolorosa. A experiência dolorosa é algo muito amplo, não se resumindo apenas à intensidade; lembrando que o paciente é autoridade sobre sua dor, visto o caráter individual e subjetivo da experiência dolorosa, que só pode ser descrita a partir do relato de quem a sente (CARVALHO et al, 2009).

**Figura 1:** Escala Analógica Visual (EAV).



\*adaptada de Huskisson, 1974.

A EAV é uma escala com âncoras verbais no início e no final da escala (“sem dor” = 0 e “com dor” = 10). O paciente é orientado a dar uma nota para o seu grau de dor, seguindo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) de classificação da intensidade da dor: 0- sem dor; 1 a 3- dor leve; 4 a 6- dor moderada; 7 a 9- dor intensa; e 10- máximo de dor (HUSKISSON, 1974).

As informações acerca da fisiopatologia da dor têm sido importantes para as decisões terapêuticas a serem tomadas. A dor do paciente com câncer pode ser devida ao tumor primário ou suas metástases, à terapia antineoplásica e aos métodos de investigação. A dor devido à terapia antineoplásica ocorre de acordo com o tratamento escolhido, efeitos colaterais e complicações. Apesar da gravidade do grau de MO ser variável, a associação com a dor e disfunção são bem documentadas (CARVALHO et al, 2009). A dor causada pela MO é um dos maiores problemas associados ao tratamento antineoplásico, é o resultado da lesão direta à molécula de DNA pela RXT ou pela QT, e indiretamente pelas espécies reativas de oxigênio liberadas e das citocinas pró-inflamatórias que reduzem a vascularização e a oxigenação da mucosa, fazendo com que ela se rompa, causando ulceração, edema e dor (SONIS, 2004 – B).

Clinicamente, a MO tem seu início como um eritema, seguido da descamação da mucosa, formação de erosão ou ulceração com deposição de fibrina na sua superfície (pseudomembrana), causando muita dor ao paciente (FALL-DICKSON et al, 2007). Estas áreas podem ser infectadas secundariamente e/ou apresentar sangramento espontâneo (SCHUBERT et al, 2007). O curso clínico da MO nos pacientes submetidos a terapias antineoplásicas é relativamente previsível. Embora os eventos celulares da MO comecem reconhecidamente com o início do tratamento da QT e RXT, as evidências clínicas geralmente aparecem após 1 semana da QT ou no período inicial do transplante de medula óssea ou podem se manifestar a partir de 2 semanas de RXT, quando atingem 30Gy. A severidade das evidências clínicas dos danos na mucosa são geralmente maiores e com picos entre os dias 6 a

12 após transplante de medula óssea com resolução das lesões de MO menos complicadas após 7-10 dias. As superfícies não queratinizadas da mucosa labial e jugal, ventre e laterais da língua e o soalho bucal são os mais comumente envolvidos (SCHUBERT et al, 2007; SCULLY et al, 2006).

Lionel et al (2006) relataram que a exposição do tecido conjuntivo subjacente ricamente inervado, resultante da perda de células epiteliais, é a forma encontrada mais grave de MO. A resposta a essa injúria compreende um infiltrado de células inflamatórias, exsudato intersticial, restos celulares e fibrina, que resulta numa pseudomembrana. Essa pseudomembrana aparece esbranquiçada ou opaca quando hidratada pela saliva. Pode, ainda, aparecer amarelada devido ao exsudato que recobre áreas infectadas sobre úlceras profundas. Traumas de média intensidade podem remover esta pseudomembrana, causando sangramento e aumento do tamanho da úlcera e resultando numa pseudomembrana adjacente mais abrangente que cobre as regiões vizinhas, geograficamente conectando as úlceras. A regeneração celular insuficiente leva a uma atrofia epitelial e adelgaçamento da mucosa.

Scardina et al (2010) afirmou que a fisiopatologia exata da MO ainda não foi totalmente entendida, mas sabe-se que existem dois mecanismos envolvidos: MO direta e MO indireta, causada por QT e/ou RXT. As células epiteliais da mucosa oral se renovam rapidamente, em geral a cada 7 a 14 dias, tornando-as suscetíveis aos efeitos citotóxicos terapêuticos de forma direta. Tanto a QT quanto a RXT podem induzir reações enzimáticas, levando a danos indiretos, interferindo na maturação e no crescimento celular epitelial, o que gera mudanças na renovação e morte celular. A MO também pode sofrer invasão de bactérias e fungos, ativando outras cadeias enzimáticas. Os pacientes têm um risco maior de infecção oral quando estão neutropênicos, o que ocorre principalmente quando o paciente recebe QT.

A MO era vista apenas como um evento mediado pelo epitélio, resultado da toxicidade não específica dos efeitos da RXT e QT, que levavam ao colapso das células epiteliais. Acreditava-se que os danos diretos da RXT e QT à camada



basal do epitélio resultavam em morte celular, atrofia e consequente ulceração. Estudos mostraram que o processo é mais complexo; achados sobre o papel de outras células, de mediadores químicos e da matriz extracelular na região submucosa, danos ao endotélio e na agregação plaquetária, tentam ajudar a explicar a complexa fisiopatologia da MO (SONIS et al, 2000; SONIS, 2004 – B; LOCKHART et al, 1981).

Um estudo mostrou aumento significativo de fator nuclear kappaB (NF-kB) nas células endoteliais da mucosa oral e da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) com a QT. Uma amostra de 20 pacientes foi biopsiada na mucosa da cavidade oral antes e após o tratamento com drogas quimioterápicas. O tecido removido da cavidade bucal foi examinado por imunohistoquímica. A expressão da COX-2 nessas células pode representar um dos primeiros sinais da cascata inflamatória que determina a produção de prostaglandinas e mais dano ao tecido. A COX-2 é aumentada a partir da NF-kB, tendo um papel importante no processo inflamatório. Assim, os achados daquele estudo piloto confirmaram a presença de NF-kB e COX-2 na mucosa oral após QT, sendo mais uma evidência do envolvimento dos mesmos na fisiopatologia da MO (LOGAN et al, 2007).

Sonis et al (2004 – C) propuseram que a fisiopatologia da MO estaria dividida em 5 fases: (1)iniciação, (2)suprarregulação e geração de sinais de mensageiros, (3)sinalização e amplificação, (4)ulceração com inflamação e (5)fase curativa. A seguir serão descritas características de cada fase:

**Fase 1- Iniciação:** a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) pela QT e RXT parece ser o primeiro evento que causa a MO. As moléculas ROS geradas levam a danos diretos nas células, tecidos e vasos sanguíneos. A ativação de ROS e sua habilidade de induzir uma série de fatores de transcrição caracterizam a resposta aguda do tecido ao estímulo estomatotóxico, e

parecem ser o marco que levam aos outros eventos biológicos que ocorrem na MO.

**Fase 2- Suprarregulação e Geração de Sinais de Mensageiros:** nesta fase múltiplos eventos ocorrem simultaneamente. ROS causam danos no DNA e subsequente morte das células da camada epitelial. É importante ressaltar que a morte direta das células da camada basal epitelial é insuficiente para causar a extensão da MO que se observa clinicamente. Com essa sequência de eventos celulares e tissulares, é necessário buscar o principal evento biológico que origina a MO. Dentre os fatores de transcrição que parecem ser significativos, fator nuclear- $\kappa$ B (*Nuclear factor- $\kappa$ B* – NF- $\kappa$ B) tem características que aparentam ser o elemento chave na gênese da MO: é ativado tanto pela rádio quanto pela QT, a proteassoma 26S (enzima que degrada proteína) é detectada em mucosa que sofreu estresse, e tem a capacidade de ativar a regulação ascendente de uma ampla gama de genes com potencial de excitar respostas dos tecidos, e pode responder de várias maneiras dependendo do estímulo. Uma vez ativado, o NF- $\kappa$ B leva à ativação de regulação de muitos genes, inclusive daqueles que resultam na produção de citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-6, lesionando o tecido e gerando apoptose. A ativação na regulação desses genes causa a expressão de moléculas de adesão, subsequente ativação de liberação de ciclooxigenase-2, e consequente angiogênese.

O NF- $\kappa$ B não é a única via que leva à apoptose tecidual induzida por QT e RXT. Por exemplo, ROS pode ativar esfingomielinase, QT pode ativar ceramida sintase diretamente, e a via da ceramida trabalha em paralelo ou sequencialmente à indução primária de apoptose. A

decomposição da fibronectina (glicoproteína da membrana celular) também ocorre na fase de ativação da regulação e geração de mensageiros da MO. Macrófagos são ativados em seguida, permitindo que a matriz de metalo-proteinases cause lesão direta ao tecido adjacente ou ainda levando à produção de mais TNF- $\alpha$ . O resultado final da fase de ativação da regulação e geração de mensageiros é a simultaneidade de todos os eventos descritos.

**Fase 3- Sinalização e amplificação:** somado ao prejuízo direto aos tecidos da mucosa, citocinas pró-inflamatórias também participam de um efeito indireto na injúria tecidual provocada pela RXT e QT. Por exemplo, TNF- $\alpha$  é capaz de ativar inúmeras reações que lesionam tecidos, incluindo as vias da ceramida (lipídeo envolvido na permeabilidade celular) e da caspase (enzima envolvida na apoptose) e na via de transcrição mediada pelo NF- $\kappa$ B. Esses sinais levam a mais produção de citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-6. Além da ativação das vias de ceramida pelo TNF- $\alpha$ , ocorrem efeitos secundários dos danos causados pelo TNF- $\alpha$ . A última consequência dessa fase é o tecido alterado biologicamente, mas ainda assim sem sinais clínicos aparentes.

**Fase 4- Ulceração:** MO, em especial a radioinduzida, é frequentemente denominada de um processo inflamatório; no entanto, essa definição pode deturpar o significado de inflamação na barreira mucosa. Um infiltrado inflamatório agudo não é identificado histologicamente nos primeiros estágios da MO radioinduzida. Além disso, a estomatotoxicidade ocorre durante períodos de mieloblastação máxima (forma severa de mielossupressão) em pacientes tratados com QT. Apesar da falta do infiltrado de neutrófilos abundante durante o

desenvolvimento da MO, um infiltrado muito celularizado, composto na maior parte por macrófagos positivos RM3/1 de reparação, tem sido observado na resposta aos aumentos da dose recebida de RXT. Esse infiltrado é mais provavelmente um efeito da sequência de eventos desencadeados pelo estresse oxidativo, mediado pela ativação de células T, e precedido pela produção de moléculas de adesão. Foi sugerido que a presença dessas células representa uma resposta anti-inflamatória intermediária. Sem surpresas, a fase ulcerativa da MO é caracterizada por um infiltrado inflamatório intenso que consiste em células polimorfonucleadas e inflamatórias.

Durante a fase ulcerativa da MO, ocorre colonização bacteriana gram-positiva, gram-negativa e micro-organismos anaeróbios. O papel desses fatores do meio bucal como as bactérias e seus produtos ainda não estão bem esclarecidos. Produtos da parede celular bacteriana podem ativar macrófagos dos tecidos, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-6. Dessa maneira, os produtos da parede celular bacteriana têm capacidade para amplificar e acelerar os danos locais aos tecidos de forma acentuada por meio do estímulo de uma variedade de vias. Nesse mesmo contexto, alterações na composição e na quantidade de saliva podem influenciar a suscetibilidade do tecido aos agentes citotóxicos e a habilidade local de cicatrização. Por fim, as consequências da ulceração favorecem a amplificação de citocinas, a inflamação e a dor, e o risco aumentado do paciente à bacteremia e sepse.

**Fase 5 – Fase curativa:** esta fase se inicia com formação de sinais da matriz extracelular, o que provoca a renovação da proliferação e diferenciação celular do

epitélio e o restabelecimento da flora microbiota local. Dependendo do contexto clínico, outras associações aos eventos clínicos voltam ao normal. Por exemplo, em transplante de células tronco hematopoiéticas, a fase curativa também é marcada pela recuperação leucocitária. Após a fase curativa, a mucosa oral tem aspecto de normalidade, no entanto apesar de aparentar normal, o meio da mucosa se alterou significativamente. Há angiogênese residual, e o paciente agora tem risco aumentado para novos episódios de MO em terapias antineoplásicas futuras (SONIS et al, 2004 – C, p.1997-2000).

Sonis et al (2004 – C) salientaram que, desde o atendimento clínico de rotina dos pacientes até os atendimentos clínicos para pesquisas clínicas sofisticadas, é importante descrever com precisão, classificar de forma objetiva, e medir com reprodutibilidade a gravidade dos danos na mucosa. Idealmente, a gradação da MO deve ser objetiva, validada, e reprodutível em todas as situações clínicas, e ser sensível o bastante para medir parâmetros da MO em diferentes modalidades do tratamento antineoplásico, incluindo QT, RXT e químio-radioterapia. Também precisa medir os elementos associados à MO de maneira consistente, com um treinamento mínimo para poder reproduzir sistematicamente, com resultados acurados intraexaminador e inter-examinadores. Porém nenhuma escala estabelecida é aceita universalmente, sendo que as mais usadas para MO são: 1- Organização Mundial da Saúde (OMS – *World Health Organization*, WHO), 2- Instituto Nacional do Câncer – Critérios Comuns de Toxicidade (*National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC), e 3- Grupo de Terapia Rádio-Oncológica (*Radiation Therapy Oncology Group* – RTOG), resumidas no quadro 1.

**Quadro 1:** Comparação das escalas da graduação da mucosite oral WHO, NCI e RTOG

ESCALAS	MO	GRAU 0 (Nenhum)	GRAU 1 (Médio)	GRAU 2 (Moderado)	GRAU 3 (Grave)	GRAU 4 (Risco de morte)	GRAU 5 (Morte)
WHO	QT RXT	Ne-nhum	Dor, eritema	Eritema, úlceras, alimentação sólida	Úlceras, alimentação líquida e pastosa	Alimentação oral impossível	-----
	QT	Ne-nhum	Úlceras sem dor, eritema ou dor moderada na ausência de lesão	Eritema, edema ou úlceras dolorosas, mas apto a comer e engolir	Eritema, edema ou úlceras dolorosas, necessita de hidratação intravenosa	Úlceração severa, ou necessitando de suporte nutricional enteral ou parenteral, ou intubação profilática	Morte relacionada à toxicidade
NCI-CTC	TMO	Ne-nhum	Úlceras sem dor, eritema ou dor moderada na ausência de lesão	Eritema, edema ou úlceras dolorosas, mas apto a engolir	Eritema, edema ou úlceras dolorosas, sem conseguir engolir, necessita de hidratação ou suporte nutricional parenteral ou enteral	Úlceração severa, ou necessitando de intubação profilática, ou apresentando pneumonia por aspiração	Morte relacionada à toxicidade
	RXT	Ne-nhum	Eritema da mucosa	Úlcera com pseudomembrana (< 1,5cm e não contíguas)	Úlcera com pseudomembrana (> 1,5cm e contíguas)	Úlcera com sangramento espontâneo	Morte relacionada à toxicidade
RTOG	RXT	Ne-nhum	Dor média, não necessita de analgésico	Úlcera, inflamação serossanguínea, dor moderada, necessita de analgésico	Mucosite fibrinosa, confluenta, dor intensa, necessitando de analgésico opioide	Úlceração, hemorragia, ou necrose leucidal	-----
MO: Mucosite Oral; WHO: World Health Organization; NCI-CTC: National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; QT: Quimioterapia; RXT: Radioterapia; TMO: Transplante de Medula Óssea							

\* traduzido de SONIS, 2004 C.

