



AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO PARA MUCOSITE
ORAL INDUZIDA POR CINCO-FLUORACIL, COM USO DE *LASER* DE BAIXA
POTÊNCIA EM DIFERENTES COMPRIMENTOS DE ONDA**

CATHARINE BITTENCOURT CUNHA

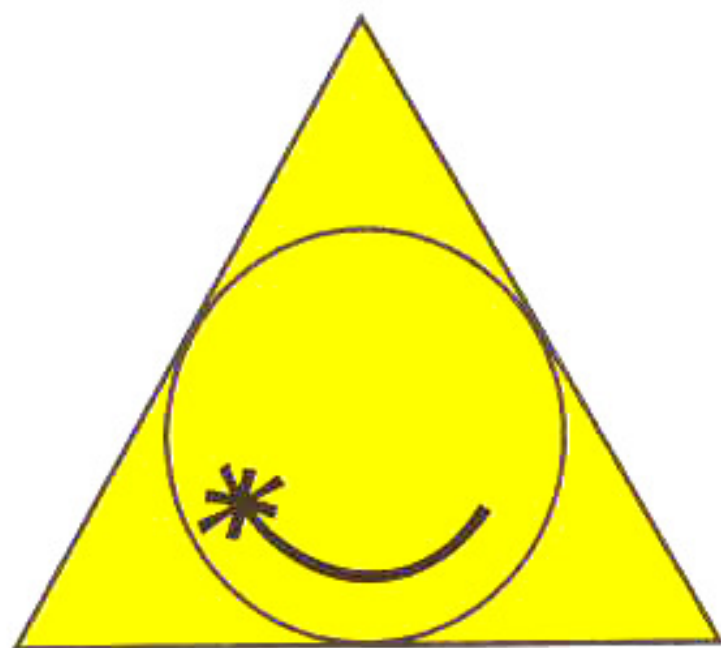
Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do Grau de Mestre Profissional na
área de *Lasers* em Odontologia.

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda de Paula Eduardo

Coorientadora: Profa. Dra. Denise Maria Zezell

**SÃO PAULO
2010**





MESTRADO PROFISSIONALIZANTE DE LASER EM
ODONTOLOGIA

DEDICATÓRIA

Esta pesquisa é dedicada a todos os pacientes que, mesmo em um momento difícil de suas vidas, acreditaram no nosso trabalho e tiveram a hombridade de participar deste estudo.

Minha gratidão eterna

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e por guiar os meus passos, orientando-me sempre para os melhores caminhos.

Aos meus anjos do céu, Vó Dio, Vô Ulysses, Vô Batista, Tio Nenzinho e Tia Tê, que, onde quer que estejam, olham por mim.

Agradeço ao meu pai, João Augusto Cunha, por ser o meu herói, o meu amigo, a minha fortaleza, e por nunca medir esforços para apoiar os meus sonhos.

Agradeço à minha mãe, Normandia Lacerda, pelo amor imensurável e pelas palavras de força nos diversos momentos da minha vida.

Agradeço aos meus irmãos Tauani e Guga e a toda minha família, pelo amor e torcida fervorosa pelo meu sucesso.

Agradeço aos amigos que me deram força em cada passo deste trabalho, impulsionando-me a nunca desistir e mostrando-me o verdadeiro valor da amizade.

Aos meus orientadores, Prof^a Dra. Denise Zezell e Prof^a Dra. Fernanda de Paula Eduardo, pelo apoio, paciência e por acreditarem na minha seriedade frente ao trabalho. Agradeço à Dra. Letícia Bezinelli pela colaboração nesta pesquisa.

À equipe CURAPROX, pela contribuição das escovas dentais e pelo apoio na execução deste projeto.

A todos os meus novos amigos, funcionários do IPEN e colegas de turma, obrigada pelo carinho, pelas horas compartilhadas que, com certeza, tornaram-se muito mais divertidas.

Aos funcionários e novos amigos do Hospital Aristides Maltez, em especial a enfermeira Zélia, que com um sorriso enorme ajudou a execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Sérgio Santos, por ser o meu exemplo de profissional a ser seguido e por ter me apresentado a essa área da Odontologia, pela qual me apaixonei.

A todos os pacientes e acompanhantes que participaram da pesquisa, agradeço pelas orações, confiança, carinho e pelas incontáveis lições de vida.

Esta vitória é nossa!

*Entregar muito de si mesmo. Saber que,
pelo menos, a vida de uma pessoa foi mais
fácil porque pudemos ajudá-la.
Isso é ter triunfado.*

Ralph W. Emerson

LISTA DE ABREVIATURAS

ATP:	adenosina trifosfato
COX-2:	ciclooxigenase-2
DNA-	ácido desoxirribonucléico
eV:	elétron-Volt
GC:	grupo controle
Gy:	Gray
GLV:	grupo <i>Laser</i> Vermelho (660nm)
GLV/IV:	grupo <i>Laser</i> Vermelho e Infra-Vermelho (660nm -780nm)
HAM:	Hospital Aristides Maltez
HSCT:	transplante de células hematopoiéticas
J/cm ² :	Joules por centímetro quadrado
<i>Laser</i> :	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
MO:	mucosite oral
nm:	nanometro
OM:	<i>oral mucositis = mucosite oral</i>
QT:	quimioterapia
ROS:	espécies reativas de oxigênio
RT:	radioterapia
<i>TMO</i> :	<i>transplante</i> de medula óssea
TNF- α :	fator de necrose tumoral α
mW:	miliWatts = 10^{-3} W
MASCC-ISSO:	<i>Multinational Association Of Supportive Care in Cancer</i>
WHO:	<i>World Health Organization</i> = organização mundial de saúde
5FU:	cinco-fluoracil

