



BR0645276



INIS-BR--3997

AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**“ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DO LASER DIODO  
EM BAIXA INTENSIDADE DE EMISSÃO INFRAVERMELHA  
PARA CASOS DE MUCOSITE BUCAL”**

**MARIA DO ROSÁRIO SANTOS FREIRE**

Dissertação apresentada como parte  
dos requisitos para obtenção do Grau  
de Mestre Profissional na área de  
Lasers em Odontologia.

Orientador:

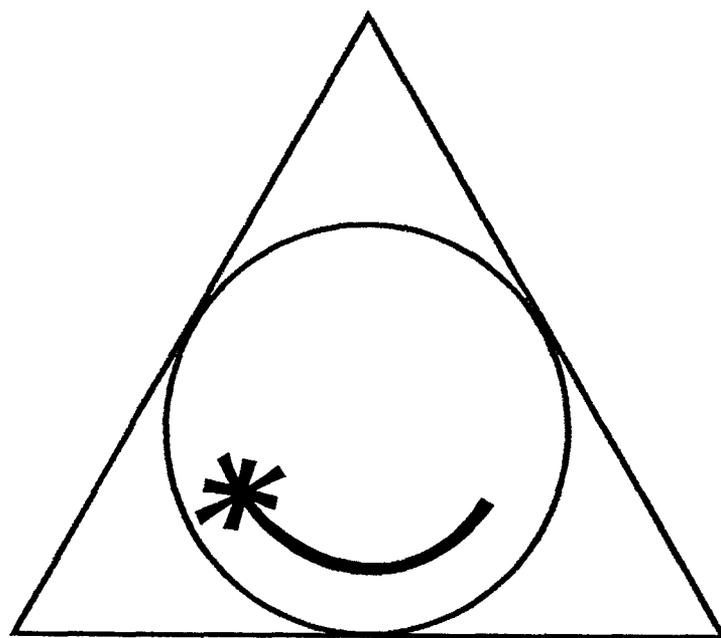
Prof. Dr. Eduardo De Bortoli Groth

Co-orientador:

Prof. Dr. Nilson Dias Vieira Junior

**São Paulo  
2004**





**MESTRADO PROFISSIONALIZANTE DE LASER EM  
ODONTOLOGIA**

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA**

**“ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DO LASER DIODO EM BAIXA  
INTENSIDADE DE EMISSÃO INFRAVERMELHA PARA CASOS DE  
MUCOSITE BUCAL”**

**MARIA DO ROSÁRIO SANTOS FREIRE**



Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Mestre Profissional na área de Laser em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo De Bortoli Groth

Co-orientador: Prof. Dr. Nilson Dias Vieira Junior

SÃO PAULO- 2004

## AGRADECIMENTOS

Primeiro ao Deus, todo poderoso, que me conduziu e orientou até aqui, aos funcionários e representantes do sistema público de saúde, onde, apesar das dificuldades, atuam de forma consciente e carinhosa. Em especial à equipe da ala de quimioterapia do Hospital Alfredo Abrão: Paulo, Alexandre, Eliane, Ana Paula, Flávio e Marisa; aos examinadores que dedicaram tempo e observação nesta pesquisa: Moacyr e Anderson; à equipe administrativa e diretoria do referido hospital que me acolheu em sua casa abrindo as portas à pesquisa científica.

Principalmente aos pacientes, meu sincero agradecimento, estima e consideração por toda a força e demonstração de grandeza e determinação frente aos seus quadros de sofrimento e aflição. Mesmo no momento de dor que atravessavam em suas vidas, ensinavam-me o significado da coragem, bravura e fé. Aprendi e muito nos últimos meses, sentimentos que levarei pelo resto dos meus dias, rostos que nunca deixarão de fazer parte das minhas preces, carinho que trarei comigo no coração para sempre por toda essa gente.

Agradeço ao orientador Prof. Dr. Eduardo Groth, ao co-orientador Prof. Dr. Nilson Dias Vieira, pois demonstraram atenção e respeito em todos os momentos; agradeço a toda equipe de coordenadores do LELO e IPEN, professores incentivadores e principalmente aos que não acreditaram, a princípio nesta pesquisa, em se tratando de tempo hábil e disponibilidade para devida feitura, também me fizeram caminhar a passos largos. Meu muito obrigada à equipe de funcionários: Gladys, Elza, Fernando, Liliane, Haroldo e Cida, por suas palavras de compreensão e equilíbrio em diversos momentos; também ao Roney da informática por todo seu apoio e aos estatísticos: Erlandson e José Roberto.

Agradeço ainda aos meus familiares, apesar de nem sempre entenderem minha ausência, compromisso, determinação e distância, sempre estiveram do meu lado me incentivando e vibrando com minha busca. Todo meu agradecimento ainda é pouco por tantos e todas as situações que devo sempre agradecer.

## DEDICATÓRIA

Dedico esta pesquisa à minha mãe Rita e Carolina, ao meu pai Almir e Abílio, aos meus tios, avós, irmãos e amigos que estiveram e estão do meu lado como base emocional e de princípios. Também a todos que poderão se beneficiar de alguma forma com este estudo.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos  
não é senão uma gota no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

Madre Teresa de Calcutá

# “ESTUDO CLÍNICO DOS EFEITOS DO LASER DIODO EM BAIXA INTENSIDADE DE EMISSÃO INFRAVERMELHA PARA CASOS DE MUCOSITE BUCAL”

MARIA DO ROSÁRIO SANTOS FREIRE

## RESUMO

O tratamento quimioterápico, associado ou não, à radioterapia e cirurgia concomitante, pode ser indicado para pessoas acometidas por algumas patogenias como o câncer. Vários efeitos colaterais podem se manifestar como consequência deste tratamento; na cavidade bucal, a mucosite é de grande prevalência e responsável por quadros de morbidade e até mortalidade. A pesquisa ora apresentada visa a melhoria na qualidade de vida destes pacientes, por meio da irradiação com laser de meio ativo de GaAlAs, em regime contínuo, de baixa intensidade, com potência de 60mW, diodo atuando no infravermelho, com comprimento de onda de 780nm, fluência de 7,5J/cm<sup>2</sup> e 6,0J/cm<sup>2</sup>, grupos terapêutico e preventivo, respectivamente, além do grupo controle sem irradiação. Dois protocolos foram estudados, em pacientes sob regime de quimioterapia à base de 5-fluorouracil e suas combinações, visto que atualmente a poliquimioterapia é o mais indicado protocolo, seja ele neoadjuvante, adjuvante, potencializador ou paliativo, dentro da terapêutica quimioterápica. Em um contexto de 60 pacientes investigados, 16 participaram diretamente dos protocolos de irradiação, submetidos a 10 dias de aplicação terapêutica e 11 dias das irradiações preventivas. Os primeiros apresentaram 50% de cicatrização total das lesões e significativa redução dos quadros de dor (VAS= 0 com p =0,01). Já no grupo de irradiações preventivas (D-5, D e D+5), ou seja, dia da QT, 5 dias antes do início da quimioterapia e até 5 dias depois, somente 1 participante apresentou alguma manifestação da lesão em cavidade bucal, após aproximadamente 4 meses de controle. Em vista dos resultados obtidos nesta pesquisa, os protocolos de irradiação preventiva e terapêutica se mostraram efetivos e sugestivos da prática de outras investigações comprobatórias e que traduzam cientificamente, como ora apresentado, a eficiência do tratamento e adjuvância desta técnica na terapia de lesões de mucosite.

# "EFFECTS OF THE INFRARED DIODE LOW INTENSITY LASER THERAPY FOR ORAL MUCOSITIS: A CLINICAL TRIAL "

MARIA DO ROSÁRIO SANTOS FREIRE

## ABSTRACT

Chemotherapy associated or not with radiotherapy and surgery may be used for treating patients presenting some pathogenies such as cancer. Many side effects are visibly in the mouth in several forms as a consequence of this treatment and oral mucositis is the most common, with great prevalence, causing degrees of morbity and even death. This research is about improving the quality of life for these patients by using of laser radiation through a GaAlAs active medium, in a continuous manner, with a low power ( 60mW), the diode laser acting at 780nm wavelenght infrared, with a energy density 7,5 J/cm<sup>2</sup> and 6,0 J/cm<sup>2</sup>, for the therapeutic and preventive groups respectively, and a third control group without radiation. Two protocols were studied in patients during 5-fluorouracil chemotherapeutic regime and combinations, because nowadays polichemotherapy is used, an associations of drugs, for a neoadjuvant treatment, adjuvant, potencionalize or paliative means, for the chemotherapy treatment. In a context of 60 patients, 16 patients had received the laser irradiations doses, 10 days for the therapeutic protocols and 11 days for the preventive irradiations. The therapeutic group presented a 50% of the total healing process and significant decrease in symptoms of pain ( VAS=0 with p =0,01). For the preventive irradiations (D-5, D, D+5), that means the day of the QT, 5 days before the chemotherapy regime starts until 5 days later, only 1 patient had some kind of ulceration during more than four months of control. Results of the present study showed to be effective and promissing for both employed protocols, therapeutic and preventive. Further studies must be developed in order to improve the present results.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS.....	14
3	REVISÃO DE LITERATURA	
3.1.	A QUIMIOTERAPIA.....	15
3.2.	A MUCOSITE.....	21
3.3.	O LASER.....	26
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	32
5	RESULTADOS.....	37
6	DISCUSSÃO.....	45
7	CONCLUSÃO.....	50
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
9	ANEXOS.....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LASER: Light **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation- amplificação da luz por emissão estimulada de radiação

MASTER: **M**acrowaves **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation- amplificação de micro-ondas por emissão estimulada de radiação.

QT: Quimioterapia

DNA: Ácido desoxirribonucléico

RNA: Ácido ribonucléico

ACTH: Hormônio adenocorticotrófico

ATP: Adenosina trifosfato

5-FU: 5-fluorouracil

FUDR: Fluorpirimidinas

6MP: Mercaptopurina

G<sup>2</sup>: Fase de mitose

S: Fase de síntese do DNA

CTP-11: Irinotecan

EV: Endovenosa

RT/ RTX: Radioterapia

LEUCO: Leucovorin

CICLOF: Ciclofosfamida

VINCR: Vincristina

ADRI: Adriplastina

CIS: Cisplatina

MTX: Methotrexato

TMO: Transplante de medula óssea

GaAAs: Gallium Aluminum Arsenide- arseneto de gálio e alumínio

He: Hélio

Ne: Neônio

IR/ IV: Infrared/ infravermelho

UV: Ultravioleta

LILT: Low Intensity Laser Therapy - terapia com laser em baixa potência

Gy: Gray

$\mu\text{m}$ : Micra

nm: Nanômetro

mW: Miliwatt

W: Watt

mm: Milímetro

A: Área

D: Dose ou fluência da energia de entrega

P: Potência

E: Energia

D: Dia

t: Tempo

s: Segundo

I: Intensidade

J: Joule

WHO: World Health Organization- Organização Mundial de Saúde

VAS: Visual Analogue Scale- escala visual analógica

GVHD: Graft versus host disease- doença do enxerto versus o hospedeiro

mg: Miligrama

Kg: Kilograma

$\text{m}^2$ : Metro quadrado

et al: E colaboradores

pH: potencial hidrogênico

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

AIDS: Síndrome da imunodeficiência adquirida

## LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

<b>Quadro 01-</b> Grupos experimentais e seus respectivos tratamentos.....	34
<b>Tabela 01-</b> Distribuição percentual de pacientes que apresentaram mucosite por tratamento.....	37
<b>Tabela 02-</b> Distribuição percentual de pacientes que apresentaram mucosite por sexo, grupos I e II.....	38
<b>Tabela 03-</b> Distribuição percentual de pacientes que apresentaram mucosite por sexo, grupos I, II e III.....	38
<b>Gráfico 01-</b> Distribuição da faixa etária dos pacientes que apresentaram mucosite...	39
<b>Tabela 04-</b> Estatística descritiva da faixa etária dos pacientes por detecção de mucosite, grupos I e II.....	39
<b>Tabela 05-</b> Estatística da média de idade e ocorrência de mucosite, nos grupos I, II e III.....	39
<b>Tabela 06-</b> Distribuição de frequências da dosagem do quimioterápico 5-FU.....	40
<b>Tabela 07-</b> Distribuição em relação a localização do tumor e aparecimento de mucosite.....	Anexo IV
<b>Gráfico 02-</b> Distribuição de frequência da utilização do quimioterápico 5-FU e suas combinações.....	41
<b>Quadro 02-</b> Distribuição da dor segundo escala VAS nos 10 dias de irradiações do grupo I.....	42
<b>Quadro 03-</b> Distribuição inicial e final da escala VAS e graus de mucosite nos integrantes do grupo I.....	43
<b>Tabela 08-</b> Distribuição da ocorrência de mucosite nos grupos I, II e III.....	44
<b>Tabela 09-</b> Distribuição da ocorrência de mucosite nos grupos II e III.....	44

# 1 INTRODUÇÃO

Na história pode-se relacionar, ao longo dos tempos, a busca humana ao desenvolvimento técnico-científico na constante procura de meios e recursos necessários à melhoria da qualidade de vida das civilizações.

A quimioterapia antineoplásica ou antitumoral usualmente acarreta efeitos bucais inconvenientes e graves, em certos casos, colocando em risco a vida e estabilização da saúde geral dos pacientes. Este tratamento, na atualidade é realizado concomitantemente com a radioterapia e cirurgias de remoção da região afetada, para maior eficiência terapêutica, porém debilitando ainda mais as condições gerais dos pacientes<sup>1</sup>.

Mucosites, infecções, xerostomias, dores, dificuldade na alimentação e deglutição, alteração do paladar, são alguns dos efeitos advindos da quimioterapia e com manifestação bucal<sup>2</sup>. A mucosite pode ser assim brevemente definida como um efeito colateral indesejável e observada em tratamentos radioterápicos, quimioterápicos e em transplantes de medula óssea. Apresenta-se como eritema, ulceração, sangramento e edema, geralmente acompanhados de dor<sup>3</sup>.

O LASER, acrônimo das palavras inglesas "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation" (amplificação da luz por emissão estimulada de radiação), vem de encontro às necessidades de regeneração celular, por seu estímulo biomodulador, bioquímico e bioenergético, quando administrado em baixas intensidades, em doses adequadas e áreas previamente definidas<sup>4</sup>. Pode-se citar a pesquisa de Eduardo, em 2003, quando foram verificados dois comprimentos de onda, em baixa intensidade para casos de mucosites advindas de transplantes de medula óssea, em estudo duplo-cego com 70 pacientes<sup>5</sup>.

Desde a descoberta da emissão estimulada por Einstein, em 1917 e sua realização prática por Maiman<sup>6</sup>, as propriedades terapêuticas da luz laser vêm sendo aplicadas para o tratamento das mais diversas patologias. Há resultados de sua

ação analgésica, antiinflamatória, antiedematosa, ação de regeneração e cicatrização tecidual, mas, muito ainda se tem a pesquisar sobre os efeitos dos distintos mecanismos de interação tecidual luz-matéria, na busca de otimizar o processo e proporcionar melhor qualidade de vida aos indivíduos<sup>7</sup>.

Em 1960, Maiman desenvolveu o primeiro laser, ativado por rubi; desde então, iniciou-se uma nova era na área de prevenção terapêutica e cirúrgica, em cortes e vaporizações de tecidos. Os lasers em baixa intensidade também foram estudados para propósitos terapêuticos, desde essa década, para bioestimulação, ou seja, qualquer estímulo, agente ou ação que possa produzir respostas fisiológicas com aumento da atividade celular. Os lasers com baixas densidades de energia e que possuem comprimentos de onda capazes de penetrar nos tecidos, podem produzir respostas satisfatórias, principalmente para supressão da dor e aceleração na cicatrização de feridas, como demonstraram muitos experimentos<sup>8, 9, 10, 11, 12</sup>.

Tradicionalmente, no Brasil, o contato entre cirurgiões-dentistas e médicos é muito deficiente, sendo mais rara a participação do cirurgião-dentista nas equipes médicas em hospitais. Já se verifica a necessidade de se modificar este quadro, com treinamento adequado do cirurgião-dentista de forma a torná-lo parte integrante de equipes médicas multidisciplinares. Especialidade como a medicina bucal torna-se extremamente importante, tendo como exemplo típico o tratamento oncológico, onde a odontologia pode e deve suprir as necessidades de cuidados especiais<sup>2</sup>.

Observou-se que a mucosite pode induzir a dor severa e debilitante, com aumento significativo dos quadros de morbidade das terapias do câncer e pode ser suficientemente intensa para levar a necessidade de altas doses de analgésicos opióides e nutrição enteral ou parenteral. Em se tratando de mucosites severas, estas ainda podem levar a modificações do plano de tratamento e até a suspensão da terapia, com impacto negativo na sobrevivência do paciente. Estas são freqüentemente associadas com náuseas, vômitos, diarréias, dores e com considerável redução do conforto e da sensação de bem-estar dos pacientes, com disfunção do sono, anorexia e perda de peso<sup>13, 14, 15, 16, 17, 3, 18, 5, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 6, 2, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36</sup>.

O uso da terapia à laser em baixa intensidade vem sendo pesquisada com o intuito de estabelecer novos protocolos preventivos e de tratamentos dos quadros de mucosite e da conseqüente dor. A terapia demonstra ser de manuseio simples e atraumático, quando devidamente administrada, com índices de comprovada aceitação pelos pacientes; diminuição da dor e menor tempo de reparo tecidual. Os estudos devem continuar com a finalidade de se otimizar os protocolos e se estabelecer adequadas doses de entrega de energia laser para estabilização, regressão e prevenção das afecções de mucosite, com conseqüente melhora da qualidade de vida dos indivíduos e diminuição dos gastos públicos na área.