As escalas de MO foram elaboradas para definir de maneira global a estomatotoxicidade resultante dos diferentes tratamentos antineoplásicos. Essas ferramentas são compostas por 4 ou 5 gradações que classificam o estado geral da boca relacionado ao aspecto clínico da mucosa, intensidade da dor e capacidades funcionais do paciente (ex. tipo de alimentação). As 2 escalas mais relevantes para o manejo clínico do paciente parecem ser a da OMS e a do NCI-CTC, que por conseguirem abranger sinais, sintomas e distúrbios funcionais, já foram utilizadas em mais de 400 estudos baseados em evidência (SONIS et al, 2004 C).

O tratamento da MO é variável e voltado para a palição da dor, além de cuidados para evitar a desnutrição, desidratação e infecções. Para minimizar a gravidade das lesões, são recomendados enxaguantes bucais contendo anti-inflamatórios, anti-histamínicos, corticosteroides, antifúngicos, vitamina E e anestésicos tópicos (*CONSENSUS CONFERENCE*, 1990). Neste contexto, o laser de baixa intensidade age como uma forma não farmacológica de tratamento para estimular as células da mucosa e, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antiálgicas e cicatrizantes, é usado como um recurso efetivo no tratamento da MO. Estudos corroboram a eficácia do laser de baixa potência para prevenir e tratar MO rádio/quimioinduzida, o qual aparenta ser seguro e bem tolerado pelo paciente. Porém, ainda são necessários mais estudos quanto ao comprimento de onda ideal, fluência e intensidade do laser, bem como o tempo certo de começar e terminar o tratamento com a LT (SCHUBERT et al, 2007; CARVALHO et al, 2011).

## 2.2. TRATAMENTO COM LASERTERAPIA:

A palavra LASER é o acrônimo de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, traduzida por Amplificação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação. A luz laser tem particularidades como: **(I) Monocromaticidade:** tem somente um comprimento de onda, representado pela letra lambda ( $\lambda$ ); e somente uma cor; **(II) Coerência:** todas as ondas têm um alto grau de coerência entre as cristas e vales; **(III) Paralelismo:** o que caracteriza a mesma direcionalidade, propaga-se em uma mesma direção (SIMUNOVIC, 2000).

Os lasers são divididos em duas classes, de acordo com o efeito proporcionado nos tecidos biológicos, lasers de alta potência e de baixa potência (SIMÕES, 2008). Os lasers de alta potência trabalham com o efeito térmico no tecido que absorve a luz, sendo usados para incisionar, vaporizar, ablacionar e coagular. Já os lasers de baixa potência estão relacionados aos efeitos da conversão de energia absorvida pelos fotorreceptores celulares (KARU, 1999).

A LT de baixa potência (*Low-Level Laser Therapy* – LT) tem expressado um grande número de efeitos biologicamente benéficos desde seu desenvolvimento há mais de 50 anos, sendo seus efeitos terapêuticos com diferentes comprimentos de onda no espectro do vermelho ao infravermelho e doses amplamente estudados. No entanto, o mecanismo exato de biomodulação e bioestimulação nas células ainda não foi totalmente entendido (KUJAWA et al, 2004).

Quando a luz laser de baixa intensidade incide sobre um tecido biológico, há interações primárias entre a luz e o tecido. São chamadas de reações não térmicas (SIMUNOVIC, 2000): **(I) Reflexão:** parte da luz é refletida; **(II) Transmissão:** parte é transmitida ao tecido; **(III) Espalhamento ou difusão:** parte da luz é espalhada ou difundida dentro do tecido; **(IV) Absorção:** uma quantidade de luz é absorvida e convertida em diferentes formas de energia.

Acredita-se que a irradiação de células com certos



comprimentos de onda pode ativar reações bioquímicas específicas, assim como alterar todo o metabolismo celular. A transdução dos sinais primários a luz laser e sua amplificação na célula levam ao macroefeito fotobiológico, como o aumento na síntese de DNA. As reações secundárias ocorrem sem a presença de luz, podendo ser horas ou até dias após a irradiação da luz laser (KARU, 1999).

Essa interação laser/tecido produz efeitos terapêuticos, que no caso do laser de baixa intensidade são: **(I) Efeito Bioquímico:** controla a produção de citocinas, nos fenômenos de dor e inflamação. Modifica as reações enzimáticas, tanto no sentido de excitação, como de inibição (GENOVESE, 2000). De acordo com Simunovic (2000), efeitos bioquímicos do laser de baixa intensidade, em cicatrização de feridas pós-cirúrgicas, têm sido vistos e amplamente estudados. Estimulação da atividade mitocondrial aumenta a produção de ATP, estimula a síntese de DNA e RNA, eleva a produção de proteínas, modula a atividade enzimática, regula a variação do pH intra e extracelular e acelera o metabolismo celular. **(II) Efeito Bioelétrico:** melhora o funcionamento da bomba de sódio da membrana celular, através da energia extraída da hidrólise da ATP (SIMUNOVIC, 2000). **(III) Efeito Bioenergético:** irradiação com laser de baixa intensidade estimula o trofismo celular (trocas metabólicas da célula), normalizando as deficiências e equilibrando as desigualdades (GENOVESE, 2000).

O efeito da biomodulação da irradiação pelo laser é dependente dos aceptores iniciais da luz laser:  $\text{Cu}^{2+}$  (íon cobre) - contido em enzimas (citocromo c oxidase, que faz parte da fase final da cadeia respiratória da mitocôndria), flavoproteínas ou hemoproteínas. A cascata de reações induzida pela absorção da luz laser é conectada com alterações na homeostase (mudanças no pH intracelular,  $[\text{Ca}^{2+}]$ , ou níveis cAMP) é considerada a cadeia de transdução do foto-sinal na célula, e causa reações químicas no tecido ao seu redor (KARU, 1999; KUJAWA et al, 2004).

Kujawa et al (2004) usando laser infravermelho ( $\lambda 810\text{nm}$ ,  $200\text{mW}$ ,  $3.75$  a  $11.25 \text{ J/cm}^2$ ) em células B14 demonstraram uma diminuição dos danos de proteínas

oxidativas causadas por HOCl (ácido hipocloroso). Fato que pode explicar os efeitos anti-inflamatórios do laser. Os mesmos autores relataram ainda que não houve citotoxicidade considerável no protocolo utilizado, não evidenciando efeitos na viabilidade celular, nem danos no DNA e em proteínas das células.

França et al (2009) obtiveram resultados positivos com a LT na prevenção e tratamento da MO, reduzindo a gravidade da doença. Ensaios clínicos demonstraram a redução significativa da dor dos pacientes com MO submetidos a LT (WONG, 2002; COWEN et al, 1997; ANTUNES et al, 2007).

Bensadoun et al (1999) conduziram um estudo multicêntrico, randomizado, para investigar a efetividade do laser de baixa potência (hélio-neon), na prevenção da MO induzida por RXT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Trinta pacientes foram divididos em dois grupos: **Grupo 1**- laser extraoral na pele e intraoral ( $\lambda 632,8\text{nm}$ ,  $60\text{mW}$ ,  $2\text{J}/\text{cm}^2$ ) e **Grupo 2**- controle com aplicação de laser somente extraoral; iniciando a LT no primeiro dia de RXT nos 2 grupos. A dose de RXT era  $65\text{Gy}$ , fracionada em  $2\text{Gy}$  por sessão, sendo 5 sessões por semana. O registro do grau de MO foi feito semanalmente por um profissional que desconhecia o tipo de tratamento (laser ou controle). Para avaliar o grau de MO foi utilizada a escala da OMS, e para a dor foi utilizada a escala analógica visual (EAV). MO grau III ocorreu em 35% dos pacientes no grupo controle e somente 8% dos que receberam LT intraoral. Dor intensa foi relatada por 20% dos pacientes do grupo controle e somente em 2% dos pacientes tratados com LT intraoral.

Ainda em relação à MO causada pela RXT, em 2008, Arora et al publicaram um estudo prospectivo randomizado para investigar a efetividade do laser de baixa potência (hélio-neon) na prevenção e tratamento da MO induzida por RXT em pacientes com câncer de boca. Um total de vinte e quatro pacientes foi dividido em dois grupos, **Grupo I** (ou Grupo Laser) e **Grupo II** (ou Grupo Controle, sem uso de laser). Os pacientes do grupo I foram tratados com laser de hélio-neon (*Eletro Care Laser* 2001,  $10\text{hz}$  por 5 minutos) comprimento de onda  $632,8\text{nm}$  e potência de  $10\text{mW}$ . O tratamento iniciou um dia antes da RXT

e seguiu até o oitavo dia com um laser scanner; nos 25 dias seguintes, foi utilizada uma caneta “probo” irradiando seis áreas anatômicas em cavidade oral (palato, soalho de boca, lábios, ventre-dorso de língua e mucosa jugal), excluindo área tumoral, antes de cada sessão de RXT. A dose de RXT foi de 66 Gy fracionada em 2 Gy por sessão, sendo 10 Gy por semana, totalizando 6,5 semanas de tratamento. O registro do grau de MO foi feito semanalmente, por um único profissional. Foi utilizada a escala da RTOG/EORTC (Grupo de Terapia Rádio-Oncológica/Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer) e para avaliar a dor foi utilizada a escala analógica visual (EAV). Durante a primeira semana de RXT nenhum dos dois grupos desenvolveu mucosite. Na segunda semana, os pacientes do grupo laser apresentaram MO graus 0 (45,5%) e I (54,5%), enquanto os pacientes do grupo controle apresentaram graus I (53,8%) e II (46,2%). Na terceira semana, o grupo laser desenvolveu graus I (81,8%) e II (18,2%) e o grupo controle graus II (46,2%) e III (38,5%). Na análise estatística, houve diferença significativa entre os dois grupos, tanto para o grau de MO como na avaliação da dor, comprovando que a LT aplicada de forma profilática durante a RXT pode reduzir a gravidade da MO e que o alívio da dor pelo tratamento com laser infravermelho pode evitar a interrupção do tratamento antineoplásico, mantendo as funções orais básicas, como comer, beber, engolir e falar. Nesse estudo, os autores relataram que os pacientes reportaram ausência completa de dor imediatamente após a aplicação do laser, o que pode ser explicado pela interação da luz e do sistema nervoso periférico, através de despolarização da membrana celular, bloqueando o impulso nervoso. Chow et al (2007) demonstraram que o laser infravermelho é capaz de bloquear o fluxo axonal rápido, fornecendo um mecanismo de base neural para o alívio da dor através do laser.

Diversos estudos demonstraram benefícios quanto ao uso da LT para abordagem da MO. Aplicações de laser são associadas ao retardo do aparecimento, atenuação da gravidade e menor tempo de duração das lesões, além da grande vantagem por ser um procedimento não invasivo. Estudos prévios atribuíram à LT a cicatrização das feridas e potencial para reduzir a dor. São achados microscópicos e moleculares, como aumento da divisão celular e bloqueio do impulso nervoso

dos neurônios que justificam o uso promissor da LT em MO (BENSADOUN et al, 1999; COWEN et al, 1997; CHOW et al, 2007; POURREAU-SCHNEIDER et al, 1992).

A importância da não interrupção dos tratamentos RXT e QT devido à MO, bem como o controle da dor do paciente justificam estudos da ação da LT no tratamento na MO.

A Associação Multinacional de Apoio e Assistência em Câncer (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC*) recomendou o uso da LT para MO (ROSENTHAL; TROTTI, 2009; LALLA et al, 2014).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. GERAL:**

Avaliar o uso da LT de baixa potência como estratégia de abordagem de tratamento de mucosite oral de pacientes submetidos a RXT de cabeça e pescoço, associada ou não à QT.

#### **3.2. ESPECÍFICOS:**

**3.2.1-** Estimar a dor dos pacientes com MO radioinduzida, associada ou não à QT, antes e depois das aplicações de LT;

**3.2.2-** Comparar os efeitos analgésicos da LT com 2 protocolos diferentes;

**3.2.3-** Avaliar clinicamente a ação da LT sobre o reparo da mucosa oral afetada em pacientes com MO radioinduzida, associada ou não à QT;

**3.2.4-** Comparar os efeitos da LT em MO radioinduzida, associada ou não à QT, com 2 protocolos diferentes.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

Este estudo foi realizado com pacientes diagnosticados com câncer na região de cabeça e pescoço, submetidos a RXT associada ou não a tratamento cirúrgico e/ou QT.

De acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde, este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina (ANEXO A), e aprovado, através dos protocolos elaborados pela CONEP.

### 4.2. DELINEAMENTO

Este estudo é do tipo analítico experimental.

### 4.3. AMOSTRA

Foram examinados e tratados os pacientes submetidos a RXT de cabeça e pescoço em decorrência de câncer, sendo tumor primário ou metástase na região (cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, esôfago, tireoide e mieloproliferativas) associada ou não a tratamento cirúrgico e/ou QT, no período de julho/2014 a janeiro/2015. A amostra foi dividida em 2 grupos:

**Grupo 1:** Pacientes com MO radioinduzida, associada ou não à QT, tratados com laser vermelho, com potência de 40mW

Pacientes submetidos a RXT de cabeça e pescoço, que apresentaram MO radioinduzida associada ou não a tratamento cirúrgico e/ou QT encaminhados para o Serviço de Odontologia do CEPON, onde foi usado o protocolo com laser vermelho, com potência de 40mW (ver item 4.8.1);

**Grupo 2:** Pacientes com MO radioinduzida, associada ou não à QT, tratados com laser vermelho e infravermelho, com potência de 100mW

Pacientes submetidos a RXT de cabeça e pescoço, que apresentaram MO radioinduzida associada ou não a tratamento

cirúrgico e/ou QT encaminhados para o Ambulatório de Estomatologia/HU e Serviço de Odontologia do CEPON, onde foi usado o protocolo com associação dos lasers vermelho e infravermelho com 100mW (ver item 4.8.2).

#### **4.3.1. Critérios de inclusão:**

Foram incluídos na amostra pacientes de ambos os sexos e maiores de idade, capazes, que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido (APÊNDICE A) e menores de idade com o termo de consentimento livre esclarecido assinado pelo responsável legal (APÊNDICE B). E que foram submetidos a RXT de cabeça e pescoço convencional ou IMRT com doses iguais ou superiores a 5000cGy, em caráter exclusivo ou associado à QT e/ou cirurgia.

#### **4.3.2. Critérios de exclusão:**

Foram excluídos da amostra da pesquisa os pacientes que não puderam comparecer às consultas agendadas, ou cujos dados relatados eram insuficientes para análise.

### **4.4. RISCOS E BENEFÍCIOS**

#### **4.4.1. Riscos:**

O laser de baixa potência pode trazer consequências previsíveis para a visão do paciente, do profissional ou dos acompanhantes presentes, mas é facilmente evitado quando respeitado o uso dos óculos de proteção indicados pelo fabricante do equipamento. Se o número de pessoas presentes no ambiente fosse maior do que a quantidade de óculos de proteção disponíveis, era solicitado que as pessoas adicionais se retirassem durante a aplicação do laser. Outro risco é o da contaminação cruzada entre pacientes; para tanto, houve um rígido controle de biossegurança, com desinfecção do aparelho

de laser com álcool 70° e troca do filme de PVC que protege o aparelho a cada paciente, além do uso de luvas descartáveis, gorro, máscara e jaleco pela pesquisadora e auxiliares.