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO PARA MUCOSITE ORAL
INDUZIDA POR CINCO- FLUORACIL, COM USO DE *LASER* DE BAIXA
POTÊNCIA EM DIFERENTES COMPRIMENTOS DE ONDA**

Catharine Bittencourt Cunha

RESUMO

A mucosite oral é descrita como um efeito tóxico doloroso em pacientes com câncer, submetidos a tratamento quimioterápico e radioterápico, irradiado em região de cabeça e pescoço. Esta entidade patológica pode variar de acordo com a combinação dos agentes antineoplásicos utilizados e da susceptibilidade individual do paciente. Uma vez instalada, a mucosite limita a ingestão alimentar por via oral, em função da dor e do desconforto para mastigar e/ou deglutir, podendo ocorrer um agravamento do estado nutricional, contribuindo para um aumento da morbidade e do tempo de internação hospitalar. São vários os tratamentos sugeridos na literatura, e igualmente diversas as metodologias para o tratamento da mucosite bucal, não existindo um protocolo único definido. Estudos comprovam uma eficácia para a terapia com luz de comprimento de onda vermelho, relacionando a promoção de melhor reparo tecidual, sendo que, quando se utiliza o comprimento de onda infravermelho, ocorre uma analgesia importante. Esta pesquisa comparou a influência da irradiação *laser* de baixa potência (nos comprimentos de onda 660nm e associação de 660nm e 780nm) somada aos cuidados de higiene bucal na redução da severidade da mucosite oral induzida pelo uso de antineoplásico cinco-fluoracil (5FU) e na alteração de padrão alimentar durante o tratamento. A amostra totalizou 18 pacientes portadores de neoplasias e que desenvolveram mucosite oral segundo os sinais e sintomas da Organização Mundial de Saúde (WHO) e escala OM, sugerido por Montserrat e colaboradores, em 2007, para os quais foram feitas as mensurações do índice de mucosite oral.

Os pacientes foram alocados em três grupos de forma sequencial. O grupo experimental vermelho recebeu tratamento com uso de *laser* de baixa

potência, no comprimento de onda ($\lambda = 660\text{nm}$), $7,5\text{J}/\text{cm}^2$, 30 mW . O grupo laser vermelho e infravermelho recebeu irradiação *laser* de baixa potência, associando sequencialmente dois comprimentos de onda ($\lambda = 660\text{ nm}$ e $\lambda = 780\text{ nm}$), $3,8\text{J}/\text{cm}^2$ e 15mW para ambas irradiações. O grupo controle recebeu tratamento para mucosite oral, com uso de clorexidina $0,12\%$, sem álcool. Todos os pacientes receberam, previamente ao estudo, orientações de higiene oral e escovas dentais extramacias. Avaliadores calibrados definiram o grau de mucosite apresentado antes e depois do tratamento e eficácia da terapêutica utilizada, sem ter conhecimento a qual grupo experimental os pacientes pertenciam. Os resultados apresentados em relação à redução da severidade das lesões nos grupos *lasers* foram considerados superiores em relação ao grupo controle, não havendo diferenças estatísticas entre os diferentes comprimentos de onda utilizados. Houve uma mudança no padrão alimentar estatisticamente significativa apenas para o grupo vermelho e infravermelho, levando em consideração um nível de significância de 5% . Este estudo demonstrou evidências de que a *laserterapia*, em adição aos cuidados de higiene bucal, reduz a severidade da mucosite oral induzida por quimioterapia. Esta modalidade de tratamento pode ser aplicada com o intuito de promover aumento da qualidade de vida em pacientes oncológicos.

Palavras-chave: mucosite oral, *laser* e quimioterapia

EFFECTIVENESS EVALUATION OF THE TREATMENTS FOR ORAL MUCOSITIS INDUCED BY 5-FLUORACIL, WITH LOW INTENSITY LASER IRRADIATION IN DIFFERENT WAVELENGTHS

Catharine Bittencourt Cunha

ABSTRACT

Oral mucositis is one of the common toxicity effects encountered in oncology patients submitted to chemotherapy and head and neck radiotherapy. This pathologic entity may vary according to the combination of antineoplastic agents used and the individual susceptibility of the patient. The severe oral mucositis results in the patient requiring parenteral nutrition, causes pain and discomfort when swallowing and such symptoms may increase the risk of morbidity and mortality among patients receiving antineoplastic treatment and even interrupt the treatment. There are several treatments suggested in the literature using different methodologies, without a definition of an optimal treatment protocol. A few studies have demonstrated the efficiency of red light phototherapy at a wavelength of?...for stimulating specific processes in healing wounds and other studies showed that infrared laser can decrease pain. The purpose of this study was to compare the ability of low intensity laser irradiation (660nm and the association of 660nm and 780nm) in addition to oral hygiene care to reduce the severity and change the dietary patterns of 5- fluoracil induced oral mucositis. The sample included 18 cancer patients who developed oral mucositis, diagnosed according to the signs and symptoms described in the World Health Organization (WHO) classification, and the OM scale suggested by Montserrat and collaborators in 2007. Patients were sequentially divided into three groups. The red group received low intensity treatments with wavelengths ($\lambda = 660\text{nm}$), $7,5\text{J}/\text{cm}^2$, 30 mW. The red and infrared group received low intensity treatments with wavelengths ($\lambda = 660\text{nm}$ and $\lambda = 780\text{ nm}$ sequentially), $3,8\text{J}/\text{cm}^2$ and 15mW),

The control group received treatment for oral mucositis with an alcohol-free chlorhexidine mouth rinse (0.12%). All the patients received oral self-care

instructions and soft toothbrushes before the study began. Calibrated blind researchers defined the degree of oral mucositis before and after the treatment and the effectiveness of the treatments used, without knowing to which experimental group the patients belonged. The results of the present study showed that as regards reducing the severity of the lesions, the results obtained in the laser groups were considered superior to those of the control group, with no statistical differences between the different wavelengths used. There was a change in dietary pattern, which was statistically significant only for the red and infrared group, considering a significance level of 5%.