## 2 OBJETIVOS

A presente pesquisa teve como propósitos: avaliar a cicatrização tecidual e dor em lesões de mucosite na cavidade bucal, bem como a prevenção da mesma com o emprego de energia laser em baixa intensidade, em decorrência dos tratamentos quimioterápicos atuais.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 A QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia (QT) é o nome genérico atribuído ao tratamento de qualquer doença por meio de substâncias químicas citotóxicas. Embora associada ao câncer, algumas drogas são utilizadas no tratamento de doenças como: psoríase, esclerose múltipla, artrite reumatóide e alguns tipos de insuficiência renal <sup>1</sup>. Pode também ser definida como método que utiliza compostos químicos chamados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de QT antineoplásica ou antitumoral <sup>37</sup>.

A quimioterapia pode ser feita com a aplicação de um ou mais quimioterápicos. O uso de drogas isoladas, monoquimioterapia, mostrou-se ineficaz em induzir respostas completas ou parciais significativas, na maioria dos tumores, sendo atualmente de uso muito restrito. A poliquimioterapia é de eficácia comprovada e tem como objetivos: atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizar a ação sinérgica das drogas, diminuir o desenvolvimento de resistência às drogas e promover maior resposta por dose administrada. Pode ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia <sup>37</sup>.

Os agentes antineoplásicos afetam tanto as células normais como as neoplásicas, porém, acarretam maior dano às células malignas do que às dos tecidos normais, devido às diferenças quantitativas entre os processos metabólicos dessas duas populações celulares. Os citotóxicos não são letais às células neoplásicas de modo seletivo <sup>1, 24, 37</sup>.

O Ministério da Saúde, em 1995, classificava os tipos de quimioterapia em: neoadjuvante, realizada antes do procedimento terapêutico principal, com objetivo de promover a redução de possíveis tumores de tratamento locorregional, diminuir o

risco de metástase e evitar cirurgias mutilantes; adjuvante, após procedimento terapêutico principal, com objetivo de destruir células residuais, micrometástases, permitindo períodos mais prolongados de remissão ou até mesmo a cura; curativa, utilizada para erradicar qualquer evidência de neoplasia; potencializadora, concomitante com a radioterapia, objetiva aumentar a ação da irradiação e a paliativa, usada para alívio dos sintomas decorrentes da proliferação tumoral e melhora da qualidade de vida do paciente<sup>1</sup>.

A maioria das complicações bucais advindas da quimioterapia é resultante da mielossupressão, imunossupressão e do efeito citotóxico direto nos tecidos bucais. Os problemas clínicos principais, associados à QT, na cavidade bucal são: a mucosite, a infecção local e/ou sistêmica e a hemorragia, sendo a primeira foco do presente estudo<sup>38</sup>.

A classificação dos agentes antineoplásicos baseia-se na fase do ciclo celular em que atua, mecanismo de ação e estrutura química. Os agentes de ação específica atingem as células que se encontram na mesma fase de divisão do agente antitumoral. O ciclo citotóxico pode ser maior se esses agentes forem infundidos em doses fracionadas ou em infusão contínua. Os agentes de ação não específica atingem todas as células, independente da fase do ciclo de divisão em que se encontra, sendo mais eficazes se administrados *in bolus*, pois o número de células atingidas é proporcional à quantidade de droga administrada<sup>39</sup>.

Baseado na estrutura bioquímica, os agentes antineoplásicos podem ser classificados em: os agentes alquilantes, que formam o grupo de agentes antitumorais mais antigo e mais amplamente utilizado; seu mecanismo de ação se dá durante a replicação do DNA através de ligações covalentes e os principais sítios são os átomos de carbono, nitrogênio, oxigênio e fósforo da molécula alvo do DNA. São considerados de fase não específica, atuam em todas as fases do ciclo celular, mas preferencialmente na fase S (fase de síntese do DNA). Incluem-se neste grupo: mecloretamina, melfalano, bussulfan, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, dacarbazina, clorambucil, lomustina, cisplatina, carboplatina<sup>40</sup>.

Os agentes antimetabólicos constituem um grupo de agentes antineoplásicos de grande versatilidade terapêutica. Seu mecanismo de ação é a inibição da síntese de proteínas, substituindo metabólitos errôneos ou estruturas análogas durante a síntese do DNA, impedindo a duplicação e separação das cadeias de DNA. Incluem-se neste grupo: citarabina, metotrexato, fluoropirimidinas (5-FU, FUDR), gencitabina, fludarabine, mercaptopurina (6MP) e 6 tioguanina <sup>40</sup>.

Antibióticos antitumorais que são produtos da fermentação de fungos com atividade antimicrobiana e propriedades citotóxicas; interferem na síntese e função dos ácidos nucleicos através da intercalação, impedindo a duplicação e separação das cadeias de DNA. São drogas de ciclo celular específico. Encontram-se neste grupo as drogas: bleomicina, mitoxantrona, actinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, epirubicina, idarrubicina e mitomicina C <sup>24</sup>.

Os alcalóides de plantas, também como agentes antineoplásicos: *Vinca rósea*, droga de ciclo celular específico, atua sobre a fase G<sup>2</sup> e mitose, impedindo proliferação de proteína tubulina responsável pela formação de microtúbulos para o fuso mitótico e dos túbulos responsáveis pelo transporte de substâncias e organelas citoplasmáticas, é encontrada na vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbine; *Taxus* (taxanes), que estabiliza microtúbulos impedindo o progresso celular na metáfase/anáfase é representada por paclitaxel e docitaxel; *Podofilum peltatum*, que inibe a topoisomerase II, a síntese do DNA e atua no final da fase S, representada por etoposide e teniposide; e *Camptotheca acuminata*, inibe a topoisomerase I, síntese do DNA e atua no final da fase S, sendo seus principais representantes irinotecano e topotecano <sup>24</sup>.

Agentes hormonais representados por: antiandrogênicos que alteram a função da glândula hipófise, impedindo crescimento de células tumorais andrógeno-dependentes; os corticóides que apresentam citotoxicidade quando usados em certas doenças onco-hematológicas; os antiestrogênicos que agem inibindo o crescimento de células tumorais estrógeno-dependentes; a progesterona que bloqueia o eixo hipotálamo- hipófise, promovendo a queda de outros hormônios ou usado de maneira paliativa para aumento de peso (caquexia neoplásica); os inibidores aromatase são

inibidores seletivos da enzima aromatase que entra na supra renal, bloqueando a produção de hormônios esteroidais<sup>39</sup>.

Como parte de uma primeira geração de drogas desenvolvidas entre os anos 40 e 60, o 5-fluorouracil mostrou-se eficiente na melhora da sobrevida de alguns casos mais avançados de câncer e, excepcionalmente, até curavam outros. Heidelberger demonstrou que células de hepatoma de ratos utilizavam uracil, mais eficientemente, que células de mucosa normais em sofisticado experimento para a época. Foi uma das primeiras drogas quimioterápicas produzidas por meio de observação do efeito citotóxico em culturas de células cancerosas<sup>22</sup>.

Ensiminger et al, relataram que após a infusão de 5-FU, já na primeira passagem hepática, até 50% da droga é eliminada. Administrado *in bolus* ou de forma lenta (infusão contínua), rapidamente identifica-se níveis significativos no líquido, no meio intersticial e nos líquidos do terceiro espaço. Tanto a administração regional, quanto a infusão endoarterial são estratégias para maximizar o efeito local e reduzir a toxicidade sistêmica<sup>22</sup>.

Apesar de ser uma droga clássica no tratamento de diversos tipos de câncer, é sabido que menos de 30% dos pacientes respondem ao medicamento, quando o 5-FU é utilizado isoladamente, significando que a resposta individual é imprevisível antes do início do tratamento<sup>39</sup>. Utiliza-se de estratégias para aumentar a chance de resposta deste medicamento com o uso de moduladores biológicos como o leucovorin, Irinotecan (CPT-11), methotrexate, platinas ou radiação ionizante; mais recente e sofisticado seria o método de exame para verificar a compatibilidade genética individual em relação a droga<sup>22</sup>.

Quanto aos seus efeitos tóxicos, as fluoropirimidinas estão relacionadas principalmente a tecidos com divisão celular aumentada, primariamente o trato gastrointestinal (mucosite, diarreia, proctite) e a medula óssea (mielossupressão-leucopenia, anemia, plaquetopenia). Segundo Ansfield et al, 1977, o espectro de toxidade varia com a dose, o esquema e a via de administração. Os primeiros regimes testados

baseavam-se na administração escalonada de 5 dias de 5-FU ( doses entre 10 a 15 mg/ kg/ dia ), EV, *in bolus*, seguido de aplicações diárias com metade da dose inicial, completando um total de 11 doses ou até o aparecimento de toxicidade limitante; regime este que registrou mortalidade de 3% e foi modificado para 5 dias e posteriormente, doses semanais segundo indicação do quadro. Os efeitos colaterais mais observados foram: leucopenia, mucosite, náuseas, vômitos, diarreia e dermatites<sup>41</sup>.

Atualmente o esquema de administração mais usado, com o 5-FU, consiste em doses EV, *in bolus*, durante 5 dias seguidos, com intervalos de 4 semanas ou com o aparecimento de mucosite e diarreia, como fatores limitantes da dose. Com o esquema de doses semanais únicas, a toxicidade se mostra semelhante. A mielossupressão observada nos casos de infusão contínua costuma ser menos severa do que as que ocorrem nos métodos de administração com doses *in bolus*, regime muito empregado para evitar-se a interrupção do tratamento<sup>39, 22</sup>.

Há perspectivas futuras mais promissoras, na associação do 5-FU com novos agentes e tem sido empregado em diversos centros. Pode-se exemplificar o inibidor da topoisomerase 1, Irinotecan (CPT11), apresentando respostas entre 10 a 20% em pacientes metastáticos que já receberam quimioterapia prévia com 5-FU. Estudos em centros europeus comparam o tratamento com 5-FU versus suporte clínico, tendo em vista uma melhor qualidade de vida e de sobrevida nos pacientes tratados com CPT11, após falha do 5-FU. Dois estudos em fase III randomizados e prospectivos comparam a combinação de 5-FU, leucovorin e CPT11, em diferentes esquemas de administração, com resultados vantajosos em relação às taxas de respostas, sobrevida global e tempo livre de progressão<sup>22</sup>.

As drogas antitumorais não fazem distinção entre as células malignas e células normais, potencialmente destruindo ambas. O básico apropriado para quimioterapia em câncer é se maximizar a destruição das células tumorais e minimizar o dano às células normais. Infelizmente, muitas drogas anticâncer têm apenas uma pequena margem entre a dose tumoricida e a dose tóxica. Combinação de drogas com diferentes mecanismos de ação estendem a extensão da atividade antitumoral e diminuem o risco de

toxicidade, com a diminuição da dose efetiva de cada componente. Estas combinações de quimioterápicos incluem drogas células ciclo-dependentes e ciclo-independentes, cobrindo ambas as fases proliferativa e vegetativa do ciclo celular <sup>18</sup>.

Diversos órgãos e sistemas podem ser atingidos provocando efeitos colaterais e toxicidades, tais como a toxicidade hematológica, que compromete o restabelecimento orgânico e deve ter sua monitoração rigorosa, pois assim há condições de verificar a ocorrência do NADIR, isto é, o tempo decorrido entre a aplicação da QT e o menor valor de contagem hematológica que varia entre 10 a 14 dias, e o tempo de recuperação da medula óssea, que varia entre 15 a 21 dias após a aplicação do quimioterápico <sup>1</sup>.

A mucosite é fator de desconforto e limitação do tratamento, como as células da mucosa possuem um alto índice de proliferação e se renovam em um período de 7 a 14 dias; durante o tratamento quimioterápico há interferência da droga em relação ao ciclo celular, impedindo sua renovação e favorecendo o aparecimento da mucosite <sup>1, 38, 29</sup>.

Nenhuma parte do corpo reflete as complicações da quimioterapia para o câncer tão visível e tão nítido como a boca. A infecção, hemorragia, citotoxicidade, nutrição e sinais neurológicos da toxicidade das drogas quimioterápicas são refletidas na cavidade bucal com mudanças de coloração, características, conforto e continuidade da mucosa. Em ambas terapias, QT e RT, as complicações orais variam em padrão, duração e número; e nem todo paciente é susceptível a desenvolver todas as complicações <sup>18</sup>.

### 3.2 A MUCOSITE

A mucosite bucal é um efeito tóxico que aflige pacientes com câncer que utilizam drogas na QT sistêmica ou irradiação de cabeça e pescoço. Devido à dor severa, a mucosite interfere na qualidade de vida e nutrição; como também aumenta o risco de infecções nos pacientes imunocomprometidos, devido a quebra de barreira e geralmente é fator limitante da dose, interferindo negativamente na terapia anti-câncer <sup>38, 27</sup>.

Alguns fatores podem interferir no aparecimento e gravidade da mucosite, como a idade, os jovens são mais suscetíveis que os idosos, devido ao número de mitose no epitélio basal ser maior; higiene inadequada; tipo de neoplasia, mais intensa nas leucemias e linfomas; protocolos de altas doses; exposição a agentes físicos ou químicos; desnutrição protéica e desidratação <sup>24</sup>.

A trombocitopenia causada pela leucemia, linfoma ou mielossupressão, geralmente ocasiona mucosite acompanhada de sangramento oral em pacientes imunocomprometidos. Quando a trombocitopenia é severa predispõe o paciente ao sangramento no simples procedimento mecânico de escovação dental, aumentando o risco de septicemias <sup>38, 21</sup>.

Conforme, Epstein & Schubert, em 1999, a mucosite ulcerativa oral é dolorosa e debilitante, condição que pode significativamente interferir na quimioterapia do câncer e terapia de irradiação. Como potenciais seqüelas se incluem a dor severa, o aumento do risco de infecção local e sistêmica, comprometimento oral e da função faríngea e sangramento, que afetam a qualidade de vida e pode prolongar o tempo de internamento, com isso há aumento no custo do tratamento. Acrescentam os autores, que os pacientes em imunossupressão e mielossupressão, a infecção representa um risco significativo que causa morbidade e até mortalidade <sup>20</sup>.

A Organização Mundial de Saúde, em 1979, graduou a mucosite em: 0, 1, 2, 3 e 4. O grau zero representa nenhuma alteração. O primeiro grau representa o

aparecimento de ulceração e eritema. O segundo grau, eritema e úlcera causando dificuldade de ingestão de sólidos. O terceiro grau representa úlceras e impossibilidade de ingestão de sólidos. O quarto grau representa a impossibilidade de alimentação <sup>40</sup>.

Hickey, em 1982, desenvolveu método para medir a alteração tecidual da mucosite na cavidade oral, classificou em graus 0, 1, 2 e 3. Grau 0: sem estomatite. O grau 1: área gengival irritada ou o paciente se refere a leve sensação de queimação ou desconforto na cavidade bucal. Grau 2: eritema moderado e presença de ulcerações ou manchas brancas; o paciente se queixa de dor, mas pode comer, beber e engolir. Grau 3: presença de grave eritema e ulcerações ou manchas brancas; o paciente se queixa de intensas dores e não consegue comer beber ou engolir <sup>16</sup>.

Van Der Schuren, citado por Spikervet, em 1991, concluiu que muitos métodos têm sido descritos pra quantificar a severidade da mucosite bucal e de maneira geral os autores não citam o grau nem o nível. Via de regra encontra-se uma associação com os efeitos colaterais generalizados, distúrbios da fala, mastigação, entre outros, citam dados imprecisos e de difícil interpretação, quando se referem a eritema "leve" ou "pronunciado", inadequados para mensuração. Assim enfatizou a importância da graduação da mucosite e classificou, segundo relação dose/ resposta como sendo nos níveis 0, 1, 2, 3 e 4. O nível 0, sem alteração. O nível 1, com leve eritema. O nível 2, presença de eritema pronunciado. O nível 3, a mucosite com manchas espalhadas. O nível 4, presença de mucosite confluyente e placas com 5 milímetros <sup>33</sup>.

A mucosite bucal é conseqüência de um efeito tóxico dos agentes da QT e irradiação nas células da mucosa bucal <sup>21, 31, 32</sup>. Complexas hipóteses vêm sendo propostas para explicar o mecanismo pelo qual a mucosite se desenvolve e é resolvida, baseado em 4 fases: uma fase inicial de inflamação ou fase vascular; fase epitelial; fase ulcerativa ou bacteriológica e fase cicatricial <sup>32</sup>.

Carl, em 1993, estimou que cerca de 50% dos pacientes com câncer desenvolveram efeitos agudos ou crônicos, nas terapias de radiação e quimioterapia sistêmica. Citou ulcerações na mucosa, alterações ósseas, defeitos no desenvolvimento

dental, sangramento, infecções de origem bacteriana, fúngica ou viral, deficiência nas glândulas salivares, cáries de radiação e doenças periodontais. Nas mudanças salivares, além da xerostomia, que relacionou com a área de tratamento e idade do paciente, observou interrelação na dosagem da radiação <sup>16</sup>.

Entre as drogas quimioterápicas que tipicamente causam a mucosite bucal incluem-se: metotrexato, doxorrubicina, 5-fluorouracil e bleomicina. Embora seja difícil se prever quais pacientes em regime de QT com estas drogas irão desenvolver a mucosite, existem muitos estudos que sugerem ser uma pobre higiene oral um fator predisponente <sup>28</sup>.