Mais um risco ponderado na pesquisa foi quanto ao incômodo sentido pelo paciente durante a manipulação do paciente no momento de aplicação do laser, principalmente sobre as úlceras. A fim de minimizar o referido incômodo, os pacientes sempre eram manipulados da forma mais delicada possível.

Outro risco a ser considerado na pesquisa foi quanto à divulgação da identidade dos pacientes da amostra. Para que isso não ocorresse, foi preservado o anonimato dos participantes da pesquisa através da substituição dos nomes por índices numéricos para a identificação dos mesmos.

#### **4.4.2. Benefícios:**

Os pacientes foram beneficiados com o tratamento da MO com conseqüente redução da dor na cavidade oral, viabilizando que o paciente se alimentasse por via oral, reduzindo a necessidade de alimentação por via parenteral e enteral, e diminuindo a chance de que ele ficasse muito debilitado e/ou que parasse com o tratamento antineoplásico devido à MO. Quando as funções orais do paciente não são prejudicadas pelo tratamento antineoplásico, ele também preserva a fala, o que o permite manter relações sociais, ajudando-o assim a se reestruturar psicologicamente. Além disso, os pacientes avaliados foram encaminhados para tratamento odontológico convencional ao Centro de Especialidades Odontológicas – CEO/UFSC e equipe do Serviço de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC após a RXT quando necessário.

#### **4.5. METODOLOGIA DO EXAME**

Os pacientes foram atendidos no Ambulatório de



Estomatologia do HU/UFSC (G2), que faz parte do Serviço de Odontologia Hospitalar do HU e no consultório do Serviço de Odontologia do CEPON (G1 e G2). O exame clínico bucal foi realizado em cadeira odontológica, com o auxílio de espelho clínico, gaze e espátula de madeira. A mestrandia utilizou todos os dispositivos de biossegurança necessários para o procedimento proposto (jaleco de mangas longas, luvas de procedimento, máscara, touca, óculos de proteção transparentes, óculos de proteção para o laser de baixa potência).

Os dados de cada paciente foram registrados na ficha clínica adaptada para esta pesquisa, que tomou como referência a ficha do Laboratório Especial de Laser em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – LELO - FOU SP (APÊNDICE C).

#### 4.6. ANÁLISE DE PRONTUÁRIOS

Os prontuários clínicos dos pacientes foram analisados para verificação de informações relevantes (doenças, medicamentos e doses de radiação) quanto ao tratamento da MO e transcritos em uma ficha própria (APÊNDICE C).

#### 4.7. EQUIPAMENTO

Foram utilizados 2 aparelhos de laser de baixa potência, de acordo com o disponibilizado pelo Serviço onde os pacientes foram atendidos:

1. No Serviço de Odontologia Hospitalar do HU, foi utilizado o THERAPY XT (Figura 2) (DMC, São Carlos, SP, Brasil) com comprimento de onda de  $\lambda$ 660nm (laser Vermelho) e 808nm (laser Infravermelho), com potência constante de 100mW (G2).
2. No Serviço de Odontologia do CEPON, FOTON LASE III (Figura 3) (DMC, São Carlos, SP, Brasil) com comprimento de onda de  $\lambda$ 660nm (laser Vermelho) e  $\lambda$ 808nm (laser Infravermelho), com potência variável entre 30 a 100mW (G1 e G2).

**Figura 2:** Aparelho de Laser de baixa potência THERAPY XT utilizado na pesquisa, equipamento disponível no Hospital Universitário.



**Figura 3:** Aparelho de Laser de baixa potência FOTON LASE III utilizado na pesquisa, equipamento disponível no CEPON.



## 4.8. PROTOCOLOS DE UTILIZAÇÃO

### 4.8.1. Grupo 1:

Os pacientes oncológicos encaminhados para o Serviço de Odontologia do CEPON foram avaliados 1 a 2 vezes por semana quanto ao grau de MO apresentado, sessões de RXT já efetuadas, drogas de QT recebidas e, concomitantemente, receberam aplicação de LT.

A aplicação do laser de baixa potência com luz vermelha (Figura 4) (comprimento de onda de  $\lambda 660\text{nm}$ ) foi pontual e em contato, perpendicular à mucosa oral, 1 a 2 vezes por semana. A potência utilizada foi de 40mW, energia de 0,4J, 10 segundos por ponto, densidade de energia  $14,28\text{J}/\text{cm}^2$ , calculados para o aparelho usado com tamanho de spot de  $0,028\text{cm}^2$ . A irradiação do laser foi intraoral, evitando áreas do tumor quando ainda presente, com margem de 1cm do limite tumoral, da mesma forma em todos os graus de MO (0-5) com 54 pontos dispostos no quadro 2.

**Figura 4:** Demonstração da aplicação do laser de baixa potência, luz vermelha, para mucosite oral realizada em um dos pacientes da amostra.



**Quadro 2:** Locais de aplicação do laser nos pacientes com mucosite oral radioinduzida em G1.

Local de aplicação	Quantidade de pontos laser vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ), 40mW, 0,4J, 10 segundos, $14,28\text{J}/\text{cm}^2$
Comissura labial esquerda	1
Comissura labial direita	1
Mucosa labial inferior	4
Mucosa labial superior	4
Mucosa jugal esquerda	6
Mucosa jugal direita	6
Palato mole	4
Palato duro	4
Ventre da língua	6
Dorso da língua	8
Lateral da língua esquerda	3
Lateral da língua direita	3
Soalho bucal	4
Total de pontos	54

\*adaptado de Simões et al (2009)

#### 4.8.2. Grupo 2:

Os pacientes oncológicos encaminhados para o Ambulatório de Estomatologia/HU e Serviço de Odontologia do CEPON foram avaliados 1 a 2 vezes por semana quanto ao grau de MO apresentado, sessões de RXT já efetuadas, drogas de QT recebidas e, concomitantemente, receberam aplicação de LT.

A aplicação do laser de baixa potência com luz vermelha (Figura 4) (comprimento de onda de  $\lambda 660\text{nm}$ ) foi pontual e em contato, perpendicular à mucosa oral, 1 a 2 vezes por semana. A potência utilizada foi de 100mW, energia de 0,5J, 5 segundos por ponto, densidade de energia  $17,85\text{J}/\text{cm}^2$ , calculados para o aparelho usado com tamanho de spot de  $0,028\text{cm}^2$ . A irradiação do laser foi intraoral, evitando áreas do tumor

quando ainda presente, com margem de 1cm do limite tumoral, da mesma forma em todos os graus de MO (0-5) com 54 pontos dispostos no Quadro 3. Além disso, se diagnosticada a presença de úlcera (MO grau 2 ou acima disso na escala do Instituto Nacional de Câncer – Critérios Comuns de Toxicidade, NCI-CTC: *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*; e da Organização Mundial da Saúde, OMS), foi aplicada também o laser infravermelho (comprimento de onda de  $\lambda 808\text{nm}$ ), na mesma potência (100mW), 2J, 20 segundos por ponto, densidade de energia de  $71,42 \text{ J/cm}^2$ , calculados para o aparelho a ser usado com tamanho de spot de  $0,028 \text{ cm}^2$ , no local das úlceras, sendo um ponto a cada  $0,25\text{cm}^2$  de área ( $0,5\text{cm} \times 0,5\text{cm}$ ) da úlcera (Quadro 3).

**Quadro 3:** Locais de aplicação do laser nos pacientes com mucosite oral radioinduzida em G2.

<b>Local de aplicação</b>	<b>Quantidade de pontos laser vermelho (<math>\lambda 660\text{nm}</math>), 100mW, 0,5J, 5 segundos, 17,85J/cm<sup>2</sup></b>	<b>Pontos laser infravermelho (<math>\lambda 808\text{nm}</math>), 100mW, 2J, 20 segundos, 71,42J/cm<sup>2</sup></b>
Comissura labial esquerda	1	--
Comissura labial direita	1	--
Mucosa labial inferior	4	--
Mucosa labial superior	4	--
Mucosa jugal esquerda	6	--
Mucosa jugal direita	6	--
Palato mole	4	--
Palato duro	4	--
Ventre da língua	6	--
Dorso da língua	8	--
Lateral da língua esquerda	3	--
Lateral da língua direita	3	--
Soalho bucal	4	--
Úlceras	--	1 ponto a cada 0,25 cm <sup>2</sup> de área (0,5cm X 0,5cm)
Total de pontos	54	Conforme necessidade de cada paciente

\*adaptado de Simões et al (2009)



## 4.9. AVALIAÇÃO E GRADAÇÃO

### 4.9.1. Avaliação da dor

Sempre antes e depois da aplicação do laser, foi pedido para o paciente relatar a sua dor na escala VAS (*Visual Analog Scale*) ou, em português, EAV (escala analógica visual) que varia de 0 (sem dor) a 10 (máximo de dor).

A EAV é uma escala com âncoras verbais no início e no final da escala (“sem dor” = 0 e “máximo de dor” = 10) (Huskisson, 1974). O paciente é orientado a dar uma nota para o seu grau de dor, seguindo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) de classificação da intensidade da dor: 0 – sem dor; 1 a 3 – dor leve; 4 a 6 – dor moderada; 7 a 9 – dor intensa; 10 – máximo de dor (Figura 1).

#### **4.9.2. Gradação da Mucosite Oral**

A gradação clínica da MO teve como base as escalas do Instituto Nacional de Câncer – Critérios Comuns de Toxicidade (NCI-CTC: *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*) e da Organização Mundial da Saúde (OMS) (SONIS et al, 2004 – C), que serão apresentadas a seguir:

##### **1) Escala NCI-CTC de Avaliação da MO:**

- Grau 0 – nenhum
- Grau 1 – eritema da mucosa
- Grau 2 – ulceração superficial ou pseudomembranas (áreas < 1,5 cm de diâmetro e não contíguas)
- Grau 3 – ulcerações coalescentes (áreas contíguas > 1,5 cm de diâmetro) ou pseudomembranas; sangramento com traumas menores.
- Grau 4 – necrose ou ulceração profunda pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão.

##### **2) Escala OMS para avaliação da MO**

- Grau 0 – nenhum.
- Grau 1 – eritema, sensibilidade da mucosa oral, dor.
- Grau 2 – eritema, lesão ulcerada, pode deglutir alimentos sólidos.
- Grau 3 – lesões ulceradas requer somente dieta líquida.
- Grau 4 – impossível a alimentação via oral, sólida ou líquida.

Foram utilizadas as duas escalas e estabelecido como critério o pior grau de classificação dentre as 2 escalas possíveis conforme os sinais e sintomas (escala OMS e NCI-CTC clínico) apresentados no dia do exame clínico, para que fosse considerado os diferentes aspectos clínicos objetivos e subjetivos da MO (Quadro 4).

**Quadro 4:** Escala de gradação da mucosite oral OMS e NCI utilizados na pesquisa.

	<b>Escala OMS</b>	<b>NCI- CTC clínico</b>
Grau 0	Nenhuma alteração visível	Nenhuma alteração visível
Grau 1	Eritema	Eritema
Grau 2	Úlceras, mas apto a ingerir sólidos	Ulceração superficial ou pseudomembranas (menores que 1,5 cm)
Grau 3	Úlceras e apto a ingerir somente líquidos	Ulcerações coalescentes (maiores que 1,5 cm) ou pseudomembranas; sangramento com traumas menores
Grau 4	Alimentação oral impossível	Necrose tecidual; sangramento espontâneo significativo; consequências com risco de morte
Grau 5	- -	Morte

\*adaptada de SONIS et al, 2004 - C, utilizando critérios de: OMS (Organização Mundial da Saúde), 1979 e do NCI-CTC (National Cancer Institute – Common Toxicity criteria), 2000.

## 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória de dados através de frequências, porcentagens, média, desvio padrão e construção de gráficos.

O teste T de *Student* foi utilizado para verificar o efeito analgésico dos tratamentos propostos e na comparação entre os 2 grupos. O teste Exato de Fisher foi utilizado para verificar a associação entre as variáveis tabagismo, tabagismo com etilismo e classificação do tumor; grau máximo de MO apresentado e terapia antineoplásica (RXT exclusiva ou RXT associada à QT); grau máximo de MO e local de atendimento (HU ou CEPON); grau de MO e porcentagem de diminuição da dor relatada. O teste do Qui-quadrado foi utilizado para analisar o reparo da mucosa oral afetada com MO e verificar a associação entre o grau máximo de MO apresentado e dose total de RXT recebida pelo paciente.

O software estatístico usado foi SPSS *Statistics Version* 22.0.

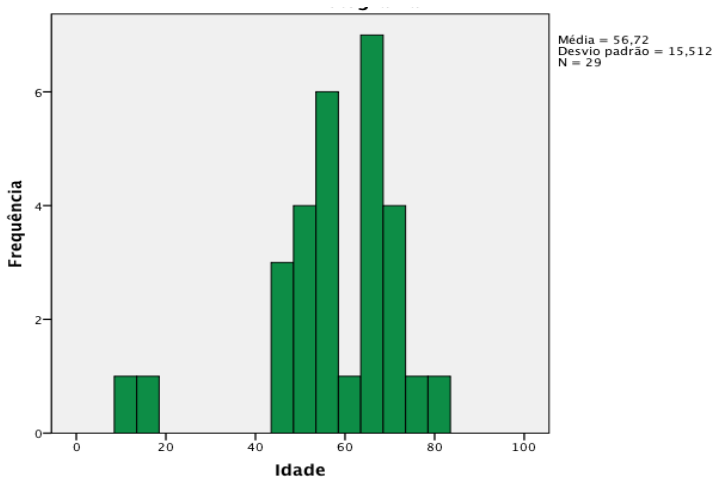
## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. PERFIL DOS PACIENTES

Na presente pesquisa, 33 pacientes satisfizeram os critérios de inclusão no estudo, porém 1 paciente não compareceu às consultas agendadas, e 3 não apresentavam dados suficientes para análise, totalizando 29 pacientes ao final (G1: n=13; G2: n=16). Desses 29 pacientes, foram realizadas 176 sessões de LT, e em 139 dessas sessões houve o relato da dor antes e depois da aplicação do laser. A média de sessões de LT foi de 6,06 por paciente, sendo a média no G1=5,69 sessões de LT por paciente, e a média no G2=6,37 sessões de LT por paciente.

Esse total de 29 pacientes apresentou idade variando de 11 a 80 anos, sendo a média de idade de 56,72 anos (Gráfico 1). Setenta por cento da amostra tinha entre 50 e 75 anos. Quanto ao sexo, 82,8% eram do sexo masculino, e 17,2% do sexo feminino. Quanto aos hábitos deletérios, 65,5% eram tabagistas, e 55,2% eram tabagistas e etilistas; não houve nessa amostra paciente etilista que não fosse também tabagista (Tabela 1).

**Gráfico 1:** Frequência de distribuição da idade dos pacientes do estudo (n=29). Florianópolis, SC, 2015.



**Tabela 1:** Distribuição dos pacientes segundo idade, sexo e hábitos deletérios de tabagismo e etilismo (n=29). Florianópolis, SC, 2015.