This study showed evidence that laser therapy in addition to oral care can decrease the duration of chemotherapy-induced oral mucositis. Clinicians are encouraged to use this technique to improve the quality of life of cancer patients.

Key words: oral mucositis, laser and chemotherapy

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 A mucosite oral (MO)	18
3.2 Qumioterapia (QT)	23
3.3 A Radioterapia (RT).....	25
3.4 Interação da radiação laser e mucosite oral.....	26
4. ASPECTOS ÉTICOS	31
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS	31
5.1 Coleta de dados	32
5.1.1 Orientação aos pacientes quanto aos cuidados orais e aplicação do tratamento	32
5.1.2 Grupos de tratamento.....	33
5.2 Métodos para avaliação de desempenho entre os grupos	35
5.2.1 Registro fotográfico.....	35
5.2.2 Mensuração da dor e satisfação do paciente.....	35
5.3 Descrição das variáveis.....	37
5.4 Análise dos dados.....	37
6 ANÁLISE DOS RESULTADOS	38
6.1 Resultados por tipo de tratamento	43
6.2.1 Resultados dos testes aplicados	44
6.2.2 Grupo Controle – GC – (6 pacientes avaliados).....	45
6.2.3 Grupo <i>laser</i> Vermelho – GLV (6 pacientes avaliados)	46
6.2.4 Grupo <i>laser</i> Vermelho e infravermelho – GLV/IV (6 pacientes avaliados) ...	47
7 DISCUSSÃO	51
8 CONCLUSÕES	55
ANEXOS	56

Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	56
Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	58
Anexo C: Ficha de levantamento de dados.....	59
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

1 INTRODUÇÃO

O termo “mucosite” refere às reações inflamatórias que acometem as regiões parafaríngeas, esofágicas e gastrointestinais, manifestando-se com dor, diarreia, náusea e ulcerações¹. A mucosite apresenta importante repercussão relacionada às propriedades tóxicas da quimioterapia (QT) e radioterapia (RT). Estes tratamentos antineoplásicos agem principalmente em células com alta atividade mitótica, de forma que a mucosa perde a propriedade de superar o processo de esfoliação normal².

A mucosite oral (MO) é hoje considerada a complicação não hematológica mais comum do tratamento antineoplásico³. Estudos recentes relataram que a MO acomete cerca de 100% dos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, onde altas doses quimioterápicas foram administradas⁴. A MO também se desenvolve em 80% dos pacientes portadores de doenças malignas envolvendo a região de cabeça e pescoço, os quais realizaram radioterapia, sendo que 50% destes associavam o tratamento quimioterápico⁵.

Pacientes que apresentam mucosite oral tendem a retardar ou interromper a continuidade do tratamento antineoplásico inicialmente proposto, nos ciclos subsequentes ao episódio^{4,6}, podendo aumentar o seu tempo de internação hospitalar em até 4 vezes⁷. Este quadro é observado em uma variedade de pacientes que se encontram imunossuprimidos^{3,4,6,8}.

A mucosite oral manifesta-se aproximadamente entre o terceiro e sétimo dia após início do tratamento antineoplásico⁹ e envolve a presença de sinais e sintomas bucais como desconforto, ardência, eritema, dificuldade de fala e deglutição de alimentos sólidos e líquidos^{3,9,10,11}, lesões ulcerativas que limitam a mastigação e expõem o paciente a infecções por microrganismos oportunistas^{7,12}. Isso resulta em quadros dolorosos que mostram um impacto substancialmente negativo na qualidade de vida dos pacientes sob a modalidade terapêutica oncológica^{1,13,14}.

A mucosite oral grave pode resultar na interrupção parcial ou completa da radioterapia e quimioterapia antes do regime planejado estar completo, aumentando assim, o risco de proliferação das células tumorais, dificultando o controle do câncer^{7,15}.

A neutropenia associada ao quadro de mucosite oral representa um risco elevado para o desenvolvimento de sepse e óbito devido à presença de denso infiltrado inflamatório e bactérias Gram positivas, Gram negativas e organismos anaeróbios colonizando o local e exacerbando o quadro^{15,16}. Fatores de risco para o desenvolvimento de tal condição incluem: higiene oral insatisfatória¹⁷; presença de infecções bucais prévias ao tratamento³ e de hábitos nocivos¹⁸, como etilismo e tabagismo; imaturidade da resposta imunológica⁸, relacionado ao quadro de imunossupressão apresentado e idade; presença de trauma local (como incorreta escovação bucal e presença de prótese mal adaptada); consumo de alimentos quentes e condimentados; emprego de drogas que promovam a xerostomia, reduzindo assim, a capacidade de defesa local pela baixa produção salivar; campo de irradiação envolvido e tipo de quimioterápico administrado^{12,16,19,20}.