A administração do 5-FU induzindo estomatites parece estar relacionada com diversos fatores. Maior quantidade de mucosite é vista em altas doses de 5-FU, em infusões intravenosas contínuas, em oposição à administração intermitente *in bolus* <sup>18</sup>. O uso de outras drogas citotóxicas combinadas como o MTX, doxorrubicina e leucovorin, induzem à produção do aumento da citotoxicidade do 5-FU e conseqüente aumento do quadro de mucosite <sup>23</sup>.

A microflora oral pode também ter seu papel na progressão da destruição da mucosa, como sugerido em estudos da flora com bactérias gram-negativas, na mucosite radioinduzida, e uma pobre higiene oral é associada a mucosites mais severas. Intensiva higiene oral tem sido documentada para redução da mucosite oral, em pacientes com TMO (transplante de medula óssea), enquanto não é acrescentado o risco de bacteremias <sup>15</sup>.

O efeito citotóxico da quimioterapia na replicação das células da mucosa oral pode resultar em mucosite bucal severa. O paciente sente uma sensação de queimação na mucosa com uma semana de administração da droga; a mucosa pode parecer eritematosa. A lesão subseqüente ulcera, tanto permanecendo focal ou sendo difundida no tecido. As alterações histológicas associadas com estes achados clínicos na maioria das vezes incluem: degeneração de colágeno, degeneração das glândulas

salivares menores, atrofia epitelial e displasia. Uma vez ulcerada a mucosa bucal pode ser secundariamente infectada durante as granulocitopenias. Então as mucosites induzidas por drogas representam um portal de entrada para as infecções sistêmicas<sup>28</sup>.

Os sinais e sintomas mais observados na mucosite são: queixa de dor, hiperemia, edema, sialorréia e ulceração. A infecção secundária e a hemorragia podem comprometer a alimentação, comunicação verbal, higiene oral e a auto-imagem. Quando associada à mielodepressão e ao trauma da mucosa, pode desencadear a contaminação das úlceras por bactérias, vírus e fungos<sup>1,29</sup>.

A dor associada com a mucosite é dependente do grau de destruição tecidual, excitação dos receptores da dor, elaboração da inflamação e mediadores da dor. O diagnóstico da mucosite é primeiramente clínico e é baseado nos achados clínicos e conhecimento da natureza e tempo de manipulação médica; começa aproximadamente do 5° ao 10° dia pós quimioterapia, com resolução em mais de 90% dos pacientes da segunda à terceira semana, com coincidente restabelecimento na contagem das células brancas; a destruição da mucosa é freqüentemente bilateral e envolve primeiro áreas não queratinizadas<sup>20</sup>.

Epstein, em 1991, pesquisou os resultados favoráveis do uso tópico de clorexidina na mucosa bucal como medida efetiva de controle da mucosite de radiação, com a redução de *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* sp. na flora bucal<sup>42</sup>.

Pindborg, em 1993, sugeriu como medida auxiliar na remoção de células necróticas que servem de substrato para manutenção dos microrganismos indesejáveis na flora bucal, a administração de bochechos com soluções antisépticas<sup>43</sup>.

Davies & Singer, em 1994, fizeram estudo comparativo entre a ação da pilocarpina e da saliva artificial, como medidas para diminuição da xerostomia e restabelecimento da barreira natural na microflora, concluindo que os enxagatários bucais contendo pilocarpina a 5mg mostraram-se mais eficientes<sup>44</sup>.

Adamietz, em 1998, quanto a origem da mucosite bucal, relatou ser radioinduzida, de natureza iatrogênica e bastante freqüente. Chamou atenção pelo fato da mucosite ser essencialmente influenciada pela infecção e como medidas de desinfecção, sugeriu para diminuição da severidade bochechos com povidine iodine, método fácil, barato e seguro, além de altamente eficiente <sup>45</sup>.

Wagner, em 1999, realizou estudo piloto para aumentar a resposta imunológica por via de ativação dos macrófagos e estímulo das citocinas secundárias, utilizando fatores de crescimento, notou diminuição da dor e da mucosite, que se torna mais branda com esta terapia <sup>35</sup>.

Cowen, em 1997, utilizou o laser de hélio-neônio para prevenir mucosite e fez referência de que além deste procedimento ser muito bem tolerado em todos os casos, também reduz significativamente a dor da mucosite pós-radioterapia <sup>3</sup>.

A mucosite bucal é o principal efeito tóxico associado com a terapia a base de 5-FU. Estudos clínicos são realizados na tentativa de identificar antídotos em relação a este efeito colateral da terapia do câncer. Estudos pilotos sugerem que enxaguatórios bucais com alopurinol possam diminuir a mucosite causada pelo 5-FU; embora outros estudos randomizados, duplo-cegos e com controle do grupo placebo sugeriram não ter havido valor profilático do mesmo enxaguatório, clinicamente observáveis. Para inibir a mucosite causada pelo 5-FU, protocolos clínicos randomizados testaram ainda a crioterapia, mas concluíram ainda não haver um método profilático apropriado na prevenção da mucosite induzida pelo 5-FU <sup>23</sup>.

### 3.3 O LASER

Em se fazendo uma retrospectiva, a luz vem sendo utilizada com fins terapêuticos desde os primórdios da civilização. Os gregos a utilizavam na helioterapia; os chineses empregavam a luz solar para o tratamento de doenças de pele, câncer e até para quadros de psicose; os indianos, já em 1400aC, utilizavam a fotoquimioterapia por meio de uma loção fotossensibilizadora obtida da planta *Psoraleus*, que quando aplicada a pele absorvia a luz solar efetivando a terapia no tratamento do vitiligo; os egípcios, com esta mesma substância, tratavam o leucoedema e muitas outras aplicações pode-se encontrar.

A origem do laser é decorrente de muitas contribuições. Baseado na teoria quântica, proposta por Planck em 1900, sobre as relações entre as quantidades de energia envolvida nos processos atômicos. Einstein, em 1917, deu início ao estudo da interação da luz com a matéria e sugeriu a emissão estimulada, com a publicação do seu tratado " Zur Quantum Theorie der Stralung". Townes (1951) e Schawlow (1958) foram os autores dos princípios pelos quais todos os lasers operam, sendo que o primeiro desenvolveu o MASER, "microwave amplification by stimulated emission of radiation". A primeira demonstração prática da ação laser pulsada, foi por meio de cristal de rubi, em 1960, desenvolvida por Theodore Maiman<sup>69</sup>. Desta época em diante os estudos não mais pararam nas mais diversas áreas (Goldman, na dermatologia, 1962 e em cirurgia buco-maxilo-facial, 1968; Campbell, na oftalmologia; Goldman, Stern e Sognnaes, na odontologia, em 1964; Kaplan, nas cirurgias, em 1972; Bellina, na ginecologia, em 1974; Dwyer, no trato gastrointestinal, em 1974; Ascher, neurocirurgias, em 1977; Hofstetter e Frank, em carcinoma de bexiga; Dougherty, PDT "photodynamic therapy" em câncer, 1978; Macruz, em placas arterioscleróticas cardíacas, 1980)<sup>46</sup>.

O laser tem as propriedades de monocromaticidade, coerência e colimação. A primeira diz respeito aos fótons de mesmo comprimento de onda, coerência significa mesmo comprimento de onda se propagando na mesma direção em fase no tempo e no espaço e colimação ou direcionalidade, são fótons emitidos em uma única direção e

sem divergências significativas. A polarização é verificada em alguns sistemas lasers e pode ser conseguida através de filtros polaróides ou outros componentes ópticos. O feixe de luz laser teve suas primeiras aplicações nas áreas biomédicas com o uso dos efeitos térmicos, quando a energia dos fótons absorvidos se transforma conseqüentemente em calor, devido às altas potências de alguns tipos de lasers usados para coagular ou vaporizar tecidos biológicos, segundo Zezell <sup>46</sup>.

Os lasers de alta potência, também conhecidos como "high power lasers" ou lasers cirúrgicos são capazes de cortar e vaporizar tecidos moles e duros; na cirurgia, mostram vantagens ainda não igualadas, como exemplo a diminuição do sangramento, devido a fotocoagulação dos vasos atuando em excelentes condições de esterilização. Os lasers de baixa potência, "soft lasers", lasers terapêuticos, LILT (low-intensity laser therapy), laser de bioestimulação ou de biomodulação, são utilizados excluindo-se a possibilidade de manifestação dos efeitos térmicos, e a interação da luz com o tecido poderá promover alterações que culminem em efeitos analgésicos, antiinflamatórios, antiedematosos e cicatrizantes, como relatam Cruanes<sup>4</sup>, em 1984 e Trelles <sup>47</sup>, em 1990.

No espectro de absorção de um sistema biológico a radiação pode ser absorvida para produzir uma mudança física e/ou química e conseqüente resposta biológica observável; a depender do comprimento de onda, dose ou fluência (densidade de energia), intensidade (densidade de potência), regime de operação do laser, taxa de repetição ou frequência do pulso e características ópticas do tecido, como o coeficiente de absorção e espalhamento, para que se possa estabelecer o número de tratamentos e dose ótima de radiação <sup>48,4, 49,9</sup>.

Dentro da mecânica quântica a absorção ocorre quando um elétron passa para uma órbita mais externa, adquirindo energia e passando a um estado de energia excitado devido à absorção de um fóton de energia, correspondente à diferença de energia entre dois níveis do sistema <sup>50</sup>.

Os efeitos da energia dos fótons absorvidos pelas células no

tecido irradiado, em terapias com laser em baixa intensidade, são os efeitos fotoquímicos, fotofísicos e /ou fotobiológicos, excluindo-se os efeitos térmicos, já que esta terapia não promove aquecimento. Estes efeitos resultam na ativação da microcirculação local, promovem aumento da atividade fibroblástica, reduzem ou eliminam edemas, estimulam linfócitos, ativam mastócitos, aumentam a produção do hormônio ACTH, aumentam o ATP mitocondrial, aumentam a proliferação celular, bem como a atividade de síntese do RNA e estimulam a produção de DNA; assim, auxiliam de maneira significativa no processo de cicatrização e diminuição de quadros de dor, como comprovaram diversos autores<sup>48, 51, 7, 52, 8, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 31</sup>

Nos estudos de Castronuovo, de 1992, foi mostrado que a luz laser incidindo perpendicularmente à superfície da pele, apresenta de 4 a 7% de reflexão difusa e o cálculo da fração que penetra na epiderme e derme é de 93 a 96% da luz incidente, quando sofre espalhamento ou absorção<sup>59</sup>. Pode-se ressaltar ainda que em comprimentos de onda na faixa de 590  $\mu\text{m}$  e 1.5  $\mu\text{m}$  a profundidade de penetração no tecido varia entre 2 a 8 mm e o espalhamento predomina sobre a absorção da luz.

Segundo Ribeiro, em 2000, do ponto de vista físico, é útil definir a possível ação dos lasers em baixas densidades de potência como efeitos não térmicos. Destes são mais utilizados para propósitos terapêuticos os de Hélio-Neônio (He-Ne), com comprimento de onda de 632,8nm e o de Arseneto de Gálio –Alumínio (GaAlAs), com comprimento de onda entre 780-830 nm<sup>60</sup>.

Segundo o estado fisiológico da célula e o tecido onde está localizada, ela terá uma determinada resposta observável quando se emprega a energia a laser de baixa intensidade de potência, estimulando sua membrana ou suas mitocôndrias e induzindo à biomodulação propriamente dita, ou seja, normalização da área afetada. Por este motivo a terapia a laser em baixa intensidade (LILT) tem como principais indicações: quadros patológicos de pós-operatório, reparação de tecido mole, ósseo e nervoso, quadros edematosos e de dores crônicas e agudas; quando se busca através da técnica mediação dos processos inflamatórios, maior rapidez e qualidade nos processos de reparação tecidual<sup>6</sup>.

Cowen et al, em 1997, realizaram estudo duplo cego na administração da mucosite oral com laser de He-Ne, com comprimento de onda contínuo de 632,8nm e potência de 60mW, irradiaram 30 pacientes que se submetiam a altas doses de QT, em virtude de transplante de medula óssea e conseqüente instalação de quadros de mucosite. Concluíram que o tratamento foi bem tolerado e o método não apresentou efeitos colaterais, as aplicações reduziram o tempo e a severidade do pico, estatisticamente significativa entre os dias D+2 até D+7 (2 dias até 7 dias depois do TMO); reduziram a dor e duração de aplicação de morfina; a habilidade na deglutição foi melhorada; a cicatrização da ferida, um dos mais estudados efeitos da irradiação em baixa intensidade, obteve excelente resposta. Nos resultados da resposta do laser sobre a mucosite, a língua e a mucosa bucal foram as regiões mais severamente atingidas e com menor resposta; a mucosite melhorou 46% nos lábios, 41% na gengiva, 36% na mucosa bucal e 27% na língua, nos paciente irradiados<sup>3</sup>.

A pesquisa de Bensadoun et al, em 1999, foi em relação a prevenção de mucosite com o emprego do laser em baixa intensidade, em pacientes tratados com radioterapia em cabeça e pescoço. O laser de He-Ne com comprimento de onda de 632,8nm, potência de 60mW, foi administrado em 30 pacientes com carcinoma de orofaringe, hipofaringe e de cavidade oral, recebendo somente doses de radioterapia fracionadas (65Gy na razão de 2Gy/ fração, 5 frações por semana) em estudo duplo cego de sete semanas. O controle foi semanal e realizado por médico não calibrado quanto aos pacientes que estavam recebendo as irradiações do laser e medido o grau de mucosite conforme a escala OMS, com escala análoga para dor. O grau III ocorreu com frequência de 35,2% para pacientes sem irradiação e 7,6% com administração do laser ( $p < 0,01$ ). A frequência de dor severa, grau III, foi de 23,8% sem irradiação e de 1,9%, quando irradiados ( $p < 0,05$ ). Com este estudo os autores concluíram que irradiações com laser em baixa intensidade são capazes de reduzir a severidade e duração da mucosite oral associadas com a radioterapia<sup>14</sup>.

Em estudo piloto, com onze pacientes, realizado no hospital Sírio Libanês - São Paulo, uma equipe de profissionais, Migliorati et al, em 2001, realizou pesquisa para avaliar a utilidade da terapia a laser em baixa intensidade no controle da dor associada a mucosite oral em transplante de medula óssea. O laser (Ga Al As), mucolaser, com comprimento de onda de 780nm, potência de saída de 60mW e densidade de energia final de  $2\text{J}/\text{cm}^2$ , foi o eleito para sessões diárias de 35 minutos, iniciadas D -5 ao transplante e continuadas até D+5, pós- transplante. A severidade da mucosite foi clinicamente acompanhada usando-se a tabela da OMS (Organização Mundial de Saúde); e a dor foi medida com o uso de escala visual análoga (VAS). Como resultado os pacientes mostraram boa tolerância e melhora clínica; dois desenvolveram mucosite grau I-II, sete apresentaram grau III-IV e um não desenvolveu mucosite; quanto a dor, nenhum apresentou o máximo grau (10), seis obtiveram grau 0-3 e cinco apresentaram grau 4-8 (severa), no entanto a maioria dos pacientes associaram a aplicação diária do laser com a mucosite oral, como satisfatória para o alívio da dor, nenhum interrompeu tratamento em virtude da mucosite, não houve presença de infecção ou sangramento, apesar das altas doses de quimioterapia <sup>25</sup>.

As interações da matéria com a radiação infravermelha ainda estão sendo melhores entendidas, porém, é notório seu auxílio aos tecidos com certo grau inflamatório e em fases de regeneração celular, como demonstrado em pesquisas clínicas diversas<sup>61</sup>. Em pesquisa apresentada no Congresso da Sociedade Européia de Aplicações Orais de Laser, em 2003, foi relatado que pacientes portadores do vírus HIV / AIDS, tratados durante 2 minutos de irradiação ao longo eixo dos alvéolos, utilizando-se um equipamento laser de meio ativo GaAlAs, 790nm e potência de 30mW. Nos 36 elementos extraídos e em 8 dias de observação, não houve nenhum relato de dor mais severa, nem necessidade de qualquer prescrição medicamentosa ou outra terapia; ainda foi relatado um menor tempo de cicatrização tecidual, apesar dos pacientes apresentarem vários graus de imunossupressão <sup>62</sup>.

Outros trabalhos apresentados no referido Congresso, também com aplicação do GaAlAs demonstraram sucesso com a irradiação, como nos casos de

peri-implantite, com a redução da contaminação bacteriana e da inflamação<sup>63</sup>; tratamento de bolsas periodontais contaminadas<sup>67</sup>; em irradiações no tratamento dos efeitos colaterais das próteses<sup>64</sup> até vantagens com diodo de 940nm para cirurgias, funcionando como laser cirúrgico<sup>65</sup>; crescimento celular em cultura de fibroblastos gengival com diodo (808nm)<sup>66</sup> entre outros estudos que estão sendo desenvolvidos.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados pacientes em regime de tratamento oncológico, no Hospital do Câncer Professor Dr. Alfredo Abrão, hospital de atendimento da rede pública de saúde em Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Os mesmos receberam os devidos esclarecimentos quanto à pesquisa: tempo necessário para o controle e sobre a técnica inovadora a laser a que se submeteriam e então assinaram termo de consentimento para participação na pesquisa (Anexo I). A permissão para pesquisa já havia sido assinada pelo Comitê de Ética do referido hospital.