<b>CRITÉRIO ANALISADO</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>IDADE</b>		
Até 25 anos	2	6,9
25 —  50 anos	6	20,7
50 —  75 anos	20	69,0
Mais de 75 anos	1	3,4
<b>SEXO</b>		
Masculino	24	82,8
Feminino	5	17,2
<b>TABAGISMO</b>		
Tabagista ou Ex-tabagista	19	65,5
Não	10	34,5
<b>TABAGISMO e ETILISMO</b>		
Sim	16	55,2
Não	13	44,8

Dentre os 29 pacientes, 19 apresentaram Carcinoma Epidermoide ou Carcinoma Espinocelular (CEC) em cavidade oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe ou laringe, sendo este o tipo de câncer de boca mais comum, apresentando forte associação com tabagismo e tabagismo e etilismo (COELHO, 2012). Os outros 10 pacientes apresentaram lesões do tipo NÃO CEC, entre elas, carcinoma de glândula salivar, linfoma, metástase de melanoma em parótida, carcinoma linfoepitelial de nasofaringe ou carcinoma medular tireoide (Tabela 2).

No estudo de coorte de Doll e Hill (1954) com mais de 40.000 questionários respondidos por médicos, já se relacionava principalmente o tabaco ao câncer de pulmão, e indicava relação do tabaco com câncer de cavidade oral e faringe. Parkin et al (1984) alertaram que o controle do uso do tabaco poderia evitar mais de um milhão de cânceres por ano e enfatizaram que o

tabaco é a principal causa dos cânceres de pulmão, orofaringe e esôfago.

Coelho (2012) colocou que o câncer de boca é um grupo heterogêneo de cânceres originários de várias partes da cavidade oral, com diferentes fatores predisponentes, prevalência e prognósticos. Porém a maior parte desses cânceres tem como fator de risco o tabaco e o álcool, e que poderiam ser evitados com a mudança de hábitos.

Desta maneira, a amostra estudada apresentou associação estatisticamente significativa entre a presença de lesões do tipo CEC com o tabagismo ( $p=0,006$ ), sendo que essa associação foi maior ainda quando o etilismo estava associado ao tabagismo ( $p=0,001$ ) (Tabela 3). Tais resultados reforçam a necessidade de políticas sociais mais abrangentes na população, enfocando que a mudança de hábitos deletérios da população é primordial para prevenção do CEC de cavidade oral, faringe e laringe.

**Tabela 2:** Distribuição da prevalência dos tumores segundo o diagnóstico (n=29). Florianópolis, SC, 2015.

TIPO DE CÂNCER	n	%
<b>CEC</b>		
CEC cavidade oral e orofaringe	15	51,7
CEC nasofaringe	2	6,9
CEC hipofaringe	1	3,4
CEC laringe	1	3,4
<b>Não CEC</b>		
Carcinoma de glândula salivar	5	17,2
Linfoma	1	3,4
Metástase de melanoma em parótida	1	3,4
Carcinoma linfoepitelial de nasofaringe	2	6,9
Carcinoma medular de tireoide	1	3,4



**Tabela 3:** Associação entre o diagnóstico de CEC ou não CEC com hábitos deletérios de tabagismo e etilismo (n=29). Florianópolis, SC, 2015.

HÁBITOS DELETÉRIOS	CEC		Não CEC		p
	n	%	n	%	
<b>TABAGISMO</b>					0,006*
Sim	16	84,2	3	15,8	
Não	3	30,0	7	70,0	
<b>TABAGISMO e ETILISMO</b>					0,001*
Sim	15	93,8	1	6,2	
Não	4	30,8	9	69,2	

\* Teste Exato de Fisher. Nível de significância  $\alpha < 0,05$ .

Com relação à MO, é consenso na literatura mundial (*CONSENSUS CONFERENCE*, 1990; KEEFE et al, 2007; PATNI et al, 2005; NAIDU et al, 2004; DUARTE et al, 2011) que o monitoramento do paciente quanto à higiene oral é crucial para o controle da mesma, bem como o papel das infecções secundárias na cavidade oral. Nesse sentido, antevendo que os pacientes em tratamento oncológico poderiam colocar em segundo plano a higiene bucal devido a fatores locais (dor e gravidade da MO) e fatores sistêmicos (alteração da dieta, estado psicoemocional alterado e prostração/morbidade devido aos tratamentos antineoplásicos e ao próprio câncer), os pacientes foram muito bem orientados quanto à necessidade de adaptações nas técnicas de escovação e uso de fio dental; realização de bochechos com solução de gluconato de clorexidine 0,12% sem álcool 2 vezes ao dia; bochechos com antifúngico (NC: Nistatina 100.000 UI) solução aquosa 4 vezes ao dia e bochechos com chá de camomila 4 vezes ao dia, realizados a partir do acompanhamento odontológico.

## 6.2. MUCOSITE ORAL

Os pacientes iniciaram a LT em diferentes momentos do tratamento antineoplásico, variando da primeira até a sétima (última) semana de RXT (mediana = terceira semana de RXT), o que levou a apresentarem diferentes graus de MO ao início da LT. O grau de MO inicial apresentado pelos pacientes no início da LT variou de 0 a 4, sendo que 7 pacientes apresentavam MO em grau 0 (G1=3 e G2=4), 8 pacientes em grau 1 (G1=3 e G2=5), 8 pacientes em grau 2 (G1=5 e G2=3), 5 pacientes em grau 3 (G1=2 e G2=3), e 1 paciente grau 4 (G1=0 e G2=1) (Tabela 4).

**Tabela 4:** Frequência dos graus de mucosite oral inicial apresentados nos grupos no início da LT (n=29). Florianópolis, SC, 2015

GRAU DE MO INICIAL	G1 (n=13)		G2 (n=16)		Total (n=29)	
	n	%	n	%	n	%
Grau 0	3	23,1	4	25,0	7	24,1
Grau 1	3	23,1	5	31,3	8	27,6
Grau 2	5	38,4	3	18,7	8	27,6
Grau 3	2	15,4	3	18,7	5	17,2
Grau 4	0	0,0	1	6,3	1	3,5

Observou-se a manutenção do grau de MO ao longo da RXT durante o acompanhamento odontológico em 7 pacientes (G1=3 e G2=4), diminuição do grau de MO em 4 pacientes (G1=1 e G2=3) e aumento do grau de MO em 18 pacientes (G1=9 e G2=9) (Gráfico 2). Dessa maneira, não houve resultado estatisticamente significativo quanto ao reparo da mucosa oral, não havendo diferença entre os grupos ( $p = 0,657$ ; teste do qui-quadrado) (Tabela 5). Provavelmente esse resultado foi devido à limitação da pesquisa quanto à frequência de atendimento semanal dos pacientes da amostra. O atendimento odontológico para LT foi de 1 a 2 vezes por semana e nenhum dos pacientes foi atendido apenas 1 vez ou apenas 2 vezes por semana.

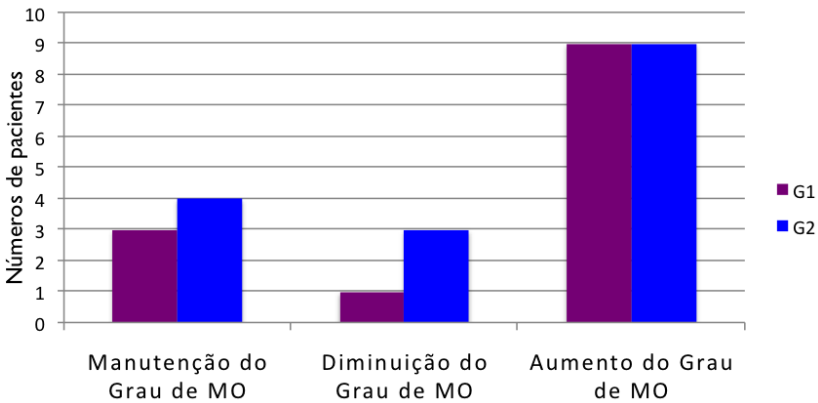
**Tabela 5:** Comparação entre os grupos G1 (n=13) e G2 (n=16) quanto ao reparo da mucosa oral, representado pela evolução dos graus de mucosite oral inicial e final apresentados. Florianópolis, SC, 2015.

GRUPOS	MANUTENÇÃO DO GRAU DE MO		DIMINUIÇÃO DO GRAU DE MO		AUMENTO DO GRAU DE MO		p
	n	%	n	%	n	%	
							0,657*
G1	3	23,1	1	7,7	9	69,2	
G2	4	35,0	3	18,8	9	69,2	

\* Teste do qui-quadrado. Nível de significância  $\alpha < 0,05$ .

Carvalho (2010) enfatizou que a LT profilática diminuiu a incidência e a severidade de MO, além de reduzir a dor. A pesquisa usou as escalas de MO da OMS e do NCI-CTC e a EAV para dor, em pacientes submetidos a RXT de cabeça e pescoço exclusiva ou associada à QT. Quanto ao protocolo de LT, o autor usou somente o laser vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ) nos 2 grupos (n=70), diariamente durante o período da RXT. No grupo laser foi usado 15mW,  $3,8\text{J}/\text{cm}^2$ , 10 segundos/ponto; no grupo placebo foi usado 5mW,  $1,3\text{J}/\text{cm}^2$ , 10 segundos/ponto. Dessa maneira, o profissional que aplicou o laser não podia identificar qual protocolo estava sendo utilizado. Assim, o trabalho citado mostrou resultados satisfatórios quando a LT é iniciada juntamente com o início da RXT e na frequência de 5 vezes por semana, diferentemente da presente pesquisa, apontando que o principal fator desse resultado foi pelo fato de que não houve regularidade para início da LT, e a frequência foi de apenas 1 a 2 vezes semanais. O autor assinalou ainda a importância de serem realizadas mais pesquisas na área, para melhor definição de protocolos para LT nos diferentes tratamentos antineoplásicos.

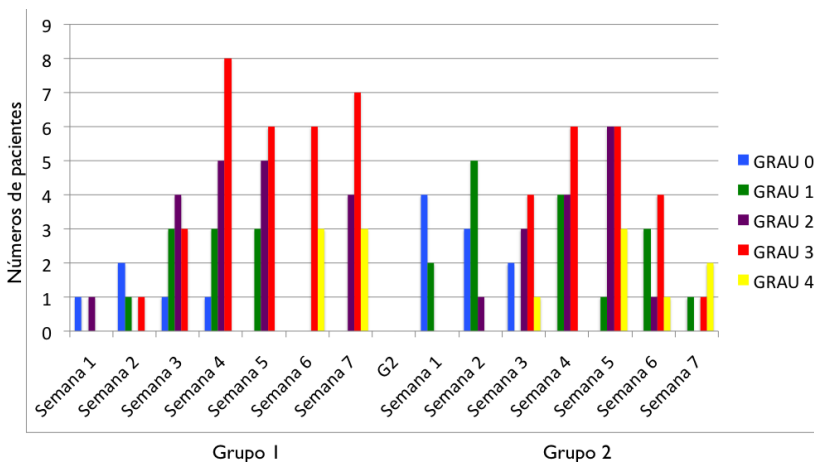
**Gráfico 2:** Comparação da evolução do grau de MO entre os grupos G1 (n=13) e G2 (n=16). Florianópolis, SC, 2015.



Foi estudado o grau de MO dos grupos G1 e G2, em relação à semana da RXT na qual o paciente se encontrava (Gráfico 3). A partir da 5ª semana em G1 e da 4ª semana em G2, todos os pacientes apresentavam alterações em MO, já que não foi observado nenhum grau 0 a partir das semanas citadas. Grau 4 de MO foi observado a partir da semana 6 (G1) e da semana 3 (G2). Apesar da heterogeneidade da amostra, constatou-se um padrão na evolução clínica da MO na presente pesquisa, de que foi aumentando o grau de MO gradualmente com a semana de RXT em que o paciente se encontrava.

Portanto, a LT aplicada pode ter postergado de alguma maneira a severidade do grau de MO, mas não preveniu o aumento do grau de MO nesse estudo em nenhum dos grupos.

**Gráfico 3:** Comparação do grau de MO observado em cada sessão de laserterapia entre os grupos G1 (n=71) e G2 (n=68) e a semana de radioterapia em que o paciente se encontrava. Florianópolis, SC, 2015.



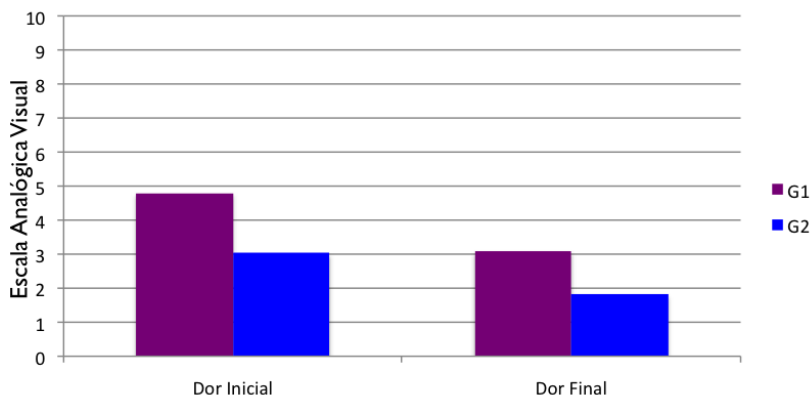
No entanto, Khouri et al (2009) reforçaram a utilização dos lasers vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ) e infravermelho ( $\lambda 780\text{nm}$ ) em MO de pacientes que foram submetidos a transplante de medula óssea alogênico; utilizaram em ambos os lasers ( $\lambda 660\text{nm}$  e  $\lambda 780\text{nm}$ ) a potência de  $25\text{mW}$  e densidade de energia  $6,3\text{J}/\text{cm}^2$ . A aplicação foi feita diariamente, alternando um dia o uso do laser vermelho e no outro o infravermelho. A pesquisa obteve resultados positivos, quanto ao controle da MO e da dor relatada, no grupo tratado com LT vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ) combinada com infravermelho ( $\lambda 780\text{nm}$ ), em comparação com o grupo controle que recebeu apenas bochechos com formulação magistral com benzidamina (anti-inflamatório), nistatina (antifúngico) e neututocáina (anestésico tópico).

Schubert et al (2007) compararam a utilização dos lasers vermelho ( $\lambda 650\text{nm}$ ,  $40\text{mW}$ ,  $2\text{J}/\text{cm}^2$ ) e o infravermelho ( $\lambda 780\text{nm}$ ,  $60\text{mW}$ ,  $2\text{J}/\text{cm}^2$ ) separadamente, e placebo. O laser era aplicado diariamente em pacientes submetidos a transplante de medula óssea ( $n=70$ ). O estudo obteve melhores resultados no controle da severidade da MO quimioinduzida e da dor (EAV) na

cavidade oral no grupo que recebeu tratamento com laser vermelho ( $\lambda 650\text{nm}$ ,  $40\text{mW}$ ,  $2\text{J}/\text{cm}^2$ ), comparativamente ao grupo que recebeu somente laser infravermelho ( $\lambda 780\text{nm}$ ,  $60\text{mW}$ ,  $2\text{J}/\text{cm}^2$ ).

A LT se mostrou eficaz na redução imediata da dor relatada por pacientes com MO radioinduzida, associada ou não à QT, tanto o laser vermelho na potência de  $40\text{mW}$  (G1) (valor de  $p = 0,001$ ) quanto a combinação dos lasers vermelho e infravermelho na potência de  $100\text{mW}$  (G2) ( $p = 0,009$ ) (teste T de Student) (Gráfico 4).

**Gráfico 4:** Média da dor associada à Mucosite Oral, antes e depois de cada sessão de laserterapia, segundo a Escala Analógica Visual (EAV, 0 a 10), nos grupos G1 –  $40\text{mW}$  ( $n=71$ ) e G2 –  $100\text{mW}$  ( $n=68$ ). Florianópolis, SC, 2015.