Adicionam-se a esses fatores, condições bioquímicas relacionadas à estomatotoxicidade do antineoplásico, envolvendo altos níveis endógenos de citocinas pró-inflamatórias, espécies de oxigênio reativo (ROS) e TNF- α nos mecanismos da agressão à barreira mucosa^{2,7,21}. Os cuidados orais essencialmente paliativos em pacientes que apresentam a MO incluem: dieta não irritativa, uma apropriada higiene oral, produtos de uso tópico como: cremes para os lábios, anestésicos e analgésicos opioides^{34,22,23}. A MO é responsável pelo aumento dos custos hospitalares, pois em diversas situações, a terapia antineoplásica é adiada ou interrompida até que o quadro clínico oral do paciente seja restabelecido^{7,17}. Estudos utilizando o *laser* de baixa potência em lesões de mucosite evidenciaram uma redução na severidade das lesões, sendo essa uma técnica atraumática, simples, capaz de promover a ativação da reparação e redução da incidência das lesões^{24,25,26}.

A terapia utilizando *laser* em baixa intensidade é baseada nos efeitos fotofísicos, fotobiológicos e fotoquímicos. Quando a luz interage com o tecido biológico, utilizando uma densidade de energia adequada, benefícios podem ser

fornecidos às células, particularmente quando estas se encontram com suas funções debilitadas²⁵.

Os protocolos de tratamento para a mucosite oral não são padronizados^{22,23}, os parâmetros físicos não estão totalmente elucidados^{26, 27,28} e a classificação da mucosite oral não é única^{29, 30,31}, o que dificulta a confiabilidade dos resultados apresentados e a escolha da melhor conduta²². O comprimento de onda vermelho mostra-se efetivo para a promoção do reparo tecidual^{25,28} enquanto alguns protocolos utilizam o *laser* emissor na região do infravermelho, para favorecer os processos de analgesia^{21,26}.

2 OBJETIVOS

- Objetivo geral:

Avaliar a variação dos parâmetros físicos dos *lasers* de baixa potência infravermelho e vermelho ($\lambda = 780$ nm e $\lambda = 660$ nm) somados aos cuidados de higiene bucal, na redução da severidade da mucosite oral induzida por cinco-fluoracil (5-FU), em pacientes adultos.

- Objetivos específicos:

- 1) Avaliar a influência da variação de parâmetro físico dos *lasers* de baixa potência no grau de mucosite oral final.
- 2) Avaliar a influência da variação de parâmetro físico dos *lasers* de baixa potência no padrão de alimentação final de indivíduos com diagnóstico de mucosite oral.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A mucosite oral (MO)

As principais modalidades de tratamento do câncer são a quimioterapia^{1,17}, radioterapia^{12,16} e o transplante de Medula Óssea (TMO)^{3, 11,28}. O termo MO surgiu em 1980 para descrever reações inflamatórias na mucosa bucal de pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia^{32,33,34}.

Mucosite oral é o termo clínico usado para descrever as alterações bucais apresentadas pelo paciente submetido a altas doses de quimioterapia^{17,23} e irradiadas em região de cabeça e pescoço^{12,16}. Sua severidade e incidência são influenciadas por variáveis associadas ao paciente e ao tratamento a que ele está submetido^{32,35}.

A MO é descrita como um efeito tóxico doloroso em pacientes com câncer submetidos a tratamento sistêmico com quimioterápicos e irradiados em região de cabeça e pescoço⁷. É, atualmente, considerada a maior complicação não hematológica resultante da terapia antineoplásica, ocorrendo entre 40% a 80% dos pacientes tratados com quimioterapia (QT)^{1,17,23} e em 100% dos pacientes tratados com radioterapia (RT) na região de cabeça e pescoço^{12,16}.

A mucosite pode ser desencadeada por dois mecanismos. O primeiro é denominado estomatotoxicidade direta e manifesta-se cinco a dez dias após a administração da QT ou entre a segunda e quinta semana da RT. A estomatotoxicidade indireta é o segundo mecanismo, onde se observa a mucosite, dez a vinte dias após o tratamento sistêmico¹⁵. A mucosite é uma reação tóxica inflamatória, que atinge todo o trato gastrintestinal, da boca ao ânus. Os pacientes receptores de transplante de medula óssea (TMO)^{3,11,27,28} geralmente apresentam alterações bucais graves em consequência da severa imunossupressão causada pela QT e RT, as quais são necessárias para que o transplante não seja rejeitado pelo sistema imunológico do hospedeiro¹⁴. Estas manifestações bucais, sendo a mucosite oral a mais comum, aumentam o tempo de internação hospitalar, os custos do tratamento, afetando diretamente o conforto e a qualidade de vida do paciente submetido à terapêutica^{1,3,13,14}. A

frequência com que os pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico apresentam problemas bucais é influenciada por diferentes variáveis relacionadas à terapêutica utilizada, como idade, gênero, estado nutricional, função renal, secreção salivar¹², diagnóstico e estado bucal do paciente antes e durante a terapia³. Os pacientes com higiene oral deficiente e infecção odontológica ou periodontal preexistentes apresentam um acentuado risco de desenvolver uma infecção bucal durante os períodos de mielossupressão induzida pelo tratamento^{3,11,27,33,34,35,36}. A predominância dessas complicações é maior em pacientes jovens, com doença periodontal acentuada, prótese mal adaptada e presença de restos radiculares^{37,8,39,40}. A manutenção da higiene oral é um fator a ser considerado para a prevenção da mucosite oral, e a adequação da cavidade oral envolvendo a remoção de focos odontogênicos, acompanhamento radiográfico, quando necessário, e a reabilitação oral deverão ser realizados até três semanas antes do início da terapia antineoplásica proposta⁴¹.