Foi realizada triagem em 100 pacientes em regime de tratamento quimioterápico à base de 5-fluorouracil e suas combinações e foram listados aqueles que apresentaram ou não lesões de mucosite bucal e seus graus, seguindo-se a classificação da OMS. Foram identificadas também: as doses administradas, o ciclo do tratamento, integração de tratamentos de radioterapia e cirurgia concomitantes, verificação de dificuldade de fala, de deglutição, alimentação, conforme ficha de anamnese presente em anexo (Anexo II), com identificação cadastral e dados pessoais para contato dos pacientes. Na presença de dor, esta foi avaliada em questionário pelo paciente nos retornos, segundo escala VAS (escala visual análoga – Anexo V) e a cicatrização da mucosite acompanhada e avaliada por dois oncologistas calibrados, convidados como participantes da pesquisa.

O equipamento utilizado para irradiação foi um laser de baixa potência, de emissão contínua, que tem como meio ativo semicondutor GaAlAs, com comprimento de onda de 780nm no infravermelho, potência fixa de 60mW e área de feixe de saída de 4,0mm<sup>2</sup>. Utilizou-se óculos de proteção específicos para o comprimento de onda do equipamento, como medida de proteção para o paciente e operador, inclusive com a abordagem do perigo que representa aos olhos. Foi também adotada a sinalização em porta na sala de irradiação, principalmente por ser a exposição acidental aos olhos o único efeito colateral, advindo da terapia em se tratando de um laser classe 3b.

Foram avaliados 60 pacientes que se encontravam em regime de quimioterapia à base de 5-FU e suas combinações, durante o desenvolvimento da pesquisa, na tentativa de se observar a eficiência e eficácia do tratamento através da luz laser. Para os quadros que apresentavam mucosite e dor, alguns pacientes foram irradiados e os outros integraram parte do grupo controle, sem qualquer tratamento administrado pela instituição ou qualquer terapêutica específica para os quadros de mucosite.

Verificados os quimioterápicos administrados e durante a anamnese, os pacientes puderam responder se já houve aparecimento de lesões de mucosite bucal em algum momento do seu tratamento, pois geralmente acometem a cavidade bucal no 1º ciclo da terapia com QT<sup>28</sup>; como trata-se de um quadro que apresenta grande incômodo, dificultando a alimentação, acompanhado de dor e com seu ciclo definido em aparecimento e cicatrização de duração variável entre 2 a 3 semanas, esses relatos também foram computados e avaliados como parte do grupo II, ou controle, sem irradiações. Foram irradiados na presença de mucosite, esta geralmente acompanhada por dor, os pacientes do grupo I (fotos em Anexo VI), com dose de 7,5J/cm<sup>2</sup>, na área da lesão, por dez dias consecutivos e avaliação diária e o grupo III (fotos em Anexo VII), pacientes submetidos ao protocolo preventivo, com dose de 6,0J/cm<sup>2</sup>, em 18 sítios da cavidade bucal, quando receberam irradiação 5 dias antes do início do tratamento da QT, D-5, D (dia da QT) e D+5, até 5 dias depois, com acompanhamento diário e mensal até o término da pesquisa para todos os grupos; como resume o Quadro 01.

Todos os sujeitos que participaram da pesquisa foram escolhidos considerando-se apenas serem pacientes em tratamento quimioterápico no hospital e estarem dispostos a cumprir o protocolo de 10 ou 11 dias, quando se aplicou a irradiação laser nos grupos terapêutico e preventivo. Algumas precauções foram tomadas como a observação do estado geral dos pacientes a serem irradiados e seus locais de moradia, para se minimizar abstenções; pois em se tratando de um hospital público de referência na região, muitos residem fora da capital ou estavam debilitados para locomoção e cumprimento do protocolo proposto.

**Quadro 01-** Grupos experimentais e seus respectivos tratamentos

GRUPO I Terapêutico	Dose 7,5J/cm <sup>2</sup>	Varredura na lesão	Irradiação por 10 dias	Avaliação diária e Acompanhamento nos ciclos de QT
GRUPO II Controle	Controle- não irradiados	Sem tratamento específico		Acompanhamento nos ciclos de QT
GRUPO III Preventivo	Dose 6,0 J/cm <sup>2</sup>	Irradiação em 18 pontos da cavidade bucal	D-5 D D+5	Avaliação diária e Acompanhamento nos ciclos de QT

Os pacientes que participaram dos protocolos I e III, não foram expostos a qualquer outra terapia de controle de mucosite; orientados a não utilizarem enxaguatórios bucais específicos, lubrificantes ou administrações medicamentosas, somente houve observação quanto a higiene oral adequada. O equipamento foi aferido antes das irradiações e enviado à firma revendedora para checagem da potência durante a pesquisa, com envio de carta de controle da mesma, que segue no Anexo IX. Cuidados com a assepsia do equipamento, com a caneta envolta em filme PVC e limpeza com álcool 70 foram tomados, assim como uso de luvas e máscara durante o atendimento.

Quanto à radiação do laser emitida na região do infravermelho, utilizado neste trabalho de pesquisa, excita vibrações moleculares. Há uma mudança no momento de dipolo durante a vibração para uma molécula absorver a radiação. O comprimento de onda das bandas de absorção no IR é característica dos de ligações químicas.

A energia da radiação eletromagnética, medida em nanômetros, nm, no intervalo do infravermelho ao visível (950- 410), em que trabalhamos na pesquisa (780 nm) é típica de ligações químicas de pontes de hidrogênio e representam uma energia de ligação em Joules (J) de  $2.1 \times 10^{-19}$  a  $4.8 \times 10^{-19}$ .

Para que haja efeito fotoquímico a luz deve ser absorvida pela molécula, então ocorrerá a fotoquímica (Lei de Grotthus-Draper), mas a luz absorvida não necessariamente resultará em fotoquímica, mas se ela o fizer, somente um fóton é necessário para cada molécula afetada (Lei de Stark-Einstein). E ainda, conforme a regra da reciprocidade (Lei de Bunsen-Roscoe), a resposta fotoquímica é independente da intensidade da luz e do tempo de irradiação, desde que a dose seja mantida constante<sup>49</sup>.

Na utilização do laser lida-se com energia e medidas físicas definidas como se pode citar a densidade de potência ou intensidade, que é a potência, medida em watts, sobre a área a ser depositada, medida em  $\text{cm}^2$ ; a depender da potência depositada no tecido se obtém uma resposta biológica, após sua absorção, segundo a fórmula:

$$I (\text{intensidade}) = P (\text{watt}) / \text{Área} (\text{cm}^2)$$

Imensurável seria a descarga de energia no tecido caso não se pudesse calcular a dose depositada ou fluência:

$$D (\text{J} / \text{cm}^2) = P (\text{mW}) \times t (\text{s}) / A (\text{mm}^2)$$

Assim, alguns conceitos físicos devem ser rigorosamente seguidos para se obter a resposta desejada quando se lida com energia eletromagnética do laser e interação tecidual.

Esta pesquisa recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IPEN, em Processo n° 86 e a aprovação do Comitê de Ética do Hospital

Alfredo Abrão (Anexo X). Também foram observados todos os cuidados e protocolos indicados na metodologia científica, segundo Lei 196/1998, para pesquisa envolvendo humanos na área de saúde<sup>68</sup>.

## 5 RESULTADOS

Foram selecionados 60 pacientes como integrantes da presente pesquisa, todos em regime de quimioterapia ou início de tratamento à base de 5-fluorouracil e suas combinações. Em terapia apenas com QT, ou também, já submetidos a cirurgias e RT; obteve-se a lista de participantes que segue no Anexo III, onde encontra-se: as iniciais dos pacientes, idade, localização do tumor, terapias aplicadas, tipos e doses dos quimioterápicos, presença ou não de mucosite e grupo em que se encaixam na pesquisa, como já relatado anteriormente.

Em relação ao aparecimento de mucosite bucal e tratamento realizado obteve-se  $p = 0,03$ , como explicado na Tabela 01. Houve diferença estatisticamente significativa entre os procedimentos realizados e a ocorrência de mucosite, apresentando predominância quando realizada a QT e RT (54,6%).

**Tabela 01:** Distribuição percentual de pacientes que apresentaram mucosite por tratamento realizado.

	Quimioterapia	Quimioterapia e Cirurgia	Quimioterapia e Radioterapia	Quimio, radio e Cirurgia	Total
Total	7	25	11	17	60
Num (%) com mucosite	2 (28,6)	4 (16,0)	6 (54,6)	9 (52,9)	21 (35,0)

$$\chi^2 = 8,35$$

Graus de liberdade = 3

Valor de  $p = 0,0394$

Em relação à distribuição percentual da diferença por sexo, não foi detectada nenhuma diferença estatisticamente relevante, como descrito na próxima tabela, porém uma tendência maior foi encontrada ( $p = 0,09$ ) em pacientes do sexo masculino, quando comparados os Grupos I e II.

**Tabela 02:** Distribuição percentual de pacientes que apresentaram mucosite por sexo, nos Grupos I e II.

	Sexo		Total
	Feminino	Masculino	
Total	31	21	52
% Com Mucosite	29,0	52,4	38,5

OBS: O percentual de pacientes que desenvolveu mucosite não difere significativamente por sexo, com uma tendência ao sexo masculino ( $\chi^2 = 2,88$  p-valor = 0,09).

**Tabela 03:** Distribuição percentual de pacientes com ocorrência de mucosite por sexo, nos Grupos I, II e III.

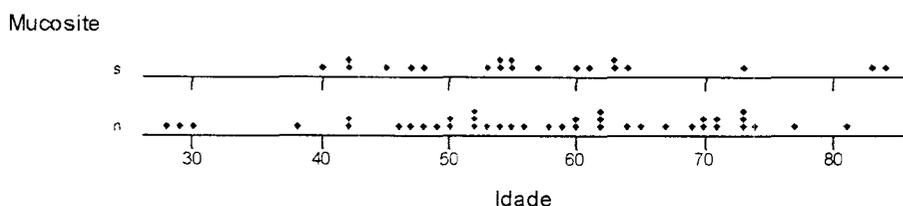
Mucosite		Sexo		Total
		Masculino	Feminino	
		N(%)	N(%)	N(%)
	<b>Sim</b>	12(46,2)	9(26,5)	21(35,0)
	<b>Não</b>	14(53,8)	25(73,5)	39(65,0)
	<b>Total</b>	26(43,3)	34(56,7)	100,0

Teste	Qui-quadrado	Probabilidade
Taxa de Probab.	2,5	0,1135
Pearson	2,5	0,1132
Exato de Fisher		0,0951
$\chi^2$ corrigido de Yates	2,51	0,1132

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos quanto a ocorrência de mucosite, quando incluídos os integrantes do Grupo III, após o tratamento de irradiação preventiva.

Na análise por faixa etária e presença de mucosite o Gráfico 01 ilustra um maior índice entre 43 e 63 anos dentre os pacientes acompanhados dos Grupos I e II. Após inclusão do Grupo III (Gráfico 02), que passou pelo tratamento preventivo, não houve diferença estatisticamente significativa.

**Gráfico 01:** Distribuição da faixa etária dos pacientes que apresentaram mucosite.



**Tabela 04:** Estatística descritiva da faixa etária dos pacientes por detecção de mucosite, nos Grupos I e II.

Mucosite	Quantidade	Média	Mediana	Desvio-Padrão	Mínimo	Máximo	Primeiro Quartil	Terceiro Quartil
Não	32	55,	54	13,4	28	77	47,3	66,5
Sim	20	57,2	55	12,4	40	84	47,3	63

OBS: Foi aplicado o teste t-Student para a diferença de duas médias. Não foi encontrada diferença significativa entre, para as faixas etárias, por detecção de mucosite ( $T = -0,60$  e  $p\text{-valor} = 0,55$ ).

**Tabela 05:** Estatística da média de idade e ocorrência de mucosite, nos Grupos I, II e III.

Mucosite		Idade					Normal
		N	Média	Mediana	Variância	Desv.Padr.	
	Sim	21	57,8	55,0	153,8	12,4	0,3106(não)*
	Não	39	57,0	58,0	179,6	13,4	0,2652(não)*

\* teste de Shapiro-Wilk para normalidade

Variância entre os grupos = 8,7

Estatística F = 0,05

Valor de p = 0,8218

Teste de Kruskal-Wallis

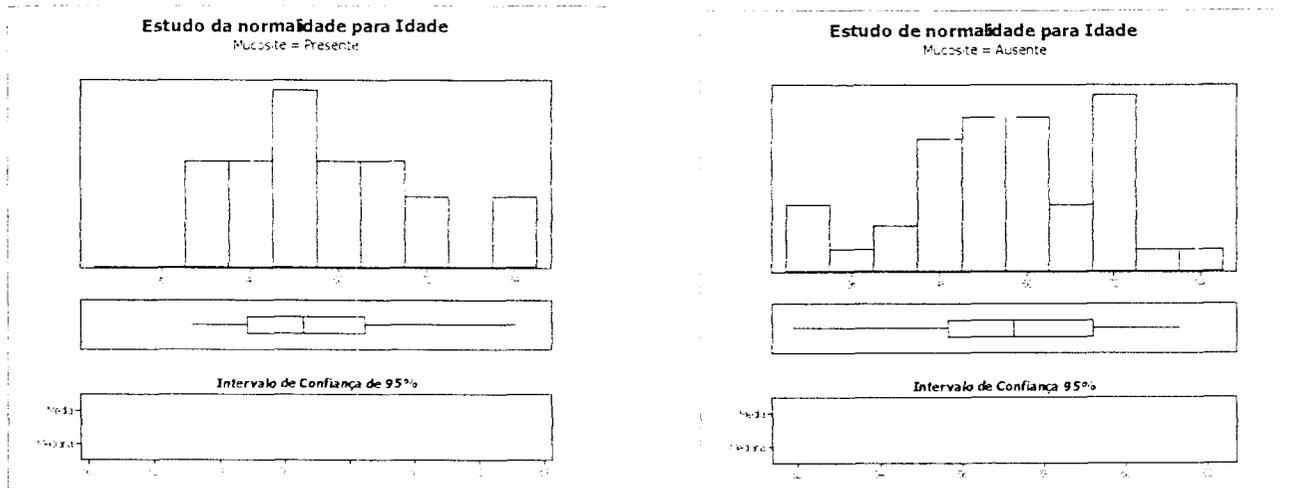
Z = 0,07

Valor de p = 0,944

Análise de Variância

Estatística F = 1,16

Valor de p = 0,7348



OBS: Não há diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade.

A dosagem do 5-FU administrada pode ser definida em mg/ kg/ dia, conforme protocolo do Hospital Alfredo Abrão, ou pode-se encontrar ainda mg/ m<sup>2</sup> / dia, nos regimes de fracionamento da droga<sup>1,22</sup>. Foram verificados os seguintes valores expressos a seguir na Tabela 06.

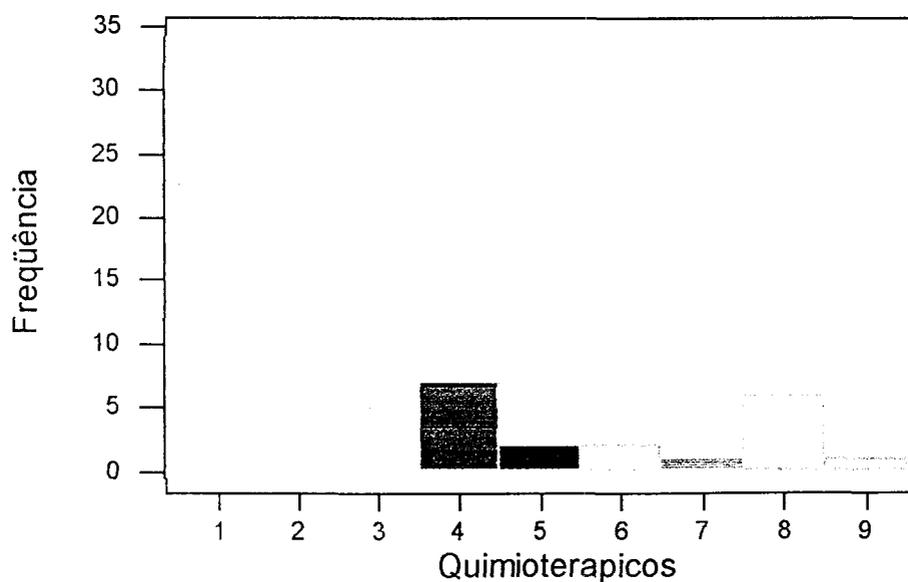
**Tabela 06:** Distribuição de freqüências da dosagem do quimioterapico 5-FU.

Dosagem (em mg)	Freqüência	Percentual
500	2	3.9
600	9	17.3
700	2	3.9
750	25	48.1
800	1	1.9
850	1	1.9
900	8	15.4
1000	4	7.7
Total	60	100

Já as combinações do 5-FU encontradas, apesar do predomínio do 5- fluorouracil e leucovorin, seu potencializador, variaram, pois, também houve uma distribuição extensa em relação à localização do tumor como ilustra a Tabela 07 (Anexo IV), necessitando-se desta forma tratamentos distintos e maior cobertura terapêutica da doença dentro da poliquimioterapia <sup>37</sup>.