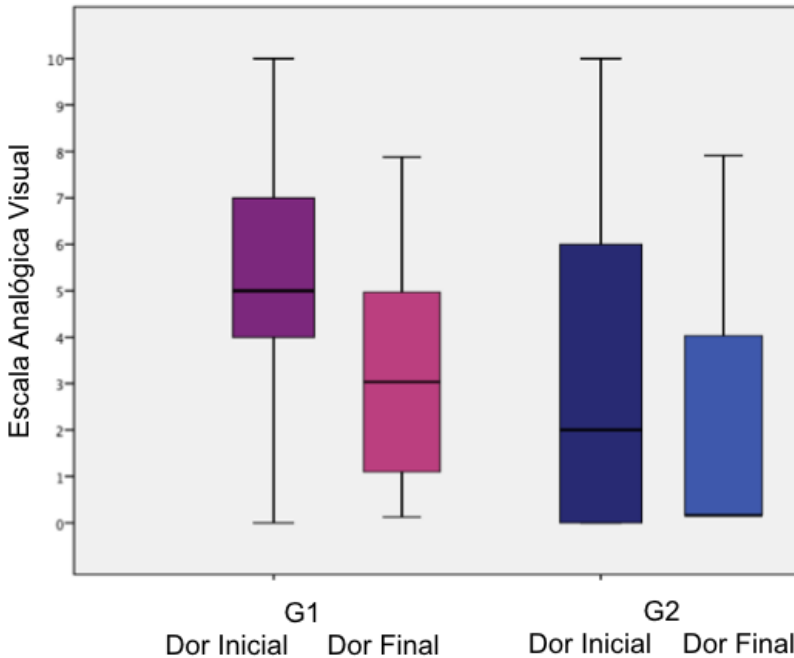
Dos pacientes da amostra ( $n=29$ ), 13 estavam no G1 e 16 no G2. Foram consideradas as notas da EAV, referidas por cada paciente, em cada dia de aplicação da LT. No G1 foram coletadas 71 notas e no G2, 68 notas.

Em G1 – 40mW, 13 pacientes relataram a dor antes e após a aplicação da LT, totalizando 71 pares de notas dos que relataram a dor da EAV (0 a 10) inicial e final. A média inicial dos 71 pares de notas coletadas foi 4,80, com desvio padrão de  $\pm 2,49$ ; a média final foi 3,10, com desvio padrão de  $\pm 2,13$ ; sendo estatisticamente diferentes entre si (T de *Student*, valor de  $p=0,001$ ).

Em G2 – 100mW, 16 pacientes relataram a dor antes e após a aplicação da LT, totalizando 68 pares de notas dos que relataram a dor da EAV (0 a 10) inicial e final. A média inicial dos 68 pares de notas foi 3,04, com desvio padrão de  $\pm 2,88$ ; a média final foi 1,82, com desvio padrão de  $\pm 2,43$ ; sendo estatisticamente diferentes entre si (T de *Student*, valor de  $p=0,009$ ).

Quando comparados os grupos G1 e G2 quanto ao efeito analgésico da LT, a porcentagem de diminuição da dor (diferença entre a dor final e a inicial) não foi diferente entre os grupos (teste T de *Student*, valor de  $p=0,790$ ). Em média, a dor diminuiu 64,58% em G1, e 59,86% em G2. Em G1, a diferença da dor foi em média 1,70 com desvio padrão de  $\pm 1,45$ ; e em G2, a diferença da dor foi em média 1,22 com desvio padrão  $\pm 1,77$ . Portanto, a LT teve efeito analgésico significativo sobre a MO, de maneira similar nos 2 protocolos utilizados na presente pesquisa (Gráfico 5).

**Gráfico 5:** Comparação entre a diferença da dor antes (inicial) e depois (final) da laserterapia entre os grupos G1 e G2. Florianópolis, SC, 2015.



Pode-se afirmar que o efeito analgésico imediato foi devido à LT aplicada, pelo fato de esta intervenção ter sido a única a qual o paciente se submeteu no espaço de tempo em que ocorreram os relatos da dor inicial e final. Portanto, mesmo com a heterogeneidade apresentada pela amostra quanto à idade, sexo, fase do tratamento antineoplásico, diferentes tratamentos antineoplásicos (RXT convencional ou IMRT, associação ou não à QT e/ou cirurgia), diferentes medicações analgésicas, diferentes sítios e classificações do tumor, diferentes graus de MO e estado emocional do paciente no dia da consulta, todos os pacientes relataram alívio da dor imediatamente após a aplicação da LT nos 2 grupos. Dos 139 pares de notas relatados da dor (139 dor inicial e 139 dor final),



apenas em 3 delas o relato da dor final foi maior que o inicial, e provavelmente isso foi devido à manipulação tecidual no paciente e não devido à LT aplicada. Isto posto, a LT trouxe benefício analgésico para os variados pacientes da amostra de forma significativa.

O tratamento proposto de LT para MO radioinduzida, associada ou não à QT, teve como base os pontos de aplicação em cavidade oral utilizados por Simões et al (2009), visando abranger toda a mucosa oral para tratar e prevenir MO; os pontos também foram semelhantes aos utilizados por Paula (2011).

A dose, densidade de energia (DE) ou fluência é expressa em Joules por centímetro quadrado ( $J/cm^2$ ), e é obtida através da fórmula matemática:

$$DE = \text{Potência}(W) \times \text{tempo (seg)} / \text{área do spot (cm}^2\text{)}.$$

A dose e a energia aplicadas nos grupos foi a seguinte:

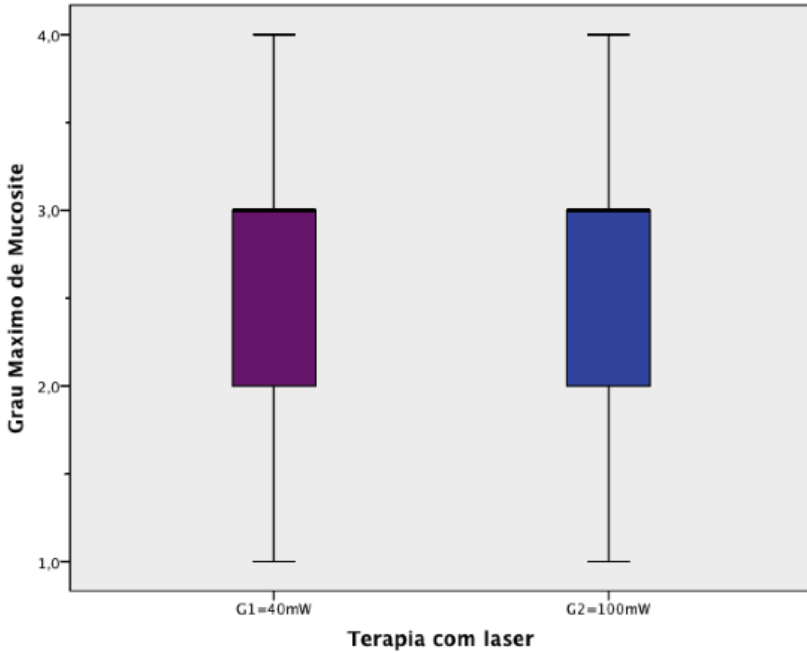
- G1 – laser vermelho ( $\lambda 660nm$ ),  $E=0,4J$ , com potência 40mW,  $DE=14,28J/cm^2$ ;
- G2 – laser vermelho ( $\lambda 660nm$ ),  $E=1J$ , com potência 100mW,  $DE=17,85J/cm^2$ ; e laser infravermelho em úlceras ( $\lambda 808nm$ ),  $E=2J$ , na mesma potência (100mW),  $DE=71,42J/cm^2$ .

Foi considerado que o resultado dos efeitos analgésico e de reparo da mucosa oral nos 2 grupos foram semelhantes, mesmo com protocolos de densidade de energia e energia aplicada por ponto terem sido diferentes (**G1**: laser vermelho -  $DE=14,28J/cm^2$ ,  $E=0,4J$  e **G2**: laser vermelho -  $DE=17,85J/cm^2$ ,  $E=0,5J$ ; e laser infravermelho nas úlceras -  $71,42J/cm^2$ ,  $E=2J$ ).

Nos 29 pacientes observados durante a RXT de cabeça e pescoço, 4 apresentaram MO máxima grau 1 (Figuras 5 A e B), 7 apresentaram MO máxima grau 2 (Figuras 6 A e B), 14 pacientes apresentaram MO máxima grau 3 (Figuras 7 A e B) e 4 pacientes apresentaram MO máxima grau 4 (Figuras 8 A e B), de acordo com as escalas utilizadas em conjunto (OMS e NCI-CTC). A

distribuição do grau máximo de MO observado no G1 e no G2 foi muito semelhante (Gráfico 6).

**Gráfico 6:** Comparação entre o grau máximo de mucosite oral apresentado pelos G1 e G2 (n=29). Florianópolis, SC, 2015.



**Figuras 5 A e B:** Mucosite oral grau 1: eritema em mucosa jugal esquerda (A) e bordo de língua e soalho bucal (B), causando desconforto no paciente; sem interferência funcional. Paciente da amostra. Florianópolis, SC, 2015.



**Figura 6 A e B:** Mucosite oral grau 2: pequenas úlceras superficiais, não contíguas, em bordo de língua esquerda **(A)** e mucosa jugal esquerda **(B)**; paciente apto a ingerir alimentos sólidos. Paciente da amostra. Florianópolis, SC, 2015.



**Figuras 7 A e B:** Mucosite oral grau 3: úlceras coalescentes em bordo de língua direita, estendendo-se até soalho bucal (**A**), maiores que 1,5cm, recobertas por pseudomembranas, sangramento com traumas menores; paciente apto a ingerir alimentos líquidos e pastosos. Em (**B**), úlceras coalescentes em mucosa jugal direita associada à candidíase pseudomembranosa. Pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2015.



**Figuras 8 A e B:** Mucosite oral grau 4: úlcera com sangramento espontâneo em mucosa labial inferior, estendendo-se para semimucosa labial inferior (**A**); impossibilitado o paciente de se alimentar por via oral, necessitando o aporte nutricional por sonda naso-entérica (**B**). Pacientes da amostra. Florianópolis, SC, 2015.



Ainda, é importante relatar que não houve diferença estatisticamente significativa entre o grau máximo de MO,

quando comparados os pacientes atendidos nos dois Serviços de referência ( $p = 0,88$ ; Teste Exato de Fisher) (Tabela 6).

**Tabela 6:** Associação do grau máximo de mucosite oral observado, de acordo com o Serviço de referência para realização da laserterapia ( $n=29$ ). Florianópolis, SC, 2015

GRAU MÁXIMO DE MUCOSITE ORAL	HU (n=11)		CEPON (n=18)		p
	n	%	n	%	
					0,088*
Grau 1	2	18,2	2	11,1	
Grau 2	1	9,1	6	33,3	
Grau 3	8	72,7	6	33,3	
Grau 4	0	0,0	4	22,2	

\* Teste Exato de Fisher. Nível de significância  $\alpha < 0,05$ .

Quanto ao histórico do tratamento antineoplásico utilizado pelos pacientes da amostra, foi constatado que:

- ✓ 09 pacientes haviam realizado tratamento cirúrgico seguido de RXT exclusiva;
- ✓ 20 pacientes haviam realizado tratamento combinado de RXT + QT. Destes, 16 pacientes haviam passado por tratamento cirúrgico prévio. De acordo com os quimioterápicos utilizados: 17 pacientes haviam sido tratados com Cisplatina (CDDP); 01 deles recebeu Cisplatina combinada com 5-Fluoruracil e Docetaxel (CDDP + 5-FLU + DTX); 02 deles receberam Carboplatina e Paclitaxel (Carbo + PTX).

Neste estudo, houve associação estatisticamente significativa ( $p = 0,047$ ; Teste Exato de Fisher) entre o grau máximo de MO apresentado e o tratamento RXT + QT ou RXT exclusivo (Tabela 7). Esse resultado indica que a terapia combinada de RXT e QT pode ser mais agressiva à mucosa oral.

De acordo com o Manual de Oncologia Clínica do Brasil (BUZAID et al, 2014), as drogas quimioterápicas são indicadas de acordo com o tipo histológico e localização do tumor e estadiamento da doença. Na maioria dos tumores de cabeça e pescoço com indicação de QT concomitante a RXT, a droga de

escolha é CDDP. No entanto, pode ser recomendada poliquimioterapia do CDDP associada a 5-Fluoruracil (5-FLU) e Docetaxel (DTX), caso o tumor primário seja extenso e o paciente não apresente comorbidades relevantes. A Carboplatina (Carbo) pode ser uma alternativa quando a CDDP está contraindicada, embora seja aparentemente inferior em termos de eficácia. Portanto pode ser indicada a combinação com paclitaxel (PTX).

O 5-FLU é citotóxico para a mucosa oral. Symonds (1998) relatou que aproximadamente 80% dos pacientes que receberam 5-FLU apresentaram MO, sendo que um quarto destes pacientes apresentou MO severa. O mesmo autor relatou ainda que a MO é dose-limitante para esse quimioterápico; portanto devem ser tomadas medidas preventivas, para que o tratamento antineoplásico não tenha que ser suspenso, caso uma MO severa se instale.

**Tabela 7:** Associação do grau máximo de mucosite oral observado nos tratamentos de Radioterapia com Quimioterapia (RXT+QT) ou Radioterapia exclusiva (RXT) (n=29). Florianópolis, SC, 2015

GRAU MÁXIMO DE MUCOSITE ORAL	RXT + QT		RXT		p
	n	%	n	%	
					0,047*
Grau 1	2	10,0	2	22,2	
Grau 2	7	35,0	0	0,0	
Grau 3	7	35,0	7	77,8	
Grau 4	4	20,0	0	0,0	

\* Teste Exato de Fisher. Nível de significância  $\alpha < 0,05$ .

Quando se compara a dose total de RXT recebida por paciente ao grau máximo de MO atingido, houve diferença estatisticamente significativa (valor de  $p=0,040$ ; Teste do qui-quadrado) entre doses de 50 a 59 Gy, 60 a 69 Gy e acima de 70 Gy. Quanto maior a dose total de RXT aplicada nos pacientes, maior foi sua predisposição para desenvolver MO, como mostra a Tabela 8.



**Tabela 8:** Associação do grau máximo de mucosite oral observado com a dose total de Radioterapia em Gy (n=29). Florianópolis, SC, 2015.

DOSE TOTAL DA RXT	Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
									0,040*
50-59 Gy	0	0,0	1	100,0	0	0,0	0	0,0	
60-69 Gy	1	6,2	5	31,2	10	62,5	0	0,0	
70+ Gy	3	25,0	1	8,3	4	33,3	4	33,3	

\*teste do qui-quadrado Nível de significância  $\alpha < 0,05$ .