A mucosite possui etiologia multifatorial. A mucosite oral pode variar de acordo com a combinação dos agentes antineoplásicos utilizados e da suscetibilidade individual do paciente²³. Uma vez instalada, a mucosite limita a ingestão alimentar por via oral, em função da dor e do desconforto para mastigar e/ou deglutir, podendo ocorrer um agravamento do estado nutricional, com diminuição da oferta de nutrientes e déficit ponderal, o que contribui para um aumento da morbidade e do tempo de internação hospitalar^{4,13,14,39}. A mucosite também representa um fator de risco para a sepse em pacientes neutropênicos, aumentando em quatro vezes o risco para tal condição^{7,28,30}. A microflora bacteriana oral pode colonizar as lesões ulceradas em pacientes imunocomprometidos, aumentando o risco de infecções sistêmicas¹⁷. A mucosite pode causar interrupção, atraso ou alteração nos tratamentos quimioterápicos ou radioterápicos previstos, podendo influenciar negativamente no índice de remissão e sobrevida dos pacientes^{13,14,16}. Observa-se aumento da morbidade em pacientes com sequelas de mucosite oral e, a depender da gravidade das lesões intraorais apresentadas, o tratamento antineoplásico inicialmente proposto poderá ser interrompido^{1,17,23}.

A mucosite oral é o efeito agudo de maior frequência e o mais significativo fator limitante de dose para a radioterapia e a quimioterapia, podendo levar a interrupção do tratamento, assim como, comprometer o controle tumoral e

as taxas de sobrevida¹². Os quadros de mucosite oral com lesões ulcerativas frequentemente resultam em quadros dolorosos e requerem utilização de analgésicos opioides^{42,44}. Os seus sintomas, crônicos e agudos, exibem um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes^{13,14}. Observam-se eritema, edema, dor, ulceração, hemorragia, ausência ou perda parcial do paladar, xerostomia, infecção local ou sistêmica, má nutrição, disfagia, cárie, distúrbios abdominais, alterações que afetam a qualidade de vida a curto ou longo prazo^{13,14,45}. A participação do óxido nítrico, liberado sequencialmente após a ativação do TNF- α , influencia a duração da mucosite oral, uma vez que possuem ações deletérias aos tecidos⁷.

Quando comparados os sintomas de mucosite oral em relação à RT ou à QT, suas apresentações clínicas^{1,17,23} são semelhantes. A primeira manifestação caracteriza-se pelo desenvolvimento de uma coloração esbranquiçada devido à ausência de escamação suficiente de queratina^{12,16}. Logo após, perde-se essa camada com exposição de uma mucosa atrófica, edematosa, eritematosa e friável. Subsequentemente, áreas de ulceração desenvolvem-se com a formação de uma membrana superficial fibrino-purulenta amarelada e removível⁴². As áreas centrais das úlceras podem estar necrosadas e apresentar ou não sangramento. A dor, a queimação e o desconforto são significativos e tornam-se mais acentuados durante a alimentação e a higiene oral^{3,32,47,48}. Histologicamente evidenciam-se a redução da espessura do epitélio, uma descamação superficial, alterações vasculares com o aumento da permeabilidade e a congestão dos vasos sanguíneos^{4,7}.

A fisiopatologia da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia compreende um dinâmico processo biológico de injúria na estrutura do epitélio da mucosa oral normal, incluindo alterações da imunidade local, associadas à atividade de citocinas e da microflora oral. Pode-se descrever a mucosite em cinco fases^{2,7}.

1. Iniciação: observa-se no tecido-alvo estresses oxidativos e espécies de oxigênio reativo (ROS) que estimulam numerosos fatores de transcrição celular. Estas alterações geradas pela QT e RT são um evento preliminar na maioria das vias que conduzem à mucosite, promovendo danos celulares, teciduais e vasculares. Uma vez danificado o DNA, inicia-se rapidamente uma sequência de destruição da camada basal do epitélio, bem como da submucosa

adjacente. Simultaneamente, os mediadores do processo inflamatório entram em atividade, iniciando uma cascata de eventos, agredindo a submucosa, mesmo que a mucosa aparente normalidade, fato que poderá ou não resultar em destruição total da mesma.

2. Super regulação e geração de sinais mensageiros: durante esta segunda fase, múltiplos eventos ocorrem simultaneamente. Enzimas que catalisam a síntese de ceramida são ativadas, diretamente, pela RT ou QT ou indiretamente, por espécies de oxigênio reativo (ROS) e fator de necrose tumoral. A via da ceramida promove um canal alternativo de apoptose de células submucosas e basais epiteliais. Soma-se a este processo a alteração nas ligações de fibronectina para ativação de macrófagos e, subsequentemente, uma injúria nos tecidos mediados por matriz de metaloproteinases e produção de Fatores de Necrose Tumoral adicionais.

3. Sinalização e Amplificação: além de ocorrer a destruição direta das células alvo da mucosa, nesta fase, as citocinas pró-inflamatórias executam uma função indireta na amplificação da injúria da mucosa iniciada pela RT e QT. Os eventos danosos são focados na camada submucosa e na camada basal, por isso, a aparência clínica da superfície é normal.

4. Ulceração: esta é a fase mais característica da mucosite, na qual se presenciam um denso infiltrado inflamatório e bactérias colonizando o local (Gram positivas, Gram negativas e organismos anaeróbios), ativando macrófagos teciduais que, por sua vez, amplificam os danos teciduais, acelerando o aumento de citocinas pró-inflamatórias. É um fator relevante, pois os pacientes neutropênicos podem permanecer expostos a bacteremia e sepsis devido à invasão dos microrganismos através dos vasos da submucosa.