**Gráfico 02-** Distribuição de freqüência da utilização do quimioterápico 5-FU e suas combinações.

- |                       |                             |                |                     |
|-----------------------|-----------------------------|----------------|---------------------|
| 1) 5-FU/ Leuco;       | 2) 5-FU/Adri;               | 3) 5-FU/Cis;   | 4) 5-FU/Mtx/Ciclof; |
| 5) 5-FU/Ciclof;       | 6) 5-FU( <i>in bolus</i> ); | 7) 5-FU/Vincr; | 8) 5-FU/Adri/Ciclof |
| 9) 5FU/Mtx/Cis/Ciclof |                             |                |                     |



OBS: 5-FU (5- fluorouracil), Leuco ( leucovorin), Adri ( adriblastina), Cis ( cisplatina), Mtx ( methotrexato), Ciclof (ciclofosfamida), Vincr (vincristina).

A dose utilizada no protocolo do grupo I da pesquisa foi de 7,5J/cm<sup>2</sup>, seguindo-se a tendência de um aumento de dosagem e checando-se novo protocolo para os quadros de cicatrização de lesões de mucosite; na potência de 60mW (P 2), com aplicação pontual (5 s / ponto), em contato com o tecido e varredura somente na área da lesão, inovação adotada nesta pesquisa, pois na maioria dos estudos anteriores a irradiação era realizada por toda a cavidade, aumentando muito o tempo total de aplicação. As irradiações se seguiram por 10 dias consecutivos e já na segunda sessão alguns pacientes relatavam maior conforto da dor, como bem demonstra o Quadro 02, onde utilizou-se o critério da escala VAS (Anexo V). Nota-se diminuição significativa da dor, o que pode ser comprovado estatisticamente pelo teste do Wilcoxon para dados emparelhados, com valor  $p = 0,01$ . Se for considerado que os dados apresentam distribuição aproximadamente normal, o teste t de student para amostras dependentes apresenta valor  $p \ll 0.0000$ . No início do tratamento os pacientes apresentavam, em média, VAS = 5.8 com desvio padrão 1,25. Ao final do tratamento tinha-se, em média, VAS = 1.6 com desvio padrão 0,74. Assim, em média ocorreu uma diminuição no VAS igual a 4,2; o que representou grande conforto e alívio aos pacientes.

**Quadro 02-** Distribuição da dor, segundo escala VAS, nos 10 dias de irradiação do Grupo I.

1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	5º dia	6º dia	7º dia	8º dia	9º dia	10º dia
6,0	5,0	5,0	5,0	4,0	4,0	3,0	3,0	2,0	2,0
6,4	5,8	5,8	5,0	4,6	4,3	3,0	3,0	3,0	2,0
8,0	6,0	5,0	5,0	5,0	4,0	4,0	3,0	3,0	3,0
5,0	4,0	4,0	3,5	3,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0
4,0	4,0	3,5	3,5	2,5	2,5	2,0	2,0	1,0	1,0
5,0	4,0	3,5	3,0	2,5	2,0	2,0	1,0	1,0	1,0
5,0	3,5	3,0	3,0	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0
6,6	5,8	3,5	3,0	3,0	2,5	2,0	2,0	2,0	2,0

A cicatrização, avaliada por examinadores calibrados, variou em mucosites iniciais de graus IV a II e graus 0 a II, após os 10 dias irradiação, conforme

classificação da OMS. Os resultados estatísticos do Quadro 03 mostraram que a mucosite inicial tinha, em média, grau igual a 2,9 com desvio padrão 0,64. Ao final do tratamento a mucosite regrediu, em média, para 0,6 com desvio padrão 0,74. A diferença entre o início e o final do tratamento foi igual a 2,3 graus. O teste de Wilcoxon para dados emparelhados detectou que esta diferença é significativa com valor  $p = 0.01$  e o teste t de student obteve-se valor  $p \ll 0.0000$ .

**Quadro 03-** Distribuição inicial e final da escala VAS e graus de mucosite nos participantes do Grupo I.

VAS		MUCOSITE	
Inicial-	final	Inicial-	final
6,0 -	2,0	III -	I
6,4 -	2,0	IV -	II
8,0 -	3,0	III -	I
5,0 -	1,0	III -	0
4,0 -	1,0	II -	0
5,0 -	1,0	II -	0
5,0 -	1,0	III -	0
6,6 -	2,0	III -	I

Com o protocolo da terapia preventiva da pesquisa, os pacientes do grupo III foram irradiados com dose de  $6,0\text{J}/\text{cm}^2$ , em potência de 60mW e aplicação pontual (4 s/ ponto) em 18 sítios previamente estabelecidos, sendo 6 pontos em dorso lateral da língua, 6 no assoalho bucal e 6 da região retromolar a orofaríngea, fotos em Anexo VII. Estas regiões foram escolhidas, pois são os locais onde mais comumente as mucosites se manifestam, assim como também são citadas como regiões susceptíveis a sua ocorrência: mucosa jugal, labial e região retromolar<sup>5, 28,70</sup>. As irradiações iniciaram-se 5 dias antes do início da QT, no dia de início da QT e por mais 5 dias; neste grupo 8 pacientes foram irradiados e após controle durante os 11 dias, 21 dias e nos ciclos de QT seguintes, até o mínimo de 3 meses de controle. Apenas 1 apresentou manifestações de

lesões de mucosite, grau I; representando ser a terapia preventiva mais uma opção promissora para o controle do aparecimento das afecções de mucosite.

O Teste exato de Fisher foi aplicado para verificar a existência da diferença de proporção entre os pacientes que fizeram parte do grupo preventivo. Embora o resultado do grupo preventivo tenha sido altamente eficaz e apenas 1 paciente, que representa 12,5% tenha apresentado a mucosite, a diferença entre as proporções não foi significativa com valor  $p = 0,15$ , quando comparado com o grupo controle. Outras análises estatísticas são explicadas nas tabelas 08 e 09.

**Tabela 08:** Ocorrência de mucosite nos Grupos I, II e III.

		Grupo			Total
		I	II	III	
Mucosite		N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
	Sim	8(100,0)	12(27,3)	1(12,5)	21(35,0)
	Não	0(0,0)	32(72,7)	7(87,5)	39(65,0)
	Total	8(13,3)	44(73,4)	8(13,3)	60(100,0)

Teste	Qui-quadrado	Probabilidade
Taxa de Probab.	20,101	<0,0001
Pearson	17,792	0,0001

Considerando que há células com valor zero, os cálculos não são fidedignos. Tem-se, pois, a necessidade da filtragem da tabela passando a considerar apenas os Grupos II e III da Tabela 09, a seguir:

		Grupo		Total
		II	III	
Mucosite		N(%)	N(%)	N(%)
	Sim	12(27,3)	1(12,5)	13(25,0)
	Não	32(72,7)	7(87,5)	39(75,0)
	Total	44(84,6)	8(15,4)	52(100,0)

Teste	Qui-quadrado	Probabilidade
Taxa de Probab.	0,891	0,3453
Pearson	0,788	0,3747
Exato de Fisher		0,6618
$\chi^2$ corrigido de Yates	0,200	0,6572

OBS: Não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos II e III quanto à ocorrência de mucosite.

## 6 DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, houve um rápido desenvolvimento da quimioterapia antitumoral com a descoberta de diversas drogas importantes e combinações de agentes antineoplásicos de forma a permitir remissão e até cura da patologia. Atualmente, existem mais de 50 drogas quimioterápicas que são empregadas no tratamento do câncer. As pesquisas continuam em busca de novos agentes e novas formas de utilização para as drogas já existentes com efeitos tóxicos menos agressivos, tendo-se em vista a melhoria na qualidade de vida dos indivíduos, já que a sobrevida aumentou quando não se obtém a cura da doença.

As ulcerações em mucosa e destruição direta do epitélio só podem ser observadas em regimes quimioterápicos que causam profunda mielossupressão. As mais comuns associações verificadas são de agentes antimetabólicos como o methotrexato, o 5-fluorouracil e antagonistas de purinas. Antibióticos antitumorais, hidroxiuréias e procarbazina podem também causar ulcerações não específicas<sup>38</sup>. Porém, nem todo paciente em regime de quimioterapia irá desenvolver lesões de mucosite, os fatores predisponentes mais observados que interferem no surgimento e gravidade dos quadros de mucosite variam conforme a idade do paciente, higiene, tipo e localização da neoplasia, protocolos de altas doses, exposição a agentes físicos ou/e químicos, estados de desnutrição protéica e desidratação do organismo<sup>24</sup>; além da susceptibilidade individual, onde estudos continuam para se verificar as correlações existentes.

A depender do estadiamento da doença e sua localização a quimioterapia será utilizada como tratamento neoadjuvante, adjuvante, curativo, potencializador ou paliativo<sup>1</sup>. Mas, as toxicidades ou efeitos colaterais das drogas antineoplásicas estão relacionadas ao seu mecanismo de ação. As células dos tecidos hematopoiético, germinativo, folículo-piloso e gastrointestinal apresentam rápida divisão celular, sendo as mais atingidas. Podem se manifestar de maneira aguda, em até 24 horas

da administração do quimioterápico e relacionada a diversos fatores desde ao estado geral e emocional do paciente à dose prescrita, diluição e tempo de infusão; já a toxicidade tardia é relacionada ao mecanismo de ação, hipersensibilidade do paciente à droga e formação de radicais livres induzida pelos citostáticos, aparecendo freqüentemente a partir da segunda semana.

A higiene e estado geral dos elementos na cavidade bucal são fatores de relevância; cáries, restaurações fraturadas, próteses mal adaptadas, periodontites, entre outros, serão áreas mais susceptíveis ao desenvolvimento de lesões de mucosite, quer pelo trauma local desenvolvido, quer pelo acúmulo de microorganismos na região.

Os quadros de mucosite relacionadas com os regimes quimioterápicos para tratamento em TMO e GVHD, geralmente são quadros onde a mucosite se apresenta com um maior grau de severidade, também devido as altíssimas doses de QT administradas. Neste estudo apenas 1 participante do grupo I apresentou severidade grau IV, com alimentação naso-enteral. Pode-se fazer a correlação devido ao fato da localização do tumor, em cabeça e pescoço e aplicação de radioterapia prévia. Em alguns centros já se pode encontrar método radioterápico menos agressivo às glândulas salivares maiores e estruturas principais, causando menor comprometimento das estruturas, menor efeito colateral e maior conforto ao paciente, como a radioterapia com moduladores lineares. Não só a localização do tumor, mas o estadiamento da doença, terapias neoadjuvantes e adjuvantes, concomitantes, idade e estado geral do paciente, são condições para a escolha da poliquimioterapia e até para o desencadeamento das afecções de mucosite<sup>18, 28, 29</sup>.

Há unanimidade, no entanto, quando se refere à assepsia bucal e ao estado de conservação dos elementos dentais, periodonto e tratamentos protéticos, como condições que acarretam o desenvolvimento de mucosites, quando apresentam focos inflamatórios ou trauma para a mucosa. Os procedimentos cirúrgicos devem ser realizados,

no mínimo, 10 a 15 dias antes da QT, para que as baixas taxas hematológicas durante os ciclos (NADIR), não afetem o processo cicatricial.

Na interação da luz com os tecidos biológicos é digno de nota se referir aos efeitos mais pronunciados da terapia a laser em baixa intensidade que são: a cicatrização das feridas e o tratamento de inflamações crônicas; ambas condições caracterizadas por hipoxia, tensão de oxigênio diminuída, e acidose, diminuição do pH do meio. Em condições normais os tecidos sadios geralmente têm valores de pH entre 7,0 a 7,4; o sangue arterial tem pH de 7,4. Como é sabido, a magnitude do efeito da bioestimulação, depende do estado fisiológico da célula antes da irradiação e os melhores efeitos da LILT são sobre órgãos ou tecidos afetados por uma condição debilitada, tais como em pacientes que sofrem algum tipo de desordem funcional ou de injúria ao tecido, como os sujeitos desta pesquisa<sup>4, 8, 53, 60</sup>.

Para atenuar a dor de maneira eficaz, vários comprimentos de onda já foram pesquisados, conforme ilustra a figura em Anexo VIII, onde verifica-se os principais cromóforos de tecidos biológicos. Comprimentos de onda maiores, como 780nm produzem maior penetração da radiação laser, atingindo organelas e terminações nervosas envolvidas, sem ruptura da mucosa, vantagem da laserterapia em baixa intensidade. Neste estudo optou-se pelo diodo a 780nm justamente visando-se atingir maior profundidade no tecido; mas, de fato os limites e envolvimentos intracelulares desta irradiação ainda não estão completamente elucidados para conclusões finais sobre esta interação.

Embora a maioria dos estudos já realizados também comprove a eficiência em menor comprimento de onda, como do laser de He-Ne (632,8nm), para prevenção e redução da mucosite, cicatrização de feridas e alívio da dor. Ideal seria a combinação de dois comprimentos de onda, para que os fótons pudessem atingir tanto a região do epitélio (650nm), quanto o subepitélio (780nm) e acredita-se que dentro em breve, em um único equipamento de diodo, poder-se-á atuar desta forma, em um protocolo alternado de irradiação.

Nesta pesquisa os resultados por meio de questionamento direto ao paciente do seu quadro de dor já instalada, foi estatisticamente comprovado o alívio com  $p = 0,01$ , já nas primeiras aplicações foram relatadas a sensação de alívio, melhora na deglutição, ingestão de alimentos e anteriormente descritos. No mesmo grupo terapêutico os examinadores observaram a cicatrização gradativa das lesões, comprovada na estatística com  $p= 0,01$ ; o que representa aqui a eficiência da técnica com a inovação das aplicações restritas às áreas acometidas por mucosite, com grande aceitação, visando a diminuição do tempo total diário de tratamento e conforto ao paciente, já desestabilizado física e emocionalmente.

O grupo preventivo foi prejudicado no seu montante numérico porque muitos dos participantes residiam em municípios do interior do estado e não havia a possibilidade de participarem efetivamente de um protocolo de 11 dias, muitos iniciaram suas irradiações e logo depois de realizarem as sessões de quimioterapia, regressavam aos seus sítios de origem, fato que o protocolo total de 11 dias, representando 88 dias de aplicação do laser, somente foi realizado na sua íntegra em 8 participantes. Os resultados foram por bastante promissores, pois, em um grupo de 8 integrantes, apenas um desenvolveu a presença de eritema leve, mucosite grau I, sendo que o mesmo também fora exposto à irradiação ionizante. Quando estatisticamente comparado ao grupo controle de 52 participantes o resultado foi de  $p=0,15$ , sem significância estatística, porém digno de investigações futuras envolvendo um maior número de participantes e em um maior intervalo de tempo para pesquisa.

Os pontos de irradiação escolhidos, totalizando número de 18, foram determinados em virtude dos achados na literatura como regiões de maior incidência, como também referida a mucosa jugal, labial e região retromolar<sup>5, 28</sup>. Depois da observação das regiões nas lesões no grupo I, é digno de nota se sugerir também inserção de pontos de aplicação do laser na prevenção de mucosite, na mucosa labial em pesquisas futuras, principalmente em lábio inferior e mucosa jugal, aqui também observados como sendo geralmente áreas de trauma oclusal por força de hábitos deletérios de sucção.

No que concerne à terapia e prevenção com lasers em baixa intensidade de potência, de lesões de mucosite em virtude da utilização do quimioterápico 5-FU, outros trabalhos como o de Ciais<sup>17</sup> e Pourreau-Schneider<sup>30</sup>, comprovaram substancial redução do aparecimento de mucosite, na prevenção, e redução na duração com aceleração da cicatrização nos regimes terapêuticos quando a mucosite já está instalada. Também Barasch<sup>13</sup>, Cowen<sup>3</sup>, Bensadoun<sup>14</sup>, Epstein<sup>20</sup>, Eduardo<sup>5</sup>, Migliorati<sup>25</sup> e outros pesquisadores demonstraram efetividade do método, com significativa redução dos quadros de mucosite e dor, em regimes de terapias com QT, RT e TMO. Novas pesquisas devem ser realizadas para elucidar o controle, estabelecer protocolos, áreas de aplicação e métodos; assim, otimizando as irradiações e melhorando a qualidade de vida dos cidadãos.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo clínico deixam claro que as irradiações com laser de diodo em baixa intensidade de emissão infravermelha se mostraram eficientes na cicatrização de lesões de mucosite e no controle da dor. No tratamento preventivo, também em regimes quimioterápicos a base de 5-FU, os efeitos foram favoráveis e sugestivos de novas investigações no controle do aparecimento da mucosite.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARACAT, F. F.; FERNANDES JR, H. J.; SILVA, M. J. **Cancerologia Atual: Um Enfoque Multidisciplinar**. São Paulo. Roca, 2000. 548 p.
2. MIGLIORATI, C. A.; MIGLIORATI, E. K. Medicina bucal: A nova era da odontologia. In: FELLER, C.; GORAB, R. **Atualização na Clínica Odontológica**. São Paulo: Artes Médicas, 2000. v.1, p.433-466.
3. COWEN, M. D.; TARDIEU, D. M.; SCHUBERT, M.; PETERSON, D.; RESBEUT, M.; FAUCHER, C.; FRANQUIN, J-C. Low energy He-Ne 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.
4. CRUANES, J. C. **La terapia laser, hoy**. Barcelona: Centro de Documentacion Laser de Meditec, 1984. 164p.
5. EDUARDO, F. P.; **Efeitos da radiação laser em baixa intensidade de 650nm e 780nm na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea**. Tese de Mestrado - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. São Paulo, 2003.
6. LOPES, M. A.; COLETTA, R. D.; ALVES, F. A.; ABBADE, N. Reconhecendo e controlando os efeitos colaterais da radioterapia. **Rev Assoc Paul Cir Dent**, v.52, n.3, p.241-244, Mai/Jun. 1998.
7. BRADLEY, F. P. Pain relief in laser therapy. **5<sup>th</sup> Congress of International Society for Laser in Dentistry**, 5-9 maio, Jerusalém, Israel, 1996.
8. KARU, T. Photobiology of low laser effects. **Health Physics**, v.56, n.5, p.691-704, maio, 1989.
9. SMITH, K. The photobiological basis of low level laser radiation therapy. **Laser Ther.** v.3, p.19-24, 1991.
10. SILVA, N. M.; CECCHINE, R. C.; EDUARDO, C. P. Aplicações clínicas do soft laser em odontologia. **Rev Paul Odont**, v 14. Power lasers on oral soft tissue. In: Harvey A. Wigdor, John D. B. n.4, p.30-32, jul/ago. 1982.
11. EDUARDO, C. P.; CECCHINE, S.C. L.; CECCHINE, R. C. Benefits of low featherstone, Joel M. White. **Laser in Dentistry II**. San Jose, CA: SPIE 2672, p.27-33. 1996.
12. RODRIGUES, M. T. **Efeito terapêutico da irradiação com laser de arseneto de gálio e alumínio (830 nm) em lesões provocadas pelo aparelho ortodôntico fixo**

na cavidade oral. Tese de mestrado, na área de laser em odontologia. IPEN-FOUSP. 2001.