Simões et al (2009) compararam 3 grupos em MO radioinduzida, associada ou não à QT, sendo eles: **G1:** 3X/semana, 40mW,  $\lambda 660\text{nm}$ ,  $6\text{J}/\text{cm}^2$ , 0,24J; **G2:** 3X/semana, 40mW,  $\lambda 660\text{nm}$ ,  $6\text{J}/\text{cm}^2$ , 0,24J, associado ao laser de alta potência desfocado em úlceras 3X/semana,  $1\text{W}/\text{cm}^2$ ,  $\lambda 808\text{nm}$ , aproximadamente  $10\text{J}/\text{cm}^2$ ; e **G3:** 1X/semana, 40mW,  $\lambda 660\text{nm}$ ,  $6\text{J}/\text{cm}^2$ . Os pesquisadores mostraram que o G2 (terapia combinada) apresentou o melhor resultado quanto à analgesia, porém as lesões levaram mais tempo para cicatrizar após o término da RXT, comparado aos grupos 1 e 3, mas esse tempo de cicatrização não foi maior que o tempo de cicatrização relatado na literatura quando não é feita a aplicação de laser. Assim, o laser infravermelho ( $\lambda 808\text{nm}$ ) de alta potência desfocado poderia ter causado despolarização celular, bloqueando o impulso nervoso. Provavelmente, os eventos que retardaram a cicatrização foram os mesmos que favoreceram o alívio da dor. Dessa maneira, deve-se considerar quais os objetivos mais importantes a serem alcançados, para se optar pelo protocolo de LT mais adequado para cada paciente. O alívio da dor com o laser de alta potência melhora a qualidade de vida do paciente de forma relevante; por outro lado, a possibilidade de ele retardar a cicatrização das úlceras da MO em até uma semana ou mais, poderia predispor o paciente a infecções secundárias durante esse período.

Cunha et al (2012) salientaram que o laser vermelho ( $\lambda 660\text{nm}$ ) penetra de 2 a 5mm na mucosa, enquanto o infravermelho ( $\lambda 780\text{nm}$ ) chega a penetrar 3-5cm em tecido mole, o que poderia aumentar a janela terapêutica, atingindo estruturas anatômicas como nervos e tecidos subjacentes. Chow et al (2007) defenderam que a LT ( $\lambda 830\text{nm}$ ) oferece alívio da dor, de maneira não invasiva e não farmacológica, com excelente relação custo-benefício. Ressaltaram ainda que as medicações para alívio da dor podem implicar diversos efeitos colaterais para o paciente. Porém, na presente pesquisa, não foi observado efeito analgésico imediato mais efetivo quando utilizado o protocolo associando laser infravermelho e vermelho (potência de 100mW), quando comparado ao protocolo do laser vermelho (potência de 40mW).

É importante ressaltar ainda que a presente pesquisa não pode avaliar o uso apenas do laser infravermelho adicionalmente ao laser vermelho, já que os protocolos eram diferentes também quanto à potência e energia. Ainda assim, pôde-se analisar que o efeito analgésico e de reparo foi parecido entre eles, nos diferentes graus de MO.

Ademais, Kuhn et al (2009) mostraram que a LT com laser infravermelho ( $\lambda 830\text{nm}$ , 100mW,  $4\text{J}/\text{cm}^2$ ), aplicada por 5 dias consecutivos, trouxe efeitos benéficos à MO. O estudo contou com 21 crianças de 3 a 12 anos de idade submetidas a QT ou transplante de medula óssea. A LT se mostrou efetiva para redução do grau de MO quando comparada ao placebo. Cauwels; Martens (2011) também pesquisaram a LT em crianças de 3 a 12 anos de idade submetidas a QT ou transplante de medula óssea. O tratamento proposto foi com laser infravermelho ( $\lambda 830\text{nm}$ , 150mW, DE variou de 2 a  $16\text{J}/\text{cm}^2$  dependendo do grau de MO) comparado com placebo. Os pesquisadores observaram cicatrização mais rápida das úlceras, bem como analgesia imediata nos pacientes que receberam LT.

Um estudo de metanálise (OBEROI et al, 2014), feita por pesquisadores canadenses e americanos, concluiu que a LT, com comprimento de onda entre vermelho e infravermelho ( $\lambda 630\text{nm}$  a  $\lambda 780\text{nm}$ ) e densidade de energia maior que  $4\text{J}/\text{cm}^2$ , é eficaz para reduzir a gravidade da MO e da dor em pacientes

submetidos a tratamento antineoplásico. A presente pesquisa mostrou resultados de acordo com esse estudo de metanálise citado quanto ao efeito analgésico, porém não foi capaz de reduzir a severidade da MO, como já foi mencionado, tal fato pode ter sido devido à frequência das aplicações de LT. Desse modo, salientamos a importância da regularidade da frequência das aplicações de LT superior a 2 vezes por semana, quando o objetivo é a reparação tecidual.

Uma pesquisa comparou diferentes comprimentos de onda de irradiação laser ( $\lambda 660\text{nm}$ ,  $\lambda 810\text{nm}$ ,  $\lambda 980\text{nm}$  e  $\lambda 1.064\text{nm}$ ) na cicatrização de úlceras em MO induzida em modelo animal (USUMEZ et al, 2014). O estudo investigou a expressão de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF – *platelet-derived growth factor*), fator de crescimento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$  - *transforming growth factor*), e fator de crescimento fibroblástico derivado do sangue (bFGF – *blood-derived fibroblast growth factor*). A MO de ratos foi induzida por 5-Fluorouracil (5-FU), seguida de aplicação de laser. A aplicação dos lasers ( $\lambda 660\text{nm}$ ,  $\lambda 810\text{nm}$ ,  $\lambda 980\text{nm}$  e  $\lambda 1.064\text{nm}$ ) foi padronizada, utilizando a mesma densidade de energia ( $DE = 8$  a  $8,2\text{J}/\text{cm}^2$ ). A expressão de TGF- $\beta$  não alterou com as aplicações de laser. Já o PDGF e o bFGF alteraram nos diferentes comprimentos de onda de laser utilizados, sendo mais expressivos com Nd:YAG ( $\lambda 1.064\text{nm}$ ) e Diodo ( $\lambda 980\text{nm}$ ), sugerindo que esses comprimentos de onda acelerem o processo de cicatrização.

Em contrapartida, Lev-Tov et al (2013) demonstraram a inibição da proliferação de fibroblastos humanos normais em cultura de célula quando irradiados com LED vermelho ( $\lambda 633\text{nm}$ ), usando  $DE 160\text{J}/\text{cm}^2$ ,  $320\text{J}/\text{cm}^2$  e  $640\text{J}/\text{cm}^2$ , sendo que essa última DE também influenciava negativamente a viabilidade celular. Dessa maneira, os autores colocaram que a superdosagem da LT teria vantagem nos tratamentos de doenças proliferativas de pele e fibrose de cicatrizes. Por outro lado, ressaltaram a importância da não superdosagem, quando o objetivo for a proliferação celular para cicatrização de feridas, como é o caso da MO. Na presente pesquisa, os protocolos utilizados não foram capazes de prevenir a severidade da MO, mas por outro lado não prejudicaram a cicatrização. Relatos na literatura sugerem que a partir da segunda semana de RXT a

mucosa oral apresenta alterações (SCULLY et al, 2006), nesta pesquisa foi observado que alguns pacientes chegaram até a terceira (G2) e quarta (G1) semanas sem alterações em mucosa oral, como foi mostrado no gráfico 3.

Por conseguinte, é relevante levar em consideração o efeito que a LT poderia ter com os diferentes tratamentos antineoplásicos e medicações associadas a que o paciente possa estar sendo submetido. Ficou demonstrado nesta pesquisa a grande variedade que se pode encontrar de associação de QT à RXT de cabeça e pescoço a que os pacientes são submetidos, mesmo com uma amostra limitada de 29 pacientes.

Um estudo *in vitro* (HEYMANN, 2014) testou a viabilidade celular de culturas de células de fibroblastos humanos normais (FHN) e células cancerosas de carcinoma epidermoide (CEC) de cabeça e pescoço. As culturas foram tratadas com diferentes concentrações de ácido zoledrônico (AZ) e Cisplatina (CDDP) e, posteriormente, foram irradiadas com LT com laser vermelho diodo ( $\lambda 670\text{nm}$ ), por 2 minutos, na potência de 100mW a 1 cm de distância. O AZ é um bifosfonato administrado por via endovenosa, que inibe a reabsorção óssea, agindo nos osteoclastos, sendo indicado para pacientes com metástases ósseas. O CDDP é um agente antineoplásico administrado por via endovenosa, com efeito citotóxico causado pela inibição da transcrição e replicação do DNA, induzindo a apoptose das células tumorais. A síntese de proteínas e RNA também é afetada, mas em menor grau. A terapia de primeira linha para cânceres de cabeça e pescoço é à base de CDDP associado à RXT ou a outros quimioterápicos dependendo do estadiamento (BUZAID et al, 2014).

O resultado da pesquisa de Heymann et al (2014) demonstrou que a irradiação com o laser ( $\lambda 670\text{nm}$ ), quando foram administradas CDDP e AZ, levou a uma terapia fotodinâmica (PDT). PDT é uma reação química que resulta da ação da irradiação de luz em combinação com um agente químico. Dependendo do agente químico (drogas/corantes) e da fonte de luz (tipos de lasers) a PDT pode ter como consequência desde ação antimicrobiana (aPDT – terapia fotodinâmica

antimicrobiana) até a morte de células tumorais. A PDT usada na pesquisa em questão reduziu a viabilidade celular das amostras, quando comparada às que não eram irradiadas com laser, apenas tratadas com as medicações. Os CECs foram mais sensíveis aos efeitos citotóxicos da PDT, já que as FHN só perderam a viabilidade celular nas concentrações máximas de AZ e CDDP.

Os mesmos autores (HEYMANN et al, 2014) enfatizaram ainda que sem AZ e CDDP, a LT aumentaria a viabilidade celular. O tratamento à base dos medicamentos AZ e CDDP nas culturas celulares (CEC e FHN), com a irradiação do laser vermelho levaria a um aumento da citotoxicidade das drogas. Esse estudo mostrou como são necessárias pesquisas mais abrangentes, cruzando vários fatores que podem influenciar os resultados. Com base nessas conclusões, uma aplicação clínica desse resultado seria que, o uso da LT em pacientes que receberam tais medicações poderia atingir células tumorais ainda presentes, tendo um efeito sinérgico ao tratamento antineoplásico.

Ainda sobre os efeitos sinérgicos que os tratamentos podem ter entre si, Uehara et al (2006) conduziram uma pesquisa *in vivo* na qual analisaram o efeito de PDT em CEC de ratos, tumores de 7 X 7 mm, após 12 dias da implantação da célula tumoral no tecido subcutâneo no dorso dos ratos. No experimento foi usado um fotossensibilizante Photofrin (porfímero sódico), através de injeção 24 horas antes da irradiação com laser vermelho ( $\lambda 630\text{nm}$ ,  $135\text{J}/\text{cm}^2$ ) e, ainda, associado à administração de CDDP. Foram divididos em 6 grupos conforme o tratamento proposto: (1) controle, nenhum tratamento, (2) somente PDT, (3) CDDP 1 hora antes da PDT, (4) CDDP 3 horas antes da PDT, (5) CDDP imediatamente após a PDT e (6) somente CDDP. Através de análise histológica 24 horas após cada tratamento, o grupo que recebeu a administração de CDDP 3 horas antes da PDT mostrou maior área necrótica. Houve diferença significativa entre o grupo que recebeu CDDP 3 horas antes da PDT e o grupo em que foi feita apenas PDT, sugerindo que as terapias combinadas podem trazer benefícios para o controle local do tumor.

A grande quantidade de trabalhos sobre os temas MO e LT nos permitem concluir que são múltiplos os fatores que afetam o desenvolvimento e o tratamento da MO, levando ao desenvolvimento de diferentes abordagens terapêuticas. Sempre que possível, a LT deve-se somar às demais medidas, e trazer efeitos benéficos ao paciente, ajudando-o a manter suas funções orais.

Mais estudos são necessários para entender os mecanismos da LT sobre a mucosa oral dos pacientes, que são expostos a diferentes tipos de tratamentos antineoplásicos e fatores que podem influenciar as diferentes intervenções, levando em consideração a abordagem holística dos pacientes.

## 7. CONCLUSÃO

De maneira geral, os resultados obtidos nesta pesquisa mostram que a utilização da LT de baixa potência como estratégia de abordagem de tratamento de MO radioinduzida trouxe benefícios aos pacientes da amostra.

- A LT mostrou-se efetiva em relação à analgesia imediata em MO radioinduzida, associada ou não à QT.
- Não houve diferença do efeito analgésico da LT quando utilizada luz vermelha 40mW ( $\lambda 660\text{nm}$ ), 0,4J,  $DE=14,28\text{J}/\text{cm}^2$ , ou associação de luz vermelha ( $\lambda 660\text{nm}$ ), 0,5J,  $DE=17,85\text{J}/\text{cm}^2$  e infravermelha 100mW ( $\lambda 808\text{nm}$ ), 2J,  $71,42\text{J}/\text{cm}^2$  no presente estudo.
- A LT não foi capaz de reparar clinicamente a mucosa afetada pela MO nos protocolos utilizados.
- Não houve diferença entre o reparo tecidual da LT quando utilizada luz vermelha 40mW ( $\lambda 660\text{nm}$ ), 0,4J,  $DE=14,28\text{J}/\text{cm}^2$ , ou associação de luz vermelha ( $\lambda 660\text{nm}$ ), 0,5J,  $DE=17,85\text{J}/\text{cm}^2$  e infravermelha 100mW ( $\lambda 808\text{nm}$ ), 2J,  $71,42\text{J}/\text{cm}^2$  no presente estudo.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALTERIO, D.; JERECZEC-FOSSA, B.A.; FIORE, M.R.; PIPERNO, G.; ANSARIN, M.; ORECCHIA, R. Cancer treatment-induced Oral Mucositis. **Anticancer Res.** V.27, n.2, p.1105-1126, 2007.

ANTUNES, H.S.; DE-AZEVEDO, A.M.; DA-SILVA-BOUZAS L.F.; ADÃO, C.A.; PINHEIRO, C.T.; MAYHE, R.; PINHEIRO, R.H.; AZEVEDO, R.; D'AIUTO-DE-MATOS, V.; RODRIGUES, P.C.; SMALL, I.A.; ZANGARO, R.A.; FERREIRA, C.G. Low power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. **Blood.** V.109, n.5, p.2250-2255, 2007.

ARORA H.; PAI, K.M.; ARUN MAIYA, A.; MPT, VIDYASAGAR, M.S.; RAJEEV, A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** V.105, n.2, p.180-186, 2008.

BENSADOUN, R.J.; FRANQUIN, J.C.; CIAIS, G.; DARCOURT, V.; SCGUBERT, M.M.; VIOT, M.; DEJOU, J.; TADIEU, C.; BENEZERY, K.; NGUYEN, T.D.; LAUDOYER, Y.; DASSONVILLE, O.; POISSONNET, G.; VALLICIONI, J.; THYSS, A.; HAMDY, M.; CHAUVEL, P.; DEMARD, F. Low-energy He-Ne in prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. **Support Care Cancer.** V.4, n.7, p. 244-252, 1999.

BUZAID, A.C.; MALUF, F.C.; LIMA, C.M.R. Manual de Oncologia Clínica do Brasil 2014. Disponível em: <http://mocbrasil.com/moc-drogas/>

CAUWELS, R.G., MARTENS, L.C. Low level laser therapy in oral mucositis: a pilot study. **Eur Arch Paediatr Dent.** V.12, n.2, p.118-123, 2011.

CARVALHO, P.A.G.; PEREIRA-JÚNIOR, A.J.A.; NEGREIROS, W.A. Evaluation of oral mucositis pain in cancer patients. **Rev. Dor.** V.10, n.1, p.47-50, 2009.