5. Cicatrização: evidencia-se um sinal da matriz extracelular, promovendo a renovação do epitélio, a diferenciação e o restabelecimento da microflora local. Após esta fase, a aparência da mucosa aproxima-se da normalidade.

A destruição da camada basal do epitélio definida por Sonis e colaboradores, em 2004, como a fase ulcerativa, não ocorre obrigatoriamente em todos os casos de mucosite oral. Intervenções precoces e o diagnóstico correto são de fundamental importância para a reversão do quadro em estágios iniciais e a recuperação dos tecidos orais⁷.

Escalas de mensurações para a mucosite oral são diversas^{29,30,31} e buscam descrever a extensão das lesões orais, juntamente com os sinais objetivos e subjetivos. Entretanto, é de fundamental importância que o cirurgião-dentista tenha conhecimento e domínio do seu uso a fim de evitar classificações inapropriadas que não revelem corretamente a severidade do quadro apresentado^{29,30,31}.

A mucosite é classificada, segundo a escala do World Health Organization (WHO), em graus que variam de 0 a 4. Esta classificação é utilizada com maior frequência e baseia-se nas observações clínicas e queixas dos pacientes³⁰ (tabela 01)

TABELA 01 – Classificação do grau de mucosite de acordo com a *World Health Organization, 1997*

Escala WHO
Grau 0 – sem alterações
Grau 1 – eritema, irritação, dor
Grau 2 – eritema, úlceras, pode alimentar-se com sólidos
Grau 3 – úlceras, requer somente dieta líquida
Grau 4 – impossível a alimentação

Outras mensurações são sugeridas na literatura para a classificação da mucosite oral. A complementação para a escala preconizada pela WHO graduou a mucosite oral em 6 graus:³¹ (tabela 02)

TABELA 02 – Escala OM para classificação da mucosite oral, segund Montsserat et al., 2007

Grau	Descrição
Grau 0	Nenhum sítio com eritema ou ulceração/ pseudomembrana
Grau I	Presença de eritema. Ausência de ulceração
Grau II	Presença de eritema/úlceras e pseudomembrana acometendo apenas um sítio.
Grau III	Presença de eritema/úlceras e pseudomembrana acometendo dois sítios.
Grau IV	Presença de eritema/úlceras e pseudomembrana acometendo três sítios.
Grau v	Presença de eritema/úlceras/pseudomembrana acometendo mais de três sítios.

Posteriormente, uma nova tentativa de classificação foi sugerida, em que os aspectos envolvidos relacionam a sintomatologia apresentada pelo paciente durante o quadro de mucosite oral. Sintomas relatados como dificuldade de falar, deglutir e ingerir diferentes tipos de alimentos definem a severidade do quadro²⁹.

3.2 Quimioterapia (QT)

As estruturas normais que se renovam constantemente, como a medula óssea, os pelos e a mucosa do tubo digestivo, são também atingidas pela ação dos quimioterápicos¹⁷. A QT é aplicada em ciclos periódicos e as células do tecido hematopoiético (medula óssea), germinativo, do folículo piloso e do aparelho gastrointestinal, devido à característica comum de apresentarem rápida divisão celular, são particularmente sensíveis à ação destas drogas^{23,42}. No entanto, as células normais apresentam um tempo de recuperação previsível, que varia de cinco a quinze dias, o que não ocorre em células neoplásicas, cujos ciclos celulares são desorganizados²³. Assim, explica-se o motivo pelo qual a QT

é aplicada em ciclos periódicos, respeitando o tempo de recuperação dos tecidos saudáveis^{17,23,46}.

A quimioterapia e os seus efeitos colaterais são considerados estressores severos, capazes de interferir significativamente no funcionamento psicossocial e em outras categorias de qualidade de vida de diversos pacientes.¹ O agente antineoplásico atua de maneira não seletiva sobre as células com alta taxa mitótica, reduzindo a capacidade de renovação celular do tecido epitelial e comprometendo a capacidade de reposição da estrutura da mucosa lesada^{23,37,44}. Inúmeros agentes citotóxicos têm sido relacionados ao desenvolvimento de dano à mucosa oral e gastrointestinal entre os quais podemos citar os agentes antimetabólicos como a mercaptopurina, a citarabina; 5FU em altas doses; os substratos derivados de plantas como o etoposide; os antimetabólicos antitumorais como a doxorrubicina e os agentes anquilantes como o melfalano e busulfano^{1,17,23,45}. Algumas drogas destacam-se por causarem uma maior ocorrência de mucosite oral, como o tratamento realizado com o uso de metrotexato, fluoracil, doxorrubicina, dactinomicina, bleomicina, e o uso de associações com floxuridina, mitomicina, vincristina e vinorelbina que tendem a potencializar a severidade da toxicidade oral apresentada^{43,44,45}. Esta toxicidade direta é causada pela ação citotóxica do agente quimioterápico nas células da mucosa bucal, produzindo inflamação e ulceração do tecido⁴⁶. O diagnóstico deve ser correto, uma vez que a severidade da mucosite oral é considerada dose-limitante, sendo necessário ajustar as drogas antineoplásicas administradas a fim de evitar desidratação e desnutrição^{2,8}. Os efeitos indiretos resultam do efeito da droga quimioterápica sobre outros grupos celulares, especialmente na medula óssea, propiciando o desenvolvimento de infecções e hemorragias^{17,21,44}. Os principais sintomas aparecem em média entre o quinto e sétimo dia após o término da infusão e desaparecem a partir do 21º dia pós-quimioterapia, dependendo do estado imunológico do paciente⁷. A quimioterapia administrada em sessões intermitentes, frequentes e repetitivas são mais propícias a causarem mucosite do que quando a mesma droga é administrada em pequenas infusões^{5,9,32}. A hipertermia, secundária à utilização de agentes antineoplásicos, é capaz de promover a xerostomia e subsequente decréscimo na quantidade e qualidade da saliva. Este efeito adicionado à presença da mucosite oral, agrava a sensibilidade e irritação lingual⁴². O sucesso desta terapia e a qualidade de vida