13. BARASCH, A.; PETERSON, D. E. ;TANZER, J. M.; D'AMBROSIO, J. A.;NUKI, K.; SCHUBER, M. M.; FRANQUIN, J. C.; CLIVE, J.; TUTSCHKA, P. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. **Cancer**. n.76, p.2550-6.1995.
14. BENSADOUN, R. J.; FRANQUIN, J. C.; CIAIS, G.; DAR COURT, V. .; SCHUBERT, M. M.; VIOT, M.; DEJOU, J.; TARDIEU, C.; BENEZERY, K.; NGUYEN, T. D.; LAUDOYER, Y.; DASSONVILLE, O.; POISSONET, G.; VALLICIONI, J.; THYSS, A.; HAMDI, M.; CHAUVEL, P.; DEMARD, F. Low energy He-Ne laser in the prevention of radio-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study with head and neck cancer. **Support care Cancer**, v.7, p.244-252 , 1999.
15. BOROWSKI, B.; BENHAMOU, E.; PICO, J. L.; LAPJANCHE, A.; MARGAINAUD, J.P.; HAYAT, M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. **Eur J Cancer B Oral Oncol** , v.30B, p.93-97, 1994.
16. CARL, W. Radiação local e quimioterapia sistêmica: Prevenindo e Administrando as complicações orais. **JADA**, p.119-123, 1993.
17. CIAIS, G.; NAMER, M.;SCHNEIDER, M.; DEMARD, F.; POURREAU-SCHNEIDER, N.; MARTIN, P. M.; SOUDRY, M.; FRANQUIN, J. C.; ZATTARA, H. La lasertherapie dans la prevention et le traitement des mucites liees a la chimiotherapie anticancereuse. **Bull Center**, n.79, p.183-91, 1992.
18. DREIZEN, S. Description and Incidence of Oral Complications. **NCI Monographs**, n.9, p.11-15, 1990.
19. EPSTEIN, J. B.; RANSIER, A.; LUNN,R.; CHIN,E.; JACOBSON,J.J.;LE,N.; REECE, D. Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants.**Oral Surg Oral Med Oral Pathol**,v.81,p.291-296. 1996.
20. 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.
21. GALLAGER, J. G. Mucositis. **Handbook Of Supportive Care in Cancer**. New York, p.147-56. 1995.
22. GARICOCHEA, B.; AZAMBUJA, A. A. 5-Fluorouracil: farmacologia e usos clínicos em câncer colo-retal. **Soc. Brasi. Canc.- Ano V**, n. 18, p. 3-7. 2002.

23. LOPRINZI, C. L.; DOSE, A. M. Studies on the Prevention of 5-Fluorouracil-Induced Oral Mucositis. **NCI Monograf**, n.9, p.93-94, 1990.
  
24. LEITE, M. P. C. **Câncer: Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo, 1996.
  
25. MIGLIORATI, C.; MASSUMOTO, C.; EDUARDO, F. P.; MULLER, K.P.; CARRIERI, T.; HAYPEK, P.; EDUARDO, C.P. Low-energy Laser Therapy in Oral Mucositis. **Science**. V.1, n.2, p.97-101. 2001.
  
26. OGUCHI, M.; SHIKAMA, N.; SASAKI, S.; GOMI, K.; KATSUIAMA, Y.; OHTA, S.; HORI, M.; TAKEI, K.; ARAKAWA, K.; SONE, S. Mucosa-adhesive water-soluble polymer film for treatment of acute radiation-induced oral mucositis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.40, n.5, p.1033-1037, Mar.1998.
  
27. OVERHOLSER, C.D. JR. Oral Care for Cancer Patient. **Handbook of Supportive Care in Cancer**. New York, p.125-45, 1995.
  
28. PETERSON, D. E. Pretreatment Strategies for Infection Prevention in Chemotherapy Patients. **NCI Monograf**, n.9, p.61-71, 1990.
  
29. PLEVOVÁ, P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. **Oral Oncology**. n.35, p.453-70.1999.
  
30. POURREAU-SCHNEIDER, N.; SOUDRY, M.; FRANQUIN, J. C.; ZATTARA, H.; MARTIN, P.; CIAIS, G.; NAMER, M.; SCHNEIDER, M.; CHAUVEL, P.; DEMARD, F.; Soft-laser therapy for iatrogenic mucositis in cancer patients receiving high-dose fluorouracil: a preliminary report. **J Natl Cancer Inst**. n.84, p.358-9. 1992.
  
31. SONIS, S. T. Oral complications of cancer therapy. In: DE VITA V.T. et al. **Cancer: Principles and Practice of Oncology**. Philadelphia, p.2385-93, 1993.
  
32. SONIS, S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of a chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol**, v.34, p.39-43.1998.
  
33. VAN DER SCHUREN, E.; VAN DER BOGAERT, W.; VANUYTSEL, L.; VAN LIMBERGEN, E. Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer: acute reactions of skin and mucosa. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.19, n.2, p.301-311, Aug. 1990.
  
34. VERDI, C. J.; GAREWAL, H. S.; KOENIG, M.; VAUGHN, B.; BURKHEAD, T. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial of pentoxifylline for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. **Oral surg, oral med, oral path**. v.80, p.36-42. 1995.

35. WAGNER, W.; ALFRINK, M.; HAUS, U.; MATT, J. Treatment of irradiation-induced mucositis with growth factors (rh GM-CSF) in patients with head and neck cancer. **Anticancer Res**, v.19(1b), p.799-803, Jan./Feb. 1999.
36. WOO, S.B.; SONIS, S. T.; MONOPOLI, M. M.; SONIS, A.L. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. **Cancer**, v.72, p.61, 1993.
37. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Programas de Controle de Câncer. **Quimioterapia**. Rio de Janeiro, IPCA, 1999.
38. CONSENSUS STATEMENT: Oral complications of cancer therapies. **NCI Monographs**. n.9, p.3-8, 1990.
39. CLARK, J. C.; MCGREE, R.F. **Enfermagem Oncológica, um Currículo Básico**. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997.
40. BRENTANI, M. M. et al. **Bases da Oncologia**. São Paulo, Lemar e Ed. Marina, 1998.
41. ANSFIELD, R.; KHOTZ J.; NEALSON, T.; et al. A phase III study comparing the clinical utility of four regimens of 5-fluorouracil. **Cancer**, v.39, p. 34-40. 1977.
42. EPSTEIN, J. B.; MC BRIDE, B. C.; STEVENSON-MOORE, P.; MERILEES, H.; SPINELLI, J. The efficacy of chlorhexidine gel in reduction of Streptococcus mutans and Lactobacillus species in patients treated with radiation therapy. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**. v.71, n.2, p.172-178, Feb. 1991.
43. PINDBORG, J.J. **Atlas of disease of the oral mucosa**. 5ed. Copenhagen: Munksgaard, 1993. p.399.
44. DAVIES, A. N.; SINGER, J. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. **J Laryngol Otol**, v.108, n.8, p.663-665, August 1994.
45. ADAMIETZ, I. A.; RAHN, R.; BÖTCHER, H. D.; SCHÄFER, V.; REIMER, K.; LEISCHER, W. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. **Support Care Cancer**, v.6, n.4, p.373-377, July 1998.
46. ZECELL, D. M. Curso clínico de laser em Odontologia, **Apostila de curso**. FUNDECTO-USP, São Paulo, 2001.
47. TRELLES, M. A. Laser clínico aplicações em várias especialidades. In: Pimenta, L. H. M. **Laser em medicina e biologia**. São Paulo: Roca, 1990. v.1, 85 p.
48. ABERGEL, R. P.; LAM, T. S.; LASK, G.; DWYER, R. M.; CASTEL, J. C.; UITTO, J. Efectos biológicos del laser. **Invest. Cli Laser**, v. 1, p.7-14, 1986.

49. RIBEIRO, M. S. Apostila do curso de mestrado profissionalizante de laser em odontologia. IPEN. 2002.
50. MAILLET, H. **O Laser**. Princípios e Técnica de Aplicação. Ed. Manole. São Paulo, 1987.
51. ABERGEL, R. P.; GLASSBERG, E. & UITTO, J. Increased wound-healing rate in pig skin treated by Helium- Neon Laser. **Laser interaction with tissue**. Michael W. Berns Editor. Session 1. Los Angeles, CA. Proc. SPIE 908, p. 6-10, 11-13, Jan, 1988.
52. BENEDICENTI, A. **Manuale di laser terapia del cavo orale**. Castello: Maggioli, 1982. 157p.
53. KARU, T. Interactions of monochromatic visible light and near infrared radiation with cells: currently discussed mechanisms. In: **Laser- Tissue Interaction**. VI, S. L. Jacques and A. Katzir, eds., Proc. SPIE v.2391, p.576-586, 1995.
54. KARU, T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near -IR radiation on cells. **J Photochem. Photobiol. B: Biol.**, v. 49, p.1-17, 1999.
55. MAYAYO, E. Mastócitos y radiaciones láser. **Inv y Clínica Laser**. v.1, p.24-25, 1984.
56. MESTER, E.; JASZSAGI-NAGY, E. The effect of laser radiation on wound healing and collagen biosynthesis. **Stud. Biophys.**, v.35, p.227-230, 1973.
57. MESTER, E.; SZENDE, B.; SPIRY, T.; SCHER, A. Stimulation of wound healing by Laser rays. **Acta. Chir. Hung.** 13: 3/315-824, 1972.
58. SMITH-AGREDA, V.; FERES, E.; MONTESINO, M.; SMITH-FERES, E.; PEREZ, J.; ZABALETA, M. Alteraciones de la ciclosis celular adeno-hipofisária tras la estimulación com laser He- Ne e IR. **Inv clin laser III**, v.3, p.99-105. 1986.
59. CASTRONUOVO, G. F.; GIAVELLI, S. The skin role during a low level laser therapy. In: **Laser Bologna. 3rd. World Congress Internation Society for Low Power Laser Applications in Medicine**. Sep 9-12, 1992. **Proceedings**. Bologna, Italy.
60. RIBEIRO, M. S. **Interação da radiação laser linearmente polarizada de baixa intensidade com tecidos vivos : Efeitos na aceleração de cicatrização tissular em lesões de pele**. Tese de Doutorado na área de Tecnologia Nuclear- Materiais, IPEN/ USP, 2000.
61. GROTH, E. B. **Contribuição para o estudo da aplicação do laser de baixa potência de Ga-Al-As no tratamento de hipersensibilidade dentinária**. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. 1993.

62. GIOVANNI, E. M.; FERREIRA, M. C. D.; SOUZA, R. S.; TORTAMANO, N.; MELO, J. A.; EGASHIRA, E. Effects of low level laser therapy in HIV/ AIDS positive patients after exodontic procedures. **2° Cong of Euro Soc for Oral Laser Applic, 2° Cong della Soc Itali di Laser in Odont. Florence, Italy. May, 2003.**
63. SALINA, S.; BERETTA, M.; SPERONI, ST.; MAIORANA, C. Treatment of peri-implantitis with diode laser and GBR: preliminary results. **2° Cong of Euro Soc for Oral Laser Applic, 2° Cong della Soc Itali di Laser in Odont. Florence, Italy. May, 2003.**
64. KAMENOVA, J.; HADJIEVA, H. Application of low laser irradiation in prosthodontic's side effects. Comparative analysis of the clinical effect with red, infrared and magnet multidiode head. **2° Cong of Euro Soc for Oral Laser Applic, 2° Cong della Soc Itali di Laser in Odont. Florence, Italy. May, 2003.**
65. STOCK, K.; HIBST, R. Comparative in-vitro study of diode laser (940nm) and Nd:YAG- laser for oral surgery. **2° Cong of Euro Soc for Oral Laser Applic, 2° Cong della Soc Itali di Laser in Odont. Florence, Italy. May, 2003.**
66. MARQUES, M. M.; HAYPEK, P.; EDUARDO, F. P.; MIGLIORATI, C. A.; ZECELL, D. M.; EDUARDO, C. P. Effect of high intensity diode laser irradiation on growth of human gingival fibroblasts. **2° Cong of Euro Soc for Oral Laser Applic, 2° Cong della Soc Itali di Laser in Odont. Florence, Italy. May, 2003.**
67. POLENIK, P. Bactericidal effect of diode laser in periodontal treatment. **2° Cong of Euro Soc for Oral Laser Applic, 2° Cong della Soc Itali di Laser in Odont. Florence, Italy. May, 2003.**
68. VIEIRA, S.; HOSSNE, W. S. **Metodologia científica para a área de saúde.** Ed. Campos. São Paulo. 2001.
69. MAIMAN, T. H. Stimulated optical radiation in rubi. *Nature*, v.107, p.493-494, 1960.
70. FILHO, W. D. N. **Eficácia da radiação de dois diferentes tipos de laser de baixa energia ( He-Ne e GaAlAs) na prevenção de mucosites orais em pacientes submetidos a transplante de medula óssea.** Tese de Livre Docência de Semiologia. São José dos Campos. 1995.
71. KAMIKAWA, K; OHNISHI, T. Essential mechanisms of low power laser effects. **3th World Congr Inter Soci for Low Power Laser Applicat in Med. Italy. 1992.**
72. TARDIEU, C.; COWEN, D.; CHARPIN, C.; FRANQUIN, J. C.; Effects of 60m watts HeNe laser on oral mucosa. **6<sup>th</sup> Intern Cong on laser in Dent. p.24-27. 1998.**
73. VITERBO, S. Indicazioni sull'uso della soft-laser terapia in odontostomatologia. **Min Stom. n.34, p.563-72. 1985.**

## ANEXO I

**MESTRADO EM LASER EM ODONTOLOGIA  
IPEN- INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES  
FOUSP- FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FUNDAÇÃO "CARMEM PRUDENTE" DE MATO GROSSO DO SUL  
HOSPITAL DO CÂNCER PROF. DR. ALFREDO ABRÃO**

NOME		
ENDEREÇO		
BAIRRO	CIDADE	CEP
DATA DE NASCIMENTO	ESTADO CIVIL	
TEL. RESIDENCIAL/ CELULAR	TEL. COMERCIAL	E-MAIL
R.G.	C.P.F.	

### TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Pelo presente termo, autorizo a cirurgiã dentista Maria do Rosário Santos Freire do LELO/ FOUSP- Laboratório Especial de Laser em Odontologia, e demais integrantes da pesquisa, a realizar os procedimentos necessários com a utilização do LASER.

Comprometo-me a seguir todas as prescrições e cuidados indicados oralmente ou por escrito, bem como comparecer para as sessões de controle e manutenção que serão marcados periodicamente.

Autorizo a realização de documentação radiográfica e fotográfica, tendo consciência que esta documentação poderá ser utilizada em publicações científicas.

Tive oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas quanto ao procedimento a que serei submetido (a), o efeito, natureza, alternativas e métodos possíveis de tratamento me foram explicados.

Sabendo que poderei abandonar a pesquisa com LASER em qualquer etapa sem que a mim sejam aplicadas penas ou multas, conscientemente autorizo por minha livre iniciativa a realização dos trabalhos com utilização do LASER.

Campo Grande, de de 2003.