CARVALHO, P.A. Avaliação da laserterapia na prevenção de mucosite e da dor relacionados à radioterapia exclusiva ou



associada à quimioterapia. **Dissertação de Mestrado apresentada à Pós Graduação do Hospital A C Camargo** para obtenção do título de MESTRE em Ciências Médicas, área de Oncologia. 2010

CARVALHO, P.A.G.; JAGUAR, G.C.; PELLIZZON, A.C.; PRADO, J.D.; LOPES, R.N.; ALVES, F.A. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: A double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral Oncology**. 2011, doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.08.021

CHAPMAN, C.R.; CASEY, K.L.; DUBNER, R.; FOLEY, K.M.; GRACELY, R.H.; READING, A.E. Pain measurement: an overview. **Pain**. V.22, n.1, p.1-31, 1985.

CHOW, R.T.; DAVID, M.A.; ARMATI, P.J. 830nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830nm laser. **J Peripher Nerv Syst**. V.12, n.1, p.28-39, 2007.

COELHO, K.R. Challenges of the Oral Cancer Burden in India. **J Cancer Epidemiol**. V.2012, n.1, p1-17, 2012.

CONSENSUS CONFERENCE. Oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention and treatment. National Institutes of Health. **NCI Monographs**. V.9, p.1- 8, 1990

COWEN, D.; TARDIEU, C.; SCHUBERT, M.; RESBEUT, M.; FAUCHER, C.; FRANQUIN, J.C. Low-energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. **Int J Rad Oncol Biol Phys**. V.38, n.4, p.697-703, 1997.

CUNHA, C.B.; EDUARDO, F.P.; ZECELL, D.M.; BEZINELLI, L.M.; SHITARA, P.P.L.; CORREA, L. Effect of irradiation with red and infrared laser in the treatment of oral mucositis. **Lasers Med Sci**. V.27, n.6, p.1233-1240, 2012.

DOLL, R.; HILL, A.B. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. **Brit Med J**. V. 328, n.7455, p.1529-1533, 1954.

DUARTE, C.M.; QUIRINO, M.R.; PATROCÍNIO, M.C.; ANBINDER, A.L. Effects of Chamomilla recutita (L.) on oral wound healing in rats. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. V.16, n.6, p.716-721, 2011.

ELTING, L.S.; COOKSLEY, C.; CHAMBERS, M.; CANTOR, S.B.; MANZULLO, E.; RUBENSTEIN, E.B. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. **Cancer**. V.98, n.7, p.1531–1539, 2003.

EPSTEIN, J.B.; SCHUBERT, M.M. Oral mucositis in myelosuppressive Cancer therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. V.88, n.3, p.273-276, 1999.

FALL-DICKSON, J.M.; RAMSAY, E.S.; CASTRO, K.; WOLTZ, P.; SPORT, C. Oral Mucositis-related oropharyngeal pain and correlative tumor necrosis factor: exapression in adult oncology patients undergoing hematopoietic stem cell tranplantation. **Clin Therap**. V.29, n.11, p.2447-2561, 2007.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; DIKSHIT, R.; ESER, S. ; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D.M.; FORMAN, D.; BRAY, F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer** doi:10.1002/ijc.29210 PMID:25220842 V.136, n.5, p.359-386, 2014.

FRANÇA, M.C.; FRANÇA, C.M.; NÚÑES S.C.; PRATES, R.A.; NOBORIKAWA, E.; FARIA, M.R.; RIBEIRO, M.S. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. **J Photochemistry Photobiology B: Biology**. V.94, n.1, p.25-31, 2009.

GENOVESE, W. J. **Laser de baixa intensidade**. SP: Lovise, 2000.

HESPANHOL, F.L.; TINOCO, E.M.B.; TEIXEIRA, H.G.C.; FALABELLA, M.E.V.; ASSIS, N.M.S.P. Buccal manifestations in patients submitted to chemotherapy. **Ciências e Saúde Coletiva**. V.15, n.1, p.1085-1094, 2010.

HEYMANN, P.G.; MANDIC, R.; KÄMMERER, P.W.; KRETSCHMER, F.; SAYDALI, A.; NEFF, A.; DRAENERT, F.G. Laser-enhanced cytotoxicity of zoledronic acid and cisplatin on primary human fibroblasts and head and neck squamous cell

carcinoma cell line UM-SCC-3. **J Craniomaxillofac Surg.** V.42, n.7, p.1469-1474. doi: 10.1016/j.jcms.2014.04.014. 2014.

HUSKISSON, E.C. Measurement of pain. **Lancet.** V.2, n.7889, p.1127-1131, 1974.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. José Alencar Gomes da Silva. Estimativas 2014, Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca, 2012.

KARU, T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. **J Photochem Photobiol.** V.49, n.1, p.1-17, 1999.

KEEFE, D.M.; SCHUBERT, M.M.; ELTING, L.S.; SONIS, S.T.; EPSTEIN, J.B.; RABER-DURLACHER, J.E.; MIGLIORATI, C.A.; MCGUIRE, D.B.; HUTCHINS, R.D.; PETERSON, D.E. Updated Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mucositis. **Cancer.** V.109, n.5, p.820-831, 2007.

KHOURI, V.Y.; STRACIERI, A.B.P.L.; RODRIGUES, M.C.; MORAES, D.A.; PIERONI, F.; SIMÕES, B.P.; VOLTARELLI, J.C. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. **Braz Dent J.** V.20, n.3, p.215-220, 2009.

KUHN, A.; PORTO, F.A.; MIRAGLIA, P.; BRUNETTO, A.L. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled Trial in children. **J Pediatr Hematol Oncol.** V.31, n.1, p.33-37, 2009.

KUJAWA, J.; ZAVODNIK, I.B.; LAPSHINA, A.; LABIENIEC, M.; BRYSEWSKA, M. Cell Survival, DNA, and Protein Damage in B14 Cells under Low-Intensity Near-Infrared (810 nm) Laser Irradiation. **Photomed Laser Surg.** V.22, n.6, p. 504-508, 2004.

LALLA, R.V.; SONIS, S.T.; PETERSON, D.E. Management of oral mucositis in patients who have cancer. **Dent Clin North Am.** Vol.52, n.1, p.61-77, 2008.

LALLA, R.V.; BOWEN, J.; BARASCH, A.; ELTING, L.; EPSTEIN, J.; KEEFE, D.M.; MCGUIRE, D.B.; MIGLIORATI, C.; NICOLATOU-GALITIS, O.; PETERSON, D.E.; RABER-DURLACHER, J.E.; SONIS, S.T.; ELAD, S.; MUCOSITIS GUIDELINES LEADERSHIP GROUP OF THE MULTINATIONAL ASSOCIATION OF

SUPPORTIVE CARE IN CANCER AND INTERNATIONAL SOCIETY OF ORAL ONCOLOGY (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. **Cancer**. V. 120, n.10, p.1453-1461, 2014.

LEV-TOV, H.; MAMALIS, A.; BRODY, N.; SIEGEL, D.; JAGDEO, J. Inhibition of Fibroblast Proliferation In Vitro Using Red Light-Emitting Diodes. **Dermatol Surg**. V.39, n.8, p.1167–1170, 2013.

LIONEL, D.; CHRISTOPHER, L.; MARC, A.; JEAN-LUC, C. Oral Mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. **Ther Clin Risk Manag**. V.2, n.2, p.159-168, 2006.

LOCKHART, P.B.; SONIS, S.T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. **J Dermatol Surg Oncol**. V. 7, n.12, p.1019–1025, 1981

LOGAN, R.M.; GIBSON, R.J.; SONIS, S.T.; KEEFE, D.M.K. Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. **Oral oncol**. V.43, n.4, p.395-401, 2007.

NAIDU, M.U.; RAMANA, G.V.; RANI, P.U.; MOHAN, I.K.; SUMAN, A.; ROY, P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis – complicating the treatment of cancer. **Neoplasia**. V.6, n.5, p.423-431, 2004.

OBEROI, S.; ZAMPERLINI-NETTO, G.; BEYENE, J.; TREISTER, N.S.; SUNG, L. Effect of Prophylactic Low Level Laser Therapy on Oral Mucositis: A systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**. V.9, n.9, p.1-10, e107418, 2014.

PARKIN, D.M.; STJERNSWÄRD, J.; MUIR, C.S. Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. **Bull World Health Organ**. V.62, n.2, p.163–182, 1984.

PAULA, P.C. Laser de baixa potencia na terapeutica da mucosite oral em pacientes após tratamento de neoplasias de cabeça e pescoço: estudo retrospectivo. **Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo** para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas. 2011

PATNI, N.; PATNI, S.; BAPNA, A. The optimal use of granulocyte macrophage colony stimulating factor in radiation induced mucositis in head and neck squamous cell carcinoma. **J Cancer Res Ther.** V.1, n.3, p.136-141, 2005.

POURREAU-SCHNEIDER, N.; AHMED, A.; SOUDRY, M.; JACQUEMIER, J.; KOPP, F.; FRANQUIN, J.C.; MARTIN, P.M. Helium-neon laser treatment transforms fibroblasts into myofibroblasts. **Am J Pathol.** V.137, n.1, p.171-178, 1990.

REHER, P.; DOAN, N.; BRADNOCK, B.; MEGHJI, S.; HARRIS, M. Câncer no Brasil: presente e futuro. Editorial. **Rev Assoc Med Bras.** V.50, n.1, p.1-20, 2004

ROSENTHAL, D.I.; TROTTI, A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. **Semin Radiot Oncol.** V.19, n.1, p.29-34, 2009.

SALVAJOLI, J.V.; SOUHAMI, L.; FARIA, S.L. Complicações orais em oncologia. **Rev APCB.** V.54, p.47-52, 2000.

SCARDINA, G.A.; PISANO, T.; MESSINA, P. Oral Mucositis Review of Literature. **New York State Dent J.** V.76, n.1, p. 34-38, 2010.

SCULLY, C.; SONIS, S.; DIZ, P.D. Oral mucositis. **Oral Dis.** V.12, n.3, p.229-41, 2006.

SCHUBERT, M.M.; EDUARDO, F.P.; GUTHRIE, K.A.; FRANQUIN, J.C.; BENSADOUN, R.J.J.; MIGLIORATI, C.A.; LLOYD, C.M.E.; EDUARDO, C.P.; WALTER, N.F.; MARQUES, M.M.; HAMDY, M. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low-level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. **Support Care Cancer.** V.15, n.10, p.1145-54, 2007.

SIMÕES, A. Estudo do efeito da irradiação com laser em baixa intensidade no metabolismo celular das glândulas salivares e na glicemia de ratas diabéticas induzidas por estreptozotocina. **Tese de Doutorado.** São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2008.

SIMÕES, A.; EDUARDO, F.P.; LUIZ, A.C.; CAMPOS, L.; SÁ, P.H.R.N.; CRISTÓFARO, M.; MARQUES, M.M.; EDUARDO, C.P.

Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low Power lasers. **Lasers in Surg and Med.** V.41, n.4, p.264-70, 2009.

SIMUNOVIC, Zlatko. The Healing of post-Operative wounds with LLLT. **Lasers in Medicine and Dentistry: Basic science and up-to-date clinical application of Energy-Level-Laser Therapy-LLLTT.** Rijeka: Vitagraf. 2000.

SONIS, S.T.; PETERSON, R.L.; EDWARDS, L.J.; LUCEY, C.A.; WANG, L.; MASON, L.; LOGIN, G.; YMAMKAWA, M.; MOSES, G.; BOUCHARD, P.; HAYES, L.L.; BEDROSIAN, C.; DORNER, A.J. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. **Oral Oncol.** V.36, n. 4, p. 373–381, 2000.

SONIS, S.T.; OSTER, G.; FUCHS, H.; BELLM, L.; BRADFORD, W.Z.; EDELSBERG, J.; HAYDEN, V.; EILERS, J.; EPSTEIN, J.B.; LEVEQUE, F.G.; MILLER, C.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.M.; SPIJKERVET, F.K.; HOROWITZ, M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hema-topoietic stem-cell transplantation. **J Clin Oncol.** V.19, n.8, p.2201–2205, 2001.

SONIS, S.T. A biological approach to mucositis. **Support Oncol.** V.2, n.1, p.21-32; 35-6, 2004 – A.

SONIS, S.T. The Pathobiology of Mucositis. **Nat Rev Cancer.** V.4, n.4, p.227-284, 2004 – B.

SONIS, S.T.; ELTING, L.S.; KEEFE, D.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.; HAUER-JENSEN, M.; BEKELE, B.N.; RABER-DURLACHE, R.J.; DONNELLY, J.P.; RUBENSTEIN, E.B. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer.** V.100, n.9, p.1995–2025, 2004 – C.

SYMONDS, R.P. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. **British J Cancer.** V.77, n.10, p.1689-95, 1998.

UEHARA, M.; INOKUCHI, T.; IKEDA, H. Enhanced susceptibility of mouse squamous cell carcinoma to photodynamic therapy combined with low-dose administration of cisplatin. **J Oral Maxillofac Surg.** V.64, n.3, p.390-396, 2006

USUMEZ, A.; CENGIZ, B.; OZTUZCU, S.; DEMIR, T.; ARAS, M.H.; GUTKNECHT, N. Effects of laser irradiation at different wavelengths (660, 810, 980, and 1,064 nm) on mucositis in an animal model of wound healing. **Lasers Med Sci.** V.29, n.6, p.1807-1813, 2014.

WONG, S.F. Pilot study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. **Cancer.** V.8, n.3, p.247-254, 2002.





## **9. ANEXOS**

## 9.1. ANEXO A: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA - UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
SANTA CATARINA - UFSC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO E ABORDAGEM DE OSTEORRADIONEULOSE E MUCOSITE ORAL RADIO E QUIMIOTERÁPICO PARA LINFOMA TIPO Hodgkin ou não-Hodgkin ou para leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielóide aguda ou leucemia mielóide crônica

**Pesquisador:** Lilliane Janete Grando

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 14883214.5.0000.0121

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 724.398

**Data da Relatoria:** 14/07/2014

#### Apresentação do Projeto:

Dissertação de mestrado em Odontologia, de Mariana Comparotto Minamisako. Os pesquisadores informam que serão incluídos na amostra pacientes de ambos os sexos e de todas as idades, maiores de idade que concordarem com o termo de consentimento livre esclarecido e menores de idade com autorização dos pais, e que estejam em tratamento quimioterápico para linfoma tipo Hodgkin ou não-Hodgkin ou para leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crônica, leucemia mielóide aguda ou leucemia mielóide crônica ou foram submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço e apresentam mucosite e/ou osteorradioneulose. Estimam que serão cerca de 30 pacientes.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar e abordar sequelas na cavidade oral do tratamento radio/quimioterápico de pacientes com câncer de boca, leucemias e linfomas. Objetivo Secundário: 1- Avaliar o grau de mucosite oral dos pacientes em tratamento oncológico de quimioterapia e/ou radioterapia; 2- Mensurar exposição óssea ao meio bucal em pacientes com osteorradioneulose dos maxilares; 3- Avaliar a ação da laserterapia de baixa potência com comprimento de onda de 660 nm  $\lambda$  laser vermelho e 808nm laser infravermelho sobre mucosa oral afetada em pacientes com mucosite e osteorradioneulose dos

**Endereço:** Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-900  
**UF:** SC **Município:** FLORIANÓPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

Continuação do Parecer: 724.398

maxilares. 4- Estimar a dor destes pacientes antes e depois das aplicações de laserterapia.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores fazem uma boa avaliação dos riscos de uso do laser e de contaminação cruzada, indicando que tomarão providências adequadas para evitá-los. Houve inserção dos riscos no TCLE.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A folha de rosto vem assinada pela pesquisadora principal e pelo sub-chefe do Departamento de Patologia da UFSC. O cronograma da pesquisa prevê a coleta de dados entre março e setembro de 2014. É apresentada uma declaração da diretora em exercício do HU informando que tomou ciência e autorizou a realização da pesquisa. O TCLE está bem redigido, mas faltam informações obrigatórias exigidas pela resolução 466/12.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Reorganizado o TCLE de acordo com as solicitações do parecer anterior. O período de coleta de dados ainda encontra-se em vigência e tempo hábil para o início da coleta de dados após aprovação por este comitê.