desse paciente dependem da intensidade das reações adversas, como a neutropenia, náusea e o vômito, e das alterações bucais que ocorrem nesse período^{1,13,14}. O controle da sintomatologia e o alívio deste sofrimento constituem um compromisso profissional¹³.

3.3 A Radioterapia (RT)

A radioterapia visa alcançar um índice terapêutico favorável, levando as células malignas a perderem a sua clonogenicidade, ao mesmo tempo em que preserva ao máximo os tecidos normais. Quando a dose de radiação atinge 20GY (2GY/dia), um terço dos pacientes desenvolve mucosite, e alcançando 30GY, esta proporção aumenta para dois terços. Geralmente ocorre entre o sétimo e 11º dia após o início do tratamento^{12,16,43,46}. A radioterapia promove a interrupção do equilíbrio do ecossistema bucal em pacientes que receberam radiação na região cervico-faciais. Observa-se uma evidente alteração na microbiota bucal normal do indivíduo e verifica-se um aumento na população de *Staphylococcus aureus*, *coliformes*, além da *Candida albicans*^{12,16,43}.

Frente à neutropenia e trombocitopenia decorrentes do tratamento antineoplásico, infecções por microrganismos oportunistas (*Candida albicans*, Herpes Simples Vírus, citomegalovírus, *Varicela zoster*) e sangramento intraoral são frequentes e tendem a potencializar os sinais e sintomas gerados pela supressão medular⁴⁴. A radioterapia age principalmente nas células com alta atividade mitótica, de forma que a mucosa é intensamente afetada, perdendo a capacidade de suportar o processo normal de esfoliação. Este fato, associado à inflamação e ao edema, decorrentes da radioterapia, determina um processo que apresenta quatro fases:^{16,33}

- Palidez da mucosa: a partir de 1500 cGY e acomete a mucosa oral envolvida no campo de irradiação, apresentando-se esbranquiçada com edema intra e intercelular.
- Eritema: após 2500 cGY, com áreas eritematosas, dor ao deglutir e mastigar alimentos sólidos.
- Pseudomembrana: ocorrendo por volta de 3000 cGY, ocorre destacamento das camadas superficiais da mucosa, leito

avermelhado e recoberto por pseudomembrana serofibrinosa, branco-amarelada.

- Úlcera: esta condição aparece quando não há tempo suficiente para a recuperação das áreas eritematosas e com presença de pseudomembrana. A mucosa oral perde o seu revestimento deixando o tecido conjuntivo subjacente exposto, aumentando a dor, podendo ocorrer febre e há necessidade de se interromper a radioterapia até o restabelecimento da saúde oral.

A radiação ionizante sensibiliza a área irradiada, provocando danos teciduais tanto na área envolvida pelo tumor, quanto nas células sadias próximas³³. Os graus de radiosensibilidade podem ser classificados de acordo com a capacidade mitótica de cada célula. As altas capacidades mitóticas das células tumorais tornam-nas mais suscetíveis à radiação ionizante⁴³. Esta agirá danificando o seu DNA e provocando a morte da célula devido à alta taxa de renovação celular e baixa radioresistência. As células da mucosa da cavidade oral, faringe e laringe respondem precocemente aos efeitos tóxicos da radiação à qual estão expostas, predispondo o paciente à mucosite⁴⁶.

3.4 Interação da radiação laser e mucosite oral

O uso do *laser* em baixa potência é um método efetivo para a prevenção e o tratamento de lesões orais apresentadas por pacientes sob altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia²². O sucesso do tratamento é atingido por cerca de 81% dos pacientes que receberam o tratamento *laser* de forma preventiva e, em torno de 83% dos que apresentavam lesões orais e que receberam o tratamento paliativo⁴⁷. No caso dos pacientes submetidos ao transplante de células hematopoiéticas (HSCT), o uso da *laserterapia* na redução da incidência de mucosite oral é significativo^{3,11,27,28}.

Os tratamentos paliativos são de grande valia para a redução do quadro de mucosite, uma vez que são capazes de reduzir a sintomatologia dolorosa e, conseqüentemente, reduzir a administração de drogas analgésicas^{7,31}. Os protocolos baseados em evidências clínicas, desenvolvidos pelo grupo de estudos MASCC/ISOO, sugerem que a terapia com *laser* de baixa potência é significativa na redução da dor e na diminuição da incidência de mucosite oral, em

pacientes que receberam altas doses de quimioterapia e quimio-radioterapia durante o processo de imunossupressão²². Esta terapia também tem ação analgésica, anti-inflamatória e reparadora de tecido, podendo ser aplicada em forma de varredura (em toda a cavidade oral), como prevenção para a mucosite, ou pontual, distribuída na área acometida com eritema, pseudomembrana ou lesões ulcerativas^{39,47,48}. O efeito produzido pela irradiação com o *laser* em baixa potência baseia-se na capacidade de modulação de diversos processos metabólicos, mediante a conversão da energia luminosa aportada pelo mesmo. Essa ocorrência se dá através de processos bioquímicos e fotofísicos, os quais transformam a sua luz em energia útil para a célula^{7,39}. A irradiação de tecidos com *lasers* emitindo comprimento de onda vermelho provoca reações nas mitocôndrias, como: incremento da produção de adenosina trifosfato (ATP) mitocondrial, aumento do consumo de glicose celular e elevação dos teores de cálcio intracelular^{7,39,49}.