Assinatura:

## ANEXO II ANAMNESE

### 1- Dados Pessoais:

Nome:

Profissão:

Endereço:

Tel. Residencial:

Tel. Comercial:

Data de Nascimento:    /    /

Estado Civil:

### 2- Dados Gerais:

Diagnóstico:

Higiene bucal: Ótima – Boa- Ruim- Péssima

Hábitos bucais:

Tabagismo:

Dor:

Etilismo:

Fala:

Dificuldade em deglutir:

Xerostomia:

Mucosite:

Uso de Analgésicos:

Outros medicamentos:

Ciclo QT:

Sessão RT:

Cirurgia:

Quimioterápico:

Finalidade:    curativa    controle    prévia    adjuvante    paliativa

Alimentação:

Peso:

Tempo de tratamento:

Protocolo de aplicação do LASER:

Observações:

## ANEXO III

Iniciais	Idade	Sexo	Ca	Terapias	Quimioterápicos	Mucosite	Grupo
AGG	67	m	pulmão	QT	5-FU (750mg) Leuco (50mg)	não	II
EAS	77	m	gástrico	QT/ Cir	5-FU (750mg) Adri (25mg)	não	II
ALFA	29	m	cólon	QT/ Cir	5-FU (750mg) Leuco (50mg)	não	II
FLN	64	m	cavidade oral	QT/ Cir	5-FU (1 gr) Cis (50mg)	sim	II
GLCO	55	m	pelve, ureter e bexiga	QT/RT/Cir	5-FU (750mg) Mtx (75mg) Ciclof (800mg)	sim	II
DR	73	m	hipofaringe	QT/RT/ Cir	5-FU (750mg) Leuco (50mg)	sim	II
JJS	74	m	rim	QT/ Cir	5-FU (750mg) Ciclof ( 800mg)	não	II
SG	84	m	esôfago	QT/ RT/ Cir	5-FU (750mg) Leuco (50mg)	sim	II
JGN	69	m	reto	QT/ Cir	5-FU (750mg) Leuco (50mg)	não	II
TA	60	m	esôfago	QT/RT	5-FU (500mg) Leuco (30mg)	não	II
FM	53	m	cavidade oral	QT/Cir	5-FU (900mg) Leuco (50mg)	sim	II
VVG	48	m	cavidade oral	QT/ RT	5-FU (900mg) Leuco (50mg)	sim	II
CC	52	m	laringe	QT/ Cir	5-FU ( 750mg) <i>in bolus</i>	não	II
AB	71	m	pâncreas fígado	QT/ Cir	5-FU ( 600mg) Leuco (25mg)	não	II
HRF	52	m	micose fungóide	QT	5-FU (750mg) Vincr (2mg)	não	II
LBF	52	m	estômago	QT/ Cir	5-FU (750mg) Adri (40mg)	não	II
ISS	73	f	mama	QT/ RT/ Cir	5-FU (600mg) Mtx ( 50mg) Ciclof (600 mg)	não	II
RVLA	38	f	mama	QT/ RT/ Cir	5-FU (750mg) Leuco (50mg) Ciclof (60mg)	não	II
NDMG	42	f	útero	QT/ RT	5-FU (750mg) Cis ( 80mg)	não	II
RCBSA	30	f	mama	QT/ RT/ Cir	5-FU (900mg) Mtx (70mg) Ciclof (1 gr)	não	II
RB	45	f	mama	QT/ RT/ Cir	5-FU (750mg) Adri (80mg) Ciclof (750mg)	sim	II
FY	70	f	cólon	QT	5-FU (700mg) Leuco (50mg)	não	II
ZCS	46	f	cólon- reto	QT/ Cir	5-FU (900mg) Leuco (30 mg)	não	II
EB	55	f	intestino grosso	QT/ Cir	5-FU (600mg) Leuco (30mg)	não	II

AMG	42	f	cólon	QT/ RT/ Cir	5-FU (900mg) Leuco (50mg)	sim	II
FVS	53	f	estômago	QT/ Cir	5-FU (900mg) Adri (50mg)	não	II
DMN	60	f	reto	QT/ RT/ Cir	5-FU (500mg) Leuco (25mg)	não	II
SFA	47	f	mama	QT/ RT/ Cir	5-FU (1g) Adri (60mg) Ciclof (600mg)	não	II
DCL	65	f	cólon	QT/ Cir	5-FU (700mg) Leuco (50mg)	não	II
ELL	48	f	reto	QT	5-FU (750mg) Leuco (35mg)	não	II
DFB	58	f	cólon- fígado	QT/ Cir	5-FU (600 mg) Leuco (35mg)	não	II
MCJ	42	f	mama	QT/ Cir	5-FU (750mg) Adri (80mg) Ciclof (600mg)	não	II
MSO	54	f	esôfago	QT/ RT/ Cir	5-FU (600mg) Leuco (50mg)	sim	II
FMMM	50	f	reto	QT/ RT	5-FU (750mg) Leuco (35mg)	não	II
LCS	50	f	cólon	QT/ Cir	5-FU (750mg) Leuco (50mg)	não	II
RSM	73	f	reto	QT/ RT/Cir	5-FU (750mg) Leuco (35mg)	não	II
ACP	49	f	mama	QT/ RT/ Cir	5-FU (600mg) Adri (50mg) Ciclof ( 600mg)	não	II
HSM	54	f	mama	QT	5-FU (1g) Adri (60mg) Ciclof (800mg)	sim	II
NVS	63	f	mama	QT/ RT/ Cir	5-FU ( 750mg) Mtx (75mg) Ciclof (750mg)	sim	II
DPS	64	f	mama	QT/ RT	5-FU (850mg) Mtx (85mg) Cis (850mg) Ciclof ( 850mg)	não	II
MLO	59	f	mama	QT/ Cir	5-FU ( 900mg) Mtx (50mg) Ciclof (900mg)	não	II
MJZB	57	f	mama	QT/ RT/ Cir	5-FU ( 750mg) Mtx (50mg) Ciclof (600mg)	sim	II
FFV	56	f	mama	QT	5-FU (1g)	não	II

					Adri (70mg) Ciclof ( 800mg)		
VMS	28	f	mama	QT/ RT/ Cir	5-FU (750mg) Mtx ( 75mg) Ciclof ( 800mg)	não	II
ANS	83	m	cólon	QT/ Cir	5-FU (600mg) Leuco (30mg)	sim	I
OFS	61	m	hipofaringe	QT/ RT	5-FU ( 900mg) Leuco (50mg)	sim	I
FCB	55	m	pulmão	QT/ RT	5-FU (750mg) Cis (80mg)	sim	I
LBA	63	m	laringe	QT/ RT	5-FU (750mg) Cis ( 80mg)	sim	I
ABC	60	f	estômago	QT	5-FU ( 750mg) Leuco ( 50mg)	sim	I
AAR	47	f	cólon	QT/ Cir	5-FU (600mg) Leuco (30mg)	sim	I
GRS	40	m	cavidade oral	QT/ RT	5-FU ( 800mg) Leuco (50mg)	sim	I
ALLP	42	f	cólon	QT/ RT/ Cir	5-FU (600mg) Leuco (30mg)	sim	I
GQ	62	f	cólon	QT/ Cir	5-FU ( 650mg) Leuco ( 30mg)	não	III
FPP	62	m	cavidade oral	QT/ RT	5-FU (900mg) Leuco (50mg)	não	III
ASD	81	m	próstata	QT/ Cir	5-FU (750mg) Luco (50mg)	não	III
FL	70	m	cavidade oral	QT/ RT	5-FU (1g) Cis (120mg)	sim	III
LF	73	f	reto	QT/ Cir	5-FU ( 750mg) Leuco (30mg)	não	III
JCQ	71	m	cólon	QT/ Cir	5-FU (750mg) Leuco ( 35mg)	não	III
ANS	62	f	estômago	QT/ Cir	5-FU ( 600mg) Leuco (28mg)	não	III
LF	54	m	reto	QT/ Cir	5-FU (750mg) Leuco (50mg)	não	III

## Anexo IV

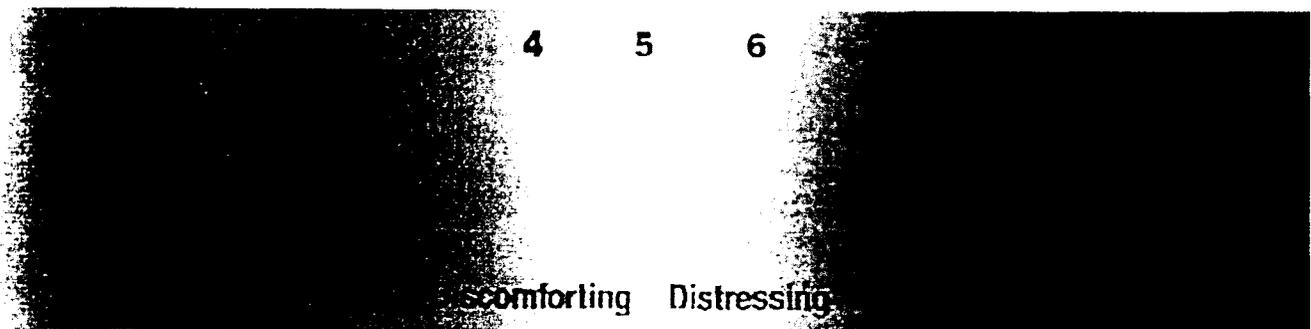
**Tabela 07: Distribuição dos locais de localização do tumor por desenvolvimento de mucosite.**

Local	Apresenta Mucosite		Total
	Não	Sim	
Cavidade Oral	0	4	4
Cólon	4	4	8
Cólon-fígado	1	0	1
Cólon- reto	1	0	1
Esôfago	1	2	3
Estômago	2	1	3
Gástrico	1	0	1
Hipofaringe	0	2	2
Intestino	1	0	1
Laringe	1	1	2
Mama	10	4	14
Micose fungóide	1	0	1
Pâncreas	1	0	1
Pelve, ureter e bexiga	0	1	1
Pulmão	1	1	2
Reto	5	0	5
Rim	1	0	1
Útero	1	0	1
Total	32	20	52

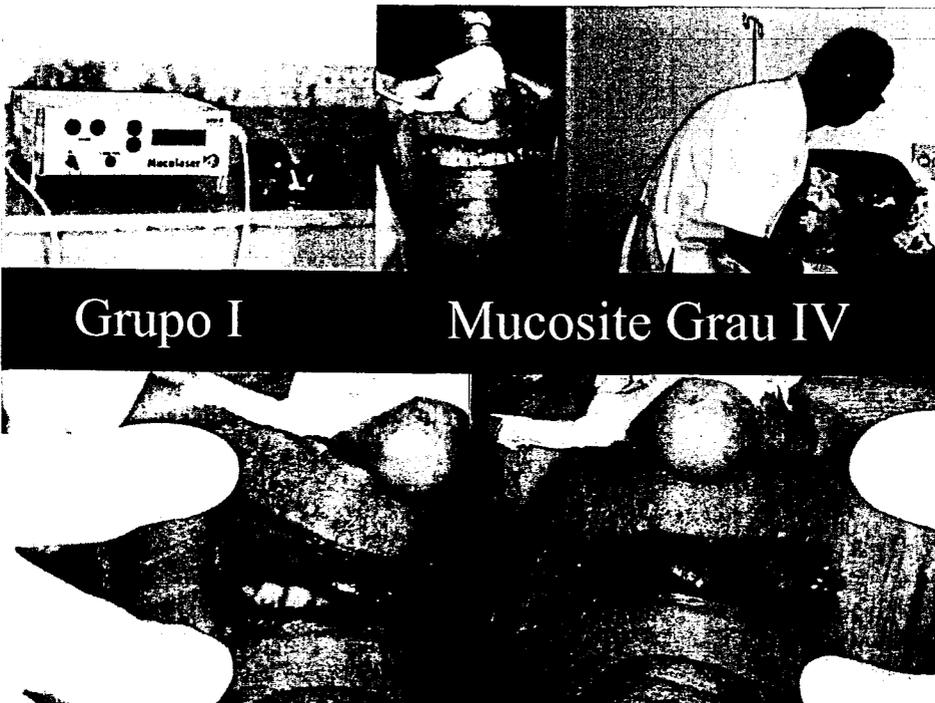
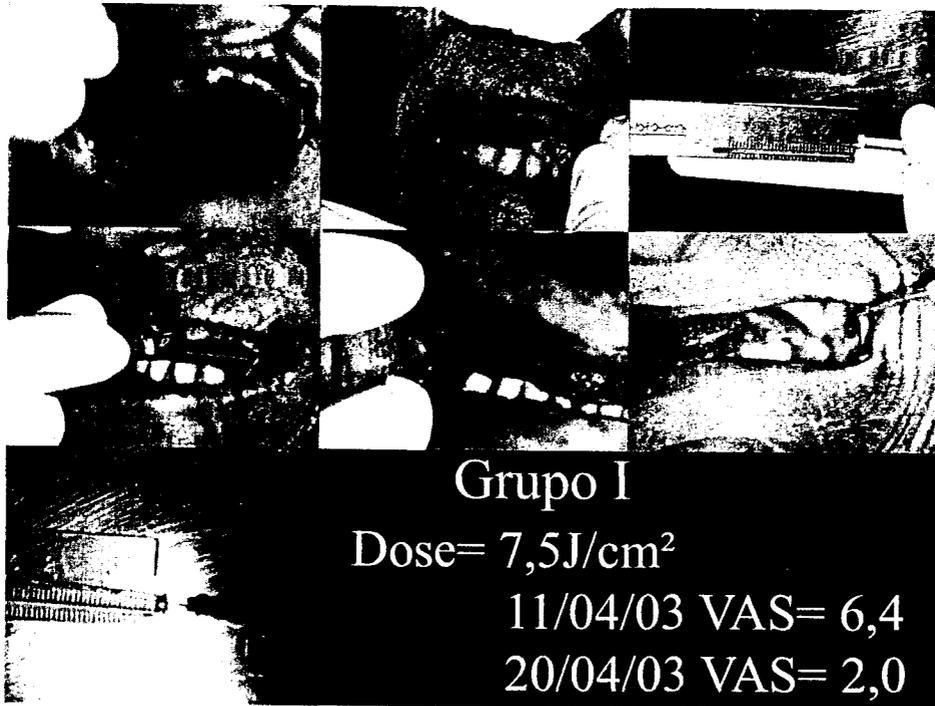
Obs. Os dados acima são descritivos, devido à extensa quantidade de locais fica impossibilitado uma análise estatística.

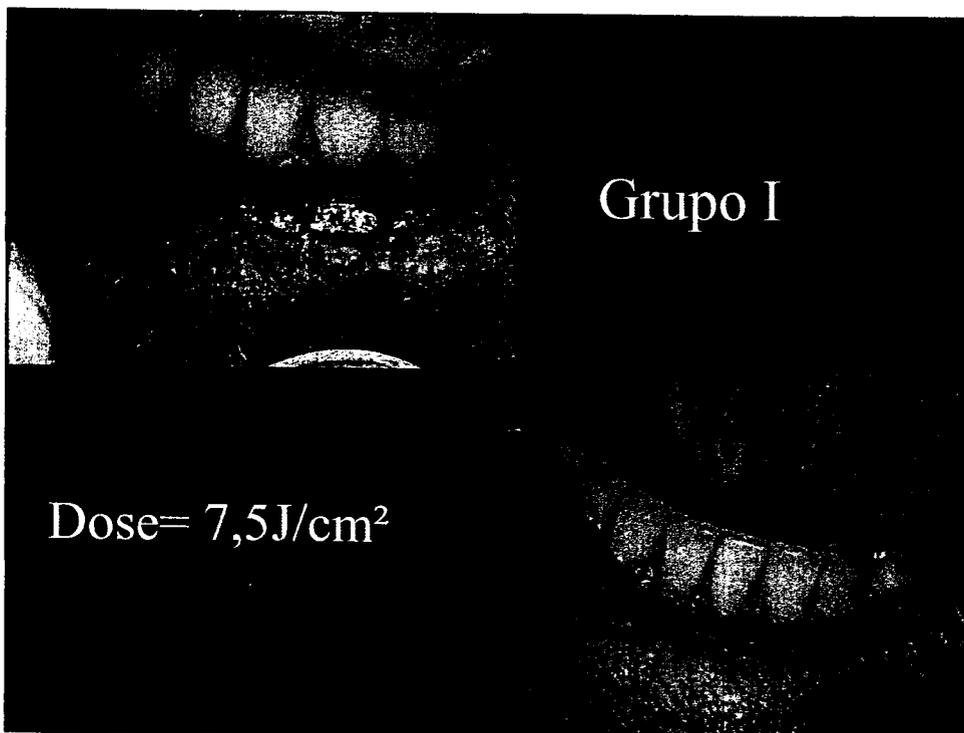
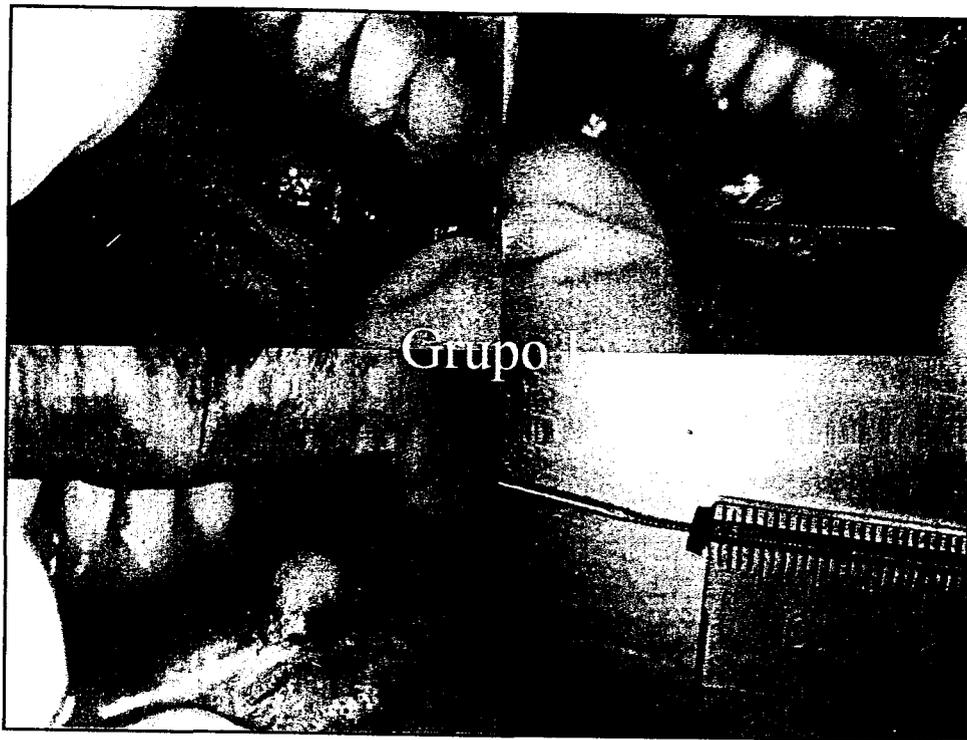
## Anexo V