**Recomendações:**

Remendada-se a inserção do timbre da UFSC no TCLE, com o respectivo curso a ele relacionado.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Conclusão: aprovado pelo atendimento das pendências solicitadas no parecer anterior.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Endereço:** Campus Universitário Rector João David Ferreira Lima  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-900  
**UF:** SC **Município:** FLORIANÓPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

FLORIANOPOLIS, 21 de Julho de 2014

---

**Assinado por:**  
**Washington Portela de Souza**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima  
**Bairro:** Trindade **CEP:** 88.040-900  
**UF:** SC **Município:** FLORIANOPOLIS  
**Telefone:** (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

## 10. APÊNDICES

## 10.1. APÊNDICE A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE IDADE CAPAZES



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MAIORES DE IDADE CAPAZES

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos,  
nacionalidade: \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, estado civil \_\_\_\_\_, profissão \_\_\_\_\_,  
endereço \_\_\_\_\_, paciente

atendido no ambulatório de Estomatologia - HU/UFSC e/ou Serviço de Odontologia do CEPON, estou sendo convidado a participar de um estudo intitulado "AVALIAÇÃO E ABORDAGEM DE OSTEORRADIONECROSE E MUCOSITE ORAL RÁDIO E QUIMIOINDUZIDA COM AUXÍLIO DE TERAPIA A LASER DE BAIXA POTÊNCIA". O objetivo desta pesquisa é avaliar e tratar, com auxílio de um aparelho a laser para uso dentro da boca, dos problemas que podem ocorrer na mucosa ("pele") da boca, de pacientes tratados com radioterapia e/ou quimioterapia. Os pacientes serão atendidos no Ambulatório do Hospital Universitário (HU) da UFSC e/ou Serviço de Odontologia do CEPON. O laser de uso dentro da boca tem uma baixa potência, não causando queimaduras ou machucados na mucosa bucal; pelo contrário, este tipo de luz tem efeitos analgésicos e anti-inflamatórios comprovados, podendo ajudar na cicatrização de feridas na boca.

Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar alguns benefícios, tais como o auxílio no tratamento da mucosite oral e osteorradionecrose, principais problemas na boca decorrentes da radioterapia e da quimioterapia. Espera-se que o tratamento leve a redução da dor na boca, melhorando a alimentação e diminuindo a chance de o paciente ficar muito debilitado e/ou de parar com o tratamento oncológico. O paciente que não tem problemas bucais, fala e continua de comunicando e convivendo com seus amigos e familiares, apresentando melhores condições emocionais e psicológicas. Além de que, serei encaminhado para tratamento odontológico convencional para o Centro de Especialidades Odontológicas – CEO/UFSC, residência multiprofissional do HU/UFSC, e/ou Serviço de Odontologia do CEPON quando necessário, antes, durante e após a realização da pesquisa.

Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis riscos decorrentes do estudo, principalmente a possibilidade do tratamento com laser não causar benefícios, o que não prejudicará em nada o tratamento do câncer. O laser de baixa potência pode prejudicar a visão caso o paciente e os profissionais que trabalham com ele não utilizem os óculos de proteção indicados pelo fabricante; as demais pessoas presentes no ambiente de uso do laser e que não estiverem utilizando os óculos deverão ser retiradas do local. Outro risco é da contaminação de um paciente para outro; para tanto, haverá um rígido controle de limpeza, com desinfecção do aparelho de laser com álcool e troca do filme de proteção do aparelho a cada paciente, além do uso de luvas descartáveis, gorro, máscara e jaleco pela pesquisadora e auxiliares. Não haverá riscos com a elaboração da pesquisa em relação ao tratamento oncológico do paciente, uma vez que a laserterapia de baixa potência não tem contra indicação e nem efeitos adversos. Nesta pesquisa não haverá grupo controle.

As pesquisadoras envolvidas com o referido projeto são Prof. Dra. Liliane J. Grando e mestranda Mariana Comparotto Minamisako, que poderão ser contactadas no ambulatório de estomatologia HU/UFSC, Campus Universitário, s/nº, Trindade - Florianópolis - SC - CEP 88040-900, pelos telefones (48) 37212094 e (48) 99752286, ou pelos emails maminamisako@yahoo.com.br e lilianejgrando@gmail.com para eventuais dúvidas.

Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo. Foi-me esclarecido, igualmente, que serão mantidos os métodos convencionais do tratamento da mucosite (bochechos com chá de camomila) e osteorradiocrose (antibioticoterapia, curetagem, antisepsia com clorexidine 0,12%).

É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

No entanto, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denuncia sobre este estudo devo ligar para o CEPESH/UFSC (48)37219206 ou email para cep.propesq@contato.ufsc.br

Este documento possui 2 vias, sendo uma para o paciente e uma para pesquisadora.

Florianópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

---

(Assinatura do sujeito de pesquisa)

---

Orientadora: Liliane Janete Grando CPF: 739.077.079-15

---

autora: Mariana Comparotto Minamisako CPF: 290.616.138-17

10.2. APÊNDICE B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 16 ANOS OU MAIORES DE 18 ANOS, PORÉM SEM CONDIÇÕES DE MANIFESTAR O SEU CONSENTIMENTO



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA MENORES DE 16 ANOS OU MAIORES DE 18 ANOS, PORÉM SEM CONDIÇÕES DE MANIFESTAR O SEU CONSENTIMENTO**

\_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_anos,  
nacionalidade: \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, estado civil \_\_\_\_\_, profissão \_\_\_\_\_,  
endereço \_\_\_\_\_, paciente  
atendido no ambulatório de Estomatologia - HU/UFSC e/ou Serviço de Odontologia do CEPON, neste ato  
representado por mim, \_\_\_\_\_anos,  
nacionalidade: \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, estado civil \_\_\_\_\_, profissão  
\_\_\_\_\_, endereço \_\_\_\_\_,  
\_\_\_\_\_, (grau de parentesco, ou qualificação como tutor ou curador) \_\_\_\_\_,

está sendo convidado a participar de um estudo intitulado "AVALIAÇÃO E ABORDAGEM DE OSTEORRADIONEKROSE E MUCOSITE ORAL RÁDIO E QUIMIOINDUZIDA COM AUXÍLIO DE TERAPIA A LASER DE BAIXA POTÊNCIA". O objetivo desta pesquisa é avaliar e tratar, com auxílio de um aparelho a laser para uso dentro da boca, dos problemas que podem ocorrer na mucosa ("pele") da boca, de pacientes tratados com radioterapia e/ou quimioterapia. Os pacientes serão atendidos no Ambulatório do Hospital Universitário (HU) da UFSC e/ou Serviço de Odontologia do CEPON. O laser de uso dentro da boca tem uma baixa potência, não causando queimaduras ou machucados na mucosa bucal; pelo contrário, este tipo de luz tem efeitos analgésicos e anti-inflamatórios comprovados, podendo ajudar na cicatrização de feridas na boca.

Fui alertado de que, da pesquisa a se realizar, posso esperar alguns benefícios para o meu representado, tais como o auxílio no tratamento da mucosite oral e osteorradionecrose, principais problemas na boca decorrentes da radioterapia e da quimioterapia. Espera-se que o tratamento leve a redução da dor na boca, melhorando a alimentação e diminuindo a chance de o paciente ficar muito debilitado e/ou de parar com o tratamento oncológico. O paciente que não tem problemas bucais, fala e continua de comunicando e convivendo com seus amigos e familiares, apresentando melhores condições emocionais e psicológicas. Além de que, meu representado será encaminhado para tratamento odontológico convencional para o Centro de Especialidades Odontológicas – CEO/UFSC, residência multiprofissional do HU/UFSC e/ou Serviço de Odontologia do CEPON quando necessário, antes, durante e após a realização da pesquisa.

Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis riscos decorrentes do estudo, principalmente a possibilidade do tratamento com laser não causar benefícios, o que não prejudicará em nada o tratamento do câncer. O laser de baixa potência pode prejudicar a visão caso o paciente e os profissionais que trabalham com ele não utilizem os óculos de proteção indicados pelo fabricante; as demais pessoas presentes no ambiente de uso do laser e que não estiverem utilizando os óculos deverão ser retiradas do local. Outro risco é da contaminação de um paciente para outro; para tanto, haverá um rígido controle de limpeza, com desinfecção do aparelho de laser com álcool e troca do filme de proteção do aparelho a cada paciente, além do uso de luvas descartáveis, gorro, máscara e jaleco pela pesquisadora e auxiliares. Não haverá riscos com a



elaboração da pesquisa em relação ao tratamento oncológico do paciente, uma vez que a laserterapia de baixa potência não tem contra indicação e nem efeitos adversos. Nesta pesquisa não haverá grupo controle.

As pesquisadoras envolvidas com o referido projeto são Prof. Dra. Liliane J. Grando e mestranda Mariana Comparotto Minamisako, que poderão ser contatadas no ambulatório de estomatologia HU/UFSC, Campus Universitário, s/nº, Trindade - Florianópolis - SC - CEP 88040-900, pelos telefones (48) 37212094 e (48) 99752286, ou pelos emails maminamisako@yahoo.com.br e lilianejgrando@gmail.com para eventuais dúvidas.

Também fui informado de que pode haver recusa à participação do estudo, bem como pode ser retirado o consentimento a qualquer momento, sem precisar haver justificativa, e de, por desejar sair da pesquisa, não haverá qualquer prejuízo à assistência que vem recebendo. Foi-me esclarecido, igualmente, que serão mantidos os métodos convencionais do tratamento da mucosite (bochechos com chá de camomila) e osteorradioneecrose (antibioticoterapia, curetagem, antisepsia com clorexidine 0,12%).

É assegurada a assistência do meu representado durante toda a pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo que eu queira saber antes, durante e depois da participação de \_\_\_\_\_.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, autorizo a participação de \_\_\_\_\_ na referida pesquisa, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação.

No entanto, caso ocorra algum dano decorrente da participação no estudo, este será reparado, conforme determina a lei.

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denuncia sobre este estudo devo ligar para o CEPESH/UFSC (48)37219206 ou email para cep.propesq@contato.ufsc.br

Este documento possui 2 vias, sendo uma para o paciente e uma para pesquisadora.

Florianópolis, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
RG: \_\_\_\_\_ (Assinatura do Representante legal do sujeito de pesquisa –  
anexar documento que comprove parentesco/tutela/curatela)

\_\_\_\_\_  
Orientadora: Liliane Janete Grando CPF: 739.077.079-15

\_\_\_\_\_  
autora: Mariana Comparotto Minamisako CPF: 290.616.138-17

## 10.3. APÊNDICE C: FICHA CLÍNICA

### FICHA CLÍNICA DO PACIENTE PRONTUÁRIO CLÍNICO Nº \_\_\_\_\_

#### TRATAMENTO E ABORDAGEM DE SEQUELAS DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO EM CAVIDADE BUCAL COM AUXÍLIO DE LASERTERAPIA E BAIXA POTÊNCIA

**IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:** Nome \_\_\_\_\_  
 Nasc.: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_ Sexo: ( ) F ( ) M Naturalidade: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_  
 End. Residencial: \_\_\_\_\_  
 Tel. \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

**EXAME SUBJETIVO - ANAMNESE: Queixa Principal** \_\_\_\_\_  
 História da Doença Atual: Classificação da lesão: \_\_\_\_\_  
 Estadiamento : \_\_\_\_\_ Tratamento Cirúrgico: ( ) Sim ( ) Não. Data da Cirurgia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Tratamento Quimioterápico: ( ) Sim ( ) Não Nº de Ciclos: \_\_\_\_\_  
 Droga/dose: \_\_\_\_\_ Droga/dose: \_\_\_\_\_  
 Tratamento Raditerápico: ( ) Sim ( ) Não Campo de irradiação: \_\_\_\_\_  
 Nº de Sessões: \_\_\_\_\_ Dose Diária: \_\_\_\_\_ Dose Total: \_\_\_\_\_  
 História Médica e Odontológica: \_\_\_\_\_

PERGUNTA	SIM	NÃO	OUTROS
Alergia			
Usa enxaguatório bucal?			Qual?
Tabagista?	Qtde/dia _____ Tempo de uso ____		
Ex-Tabagista?	Qtde/dia _____ Tempo de uso ____		Quando parou?
Etilista?	Qtde/dia _____ Tempo de uso ____		
Ex-Etilista?	Qtde/dia _____ Tempo de uso ____		Quando parou?

#### EXAME OBJETIVO - EXAME FÍSICO:

Geral: \_\_\_\_\_  
 Extra Oral: \_\_\_\_\_  
 Intra Oral: \_\_\_\_\_

ALTERAÇÕES PRESENTES	Sim	Não	PLANO DE TRATAMENTO
Mucosite Oral			( ) Laserterapia ( ) Chá de Camomila
Xerostomia			Uso de substituto salivar
Cárie de radiação			Aplicação tópica de flúor
Trismo			Fisioterapia
Alteração de paladar			
Candidíase			( ) Uso de anti-fúngico ( ) PDT
Osteorradionecrose			( ) PDT ( ) Câmara Hiperbárica ( ) Antibiótico. Qual?

**EVOLUÇÃO CLÍNICA / AVALIAÇÃO DO QUADRO DE MUCOSITE ORAL**

**PROTOCOLO DE LASERTERAPIA:** \_\_\_\_\_

Dia	Data	Sessão de RXT	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CLASSIFICAÇÃO DA MUCOSITE OMS	CLASSIFICAÇÃO DA MUCOSITE NCI-CTC	EAV inicial	EAV final
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
sem dor										Max. de dor

Grau	Escala OMS	NCI- CTC clínico	NCI- CTC funcional
0	Nenhuma alteração visível	Nenhuma alteração visível	Nenhuma alteração visível
1	Eritema	Eritema	Sintomas mínimos; dieta normal; sintomas respiratórios sem interferência funcional
2	Úlceras, mas apto a ingerir sólidos	Ulceração superficial ou pseudomembranas (menores que 1,5 cm)	Sintomático, porém pode deglutir dietas modificadas; sintomas respiratórios funcionais sem interferência com atividades da vida diária
3	Úlceras e apto a ingerir somente líquidos	Ulcerações coalescentes (maiores que 1,5 cm) ou pseudomembranas; sangramento c/ traumas menores	Sintomático e sem possibilidade de alimentação ou hidratação oral; sintomas respiratórios interferindo em atividades da vida diária.
4	Alimentação oral impossível	Necrose tecidual; sangramento espontâneo significativo; consequências com risco de morte	Sintomas associados aos riscos de morte
5	--	Morte	Morte