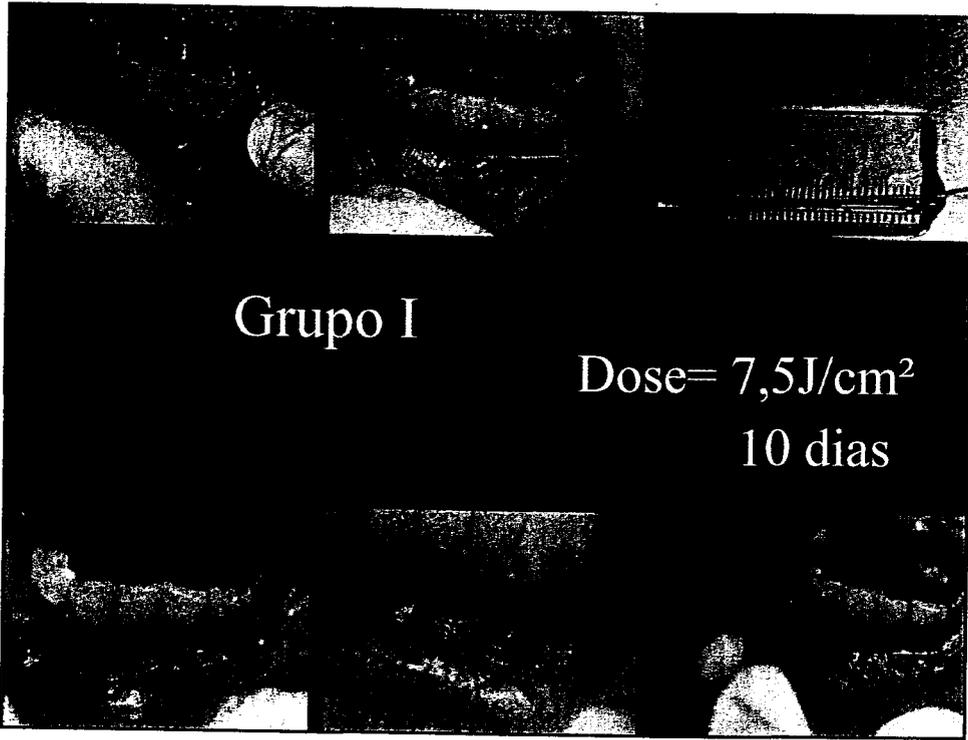
VAS - Escala Visual Análoga



Anexo VI

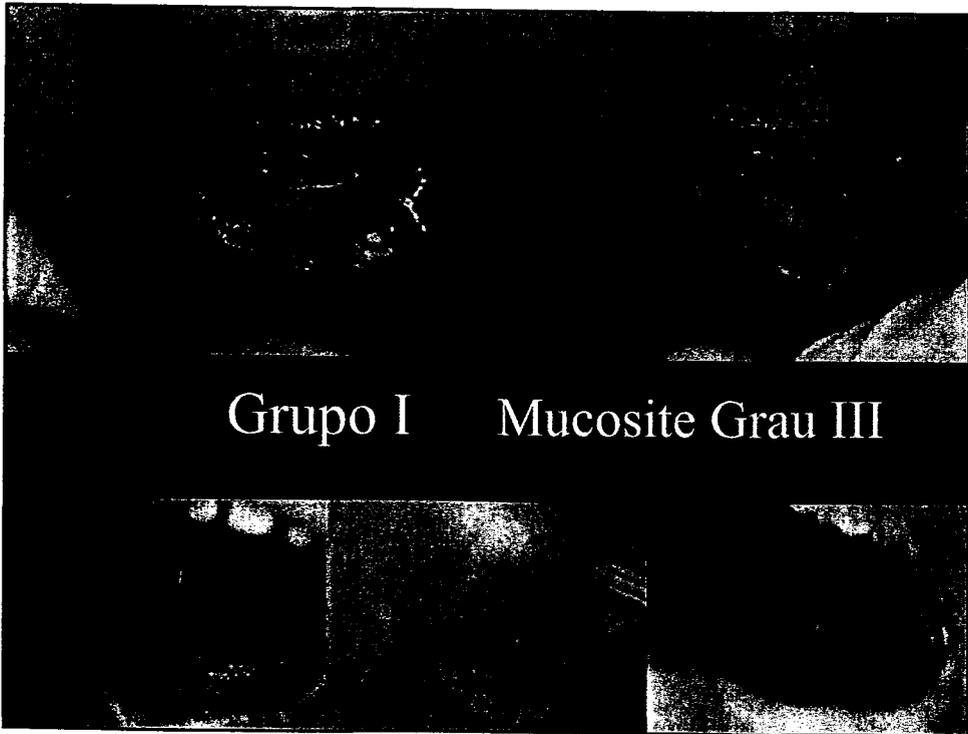






Grupo I

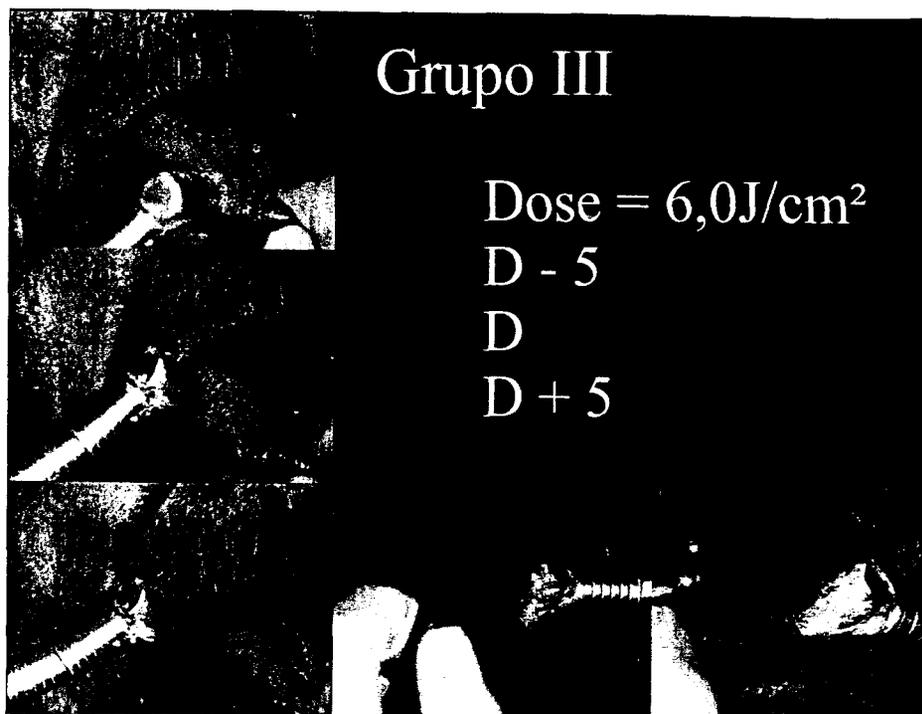
Dose= 7,5J/cm<sup>2</sup>  
10 dias



Grupo I

Mucosite Grau III

## Anexo VII



## Locais de Aplicação do Grupo III

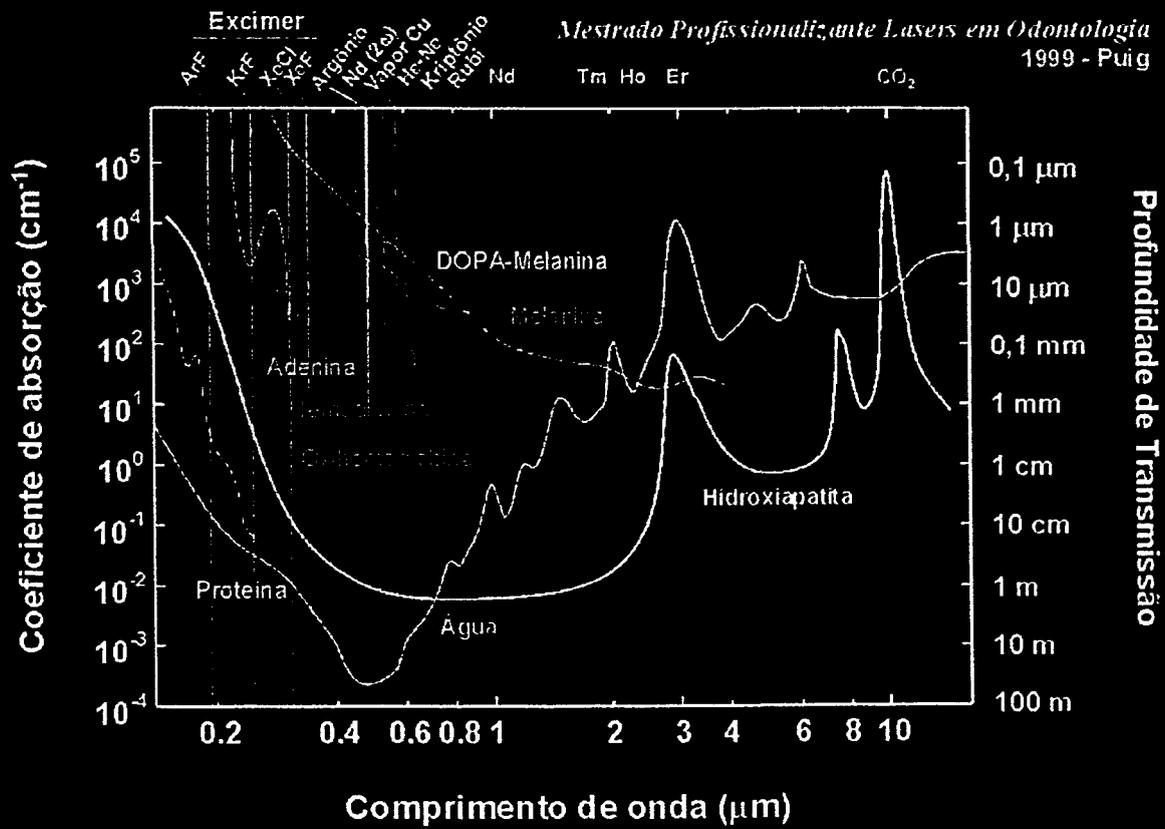
- 6 pontos em dorso lateral da língua
- 6 pontos no assoalho bucal
- 6 pontos na região retromolar e orofaríngea



# Anexo VIII

## Principais Cromóforos de Tecidos Biológicos

Mestrado Profissionalizante Lasers em Odontologia  
1999 - Puig



São Carlos, 19 de setembro de 2003.

Equipamento: MUCOLASER  
N° série: M0522  
AFERIÇÃO

Prezada Dra. Maria do Rosário S. Freire

O equipamento foi aferido em potência óptica utilizando um medidor comercial da marca COHERENT, cujo xerox do certificado de calibração está em anexo. As medidas foram coletadas a uma temperatura ambiente de 26°C, na saída da janela de vidro do BICO da caneta. Um erro de até 10% é tolerável em nossos equipamentos comerciais.

	Potência (mW)
P1	30,0
P2	60,0

Qualquer dúvida ou problemas com o equipamento, por favor, não hesite em nos contactar.

Cordialmente,

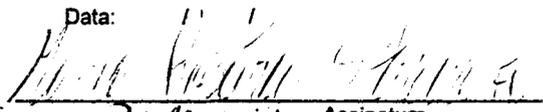
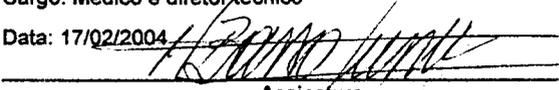
  
Aparecida Marika Tuboy  
Divisão Laser

## ANEXO X



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

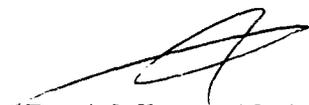
## FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Projeto de Pesquisa: Quimioterapia, mucosite bucal e uso de laser				
2. Área do Conhecimento (Conforme relação no verso) Laser em odontologia		3. Código: 4.02	4. Nível: (Para áreas do conhecimento 2 a 4) T e P	
5. Área(s) Temática(s) (Conforme relação no verso)		6. Código(s):	7. Fase: (Para área temática 3)	
8. Unitermos: (3) Quimioterapia, mucosite bucal e uso de laser				
<b>PESQUISADOR RESPONSÁVEL</b>				
9. Nome: Maria do Rosário Santos Freire				
10. Identidade: 06443272-7	11. CPF.: 706191667-20	17. Endereço (Rua, nº): Rua João Akamine, 560		
12. Nacionalidade: Brasileira	13. Profissão: Cirurgiã Dentista	18. CEP: 70021-240	19. Cidade: Campo Grande	20. U.F. MS
14. Maior Titulação: Especialista	15. Cargo Ortopedia fun. dos maxilares	21. Fone: 067-3265518	22. Fax	
16. Instituição a que pertence: mestranda- IPEN/ FOU SP			23. E.mail: rosariofreireux@aol.com	
<b>Termo de Compromisso:</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.				
Data: _____  Dr. Maria do Rosário Santos Freire Assinatura				
<b>INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO</b>				
24. Nome: Fundação Carmem Prudente de MS		28. Endereço (Rua, nº): Rua Marechal Rondon, 1053		
25. Unidade/Órgão: Quimioterapia/ Hospital Alfredo Abrão	29. CEP: 79002-205	30. Cidade: Campo Grande	31. U.F. MS	
26. Projeto Multicêntrico: Sim <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Participação Estrangeira: Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/>	32. Fone: 067-3816-9148	33. Fax:.	
27. Outras Instituições participantes, inclusive, estrangeiras (Use folha anexa SN)				
<b>Termo de Compromisso:</b> Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução				
Nome: Moacyr Basso Junior Cargo: Médico e diretor técnico Data: 17/02/2004  Assinatura				
<b>PATROCINADOR</b>				
Não se aplica <input type="checkbox"/>				
34. Nome:		37. Endereço		
35. Responsável:		38. CEP:	39. Cidade:	40. UF
36. Cargo/Função:		41. Fone:	42. Fax:	
<b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP</b>				
43. Data de Entrada: / /	44. Protocolo: /	45. Conclusão: Aprovado <input type="checkbox"/>	46. Não Aprovado <input type="checkbox"/>	
		Data: / /	Data: / /	
47. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: / / / /				
Encaminho a CONEP: 48. Os dados acima para registro <input type="checkbox"/> 49. O projeto para apreciação <input checked="" type="checkbox"/>		51. Coordenador/Nome _____		Anexar o parecer consubstanciado
50. Data: / /		Assinatura		
<b>COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP</b>				
52. Protocolo		54. Registro no banco de dados:		
53. Data Recebimento:		55. Observações:		

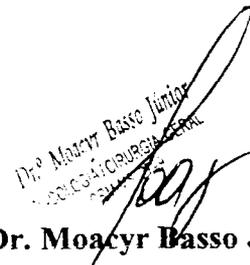
## **CARTA DE INTENÇÃO**

O Hospital do Câncer Prof. Dr. Alfredo Abrão, vem por este meio comunicar o aceite da pesquisa de mestrado em Laser na Odontologia da cirurgiã dentista Maria do Rosário Santos Freire, de acordo com as normas do Departamento de Quimioterapia, podendo examinar prontuários e fazer as aplicações do Laser em pacientes deste setor.

Campo Grande, 23 de junho de 2003



**Dr. Adalberto Abrão Siufi**  
Diretor Geral do HCAA



Dr. Moacyr Basso Júnior  
Médico Cirurgião Geral

**Dr. Moacyr Basso Júnior**  
Diretor Clínico do HCAA

## Parecer - Projeto Nº 086/CEP-IPEN/SP

Com base nos pareceres apresentados pelos relatores, o protocolo de pesquisa "**Quimioterapia, mucosite bucal e uso de laser**", de responsabilidade da pesquisadora **Maria do Rosário Santos Freire**, sob orientação do Prof. Dr. Eduardo de Bortoli Groth, foi considerado **APROVADO**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados, a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou finais, dependendo da duração do projeto) referentes ao andamento da pesquisa. Após o término da pesquisa, uma cópia do trabalho, em CD ou disquete, deve ser encaminhada a este CEP.

São Paulo, 9 de fevereiro de 2004

**Profa. Dra. Martha Marques Ferreira Vieira**  
Coordenadora do CEP-IPEN

---

IPEN-CNEN/SP  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**  
Travessa "R", Nº 400 - Cidade Universitária - CEP 05508-900 - São Paulo - SP  
Telefone: (011) 3816-9381 - Fax (011) 3816-9123  
E-mail: mmvieira@ipen.br



M23036



Ministério  
da Ciência  
e Tecnologia



***Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares***

Diretoria de Ensino & Informação Científica e Tecnológica  
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 Cidade Universitária CEP: 05508-000  
Fone/Fax(0XX11) 3816 - 9148  
SÃO PAULO - São Paulo - Brasil  
<http://www.ipen.br>

O Ipen é uma autarquia vinculada à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Desenvolvimento Econômico e Turismo do Estado de São Paulo, gerida técnica, administrativa e financeiramente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do Ministério da Ciência e Tecnologia, e associada à Universidade de São Paulo.