Além desses efeitos, também ocorre o aumento significativo na síntese de proteínas e DNA, uma melhor interação com as fibras de colágeno e enzimas específicas, o aumento da microcirculação local e o auxílio ao sistema linfático⁵⁰. A irradiação *laser* produz três importantes efeitos: analgésico, anti-inflamatório e reparação tecidual^{7,51,52,53}. O tipo de célula, o comprimento de onda *laser* e a dose de energia influenciam significativamente esses resultados^{7,48,50}. As características peculiares de cada tecido também devem ser observadas, principalmente aquelas que controlam as reações moleculares e bioquímicas^{7,39}. A propriedade óptica de cada tecido biológico alvo tem papel fundamental na distribuição da energia da radiação *laser* naquela área, determinando a extensão e a natureza da resposta tecidual⁵². Os sistemas biológicos são complexos, pois apresentam em sua composição uma grande variedade de elementos celulares e fluidos teciduais, cada qual com diferentes características de absorção^{47,53,54,55,57}.

Para o alívio da dor, o uso de *laser* em baixa potência promove o aumento na concentração de β -endorfina no líquido cefalorraquidiano e ativa a reparação tecidual^{7,10}. É capaz de favorecer a proliferação de fibroblastos e a produção de fibras elásticas e colágenas, elevando a celularidade dos tecidos irradiados. Esse procedimento promove a aceleração do tempo de mitose e o controle da inflamação, devido à incrementação da microcirculação. Origina-se,

desta forma, alterações na pressão hidrostática capilar induzindo a reabsorção do edema e eliminação do acúmulo de catabólitos intermediários^{51,52}.

A ação do *laser* em baixa potência ocorre através da conversão fotoquímica absorvida pelos fotorreceptores celulares. A molécula que absorve a luz transfere essa energia para outras moléculas, resultando na ativação celular e em reações químicas no tecido circunvizinho. Essa energia celular disponível, envolvendo as mitocôndrias e demais estruturas celulares, provoca o fenômeno de biomodulação celular²⁵.

Devido às suas características de aliviar a dor, estimular a reparação tecidual e reduzir o edema e hiperemia em processos anti-inflamatórios, prevenir infecções, além de agir em paralisias e parestesias, o *laser* tem sido empregado em múltiplas áreas médicas e odontológicas^{24,25,26,27,28}. O uso do *laser* de hélio/neônio são agentes capazes de reduzir a intensidade da MO e da dor em pacientes submetidos a RT e QT e de pacientes submetidos a transplante autólogo de medula^{53,54}.

A terapia *laser* em baixa potência promove redução na severidade da mucosite oral, por reduzir, em parte, a resposta inflamatória da quimioterapia por inibição da via COX-2. Estudos prévios indicam que a via COX-2 possui papel importante na patogênese da mucosite, pois é a responsável em produzir Prostaglandina pró-inflamatória²¹.

A *laserterapia* é indicada na prevenção e tratamento da MO podendo ser usada isoladamente ou associada a tratamento medicamentoso²². Proporciona alívio da dor, maior conforto ao paciente, controle da inflamação, manutenção da integridade da mucosa e melhor reparação tecidual^{26,27,28,55,56,57,58,59}.

Um estudo randomizado cego, *in vivo*, investigou o mecanismo de ação do *laser* de baixa potência em animais que desenvolveram mucosite oral pela ação do antineoplásico 5FU. Os animais foram alocados em três grupos que receberam tratamentos específicos. O *laser* irradiou as lesões com uma potência de 35mW, (InGaAIP, 660nm, área do spot de 0,06 cm², modo contínuo) e outro em 100mW (InGaAIP, 660nm, área do spot de 0,06 cm², modo contínuo) para serem comparados a um grupo controle que não recebeu a *laserterapia*. Parâmetros físicos selecionados a uma potência de 35 mW apresentaram resultados superiores quando comparados aos grupos que receberam terapia

laser a 100mW. Ambos os grupos lasers apresentaram resultados superiores com redução dos níveis de COX-2, quando comparados ao grupo controle, após análise imuno-histoquímica²¹.

Os protocolos de tratamento para mucosite oral com uso de *laser* em baixa potência são diversos e são citados na tabela 03 abaixo 9,14,21,23,26,28,,47,49,52,55,56,61,62,63.

Embora os resultados sejam positivos na redução da severidade da mucosite oral, a utilização do *laser* e os seus mecanismos no alívio de dor e reparação tecidual ainda não estão totalmente esclarecidos^{9,55,63}.

TABELA 03 – Protocolos de tratamento publicados para mucosite oral com uso de *laser* de baixa potência

Autores	Doses	Comprimento de Onda	Potência
Lopes et al. 2009	7J/cm ²	660nm	35mW
Simões et al.2009	6J/cm ²	660nm	40mW
França et al. 2009	1,2J/cm ²	660nm	30mW
Kuhn et al.2009	4J/cm ²	830nm	100mW
Antunes et al. 2008	8J/cm ²	660nm	50mW
Eduardo et al.2008	4J/cm ²	660nm	40mW
	6J/cm ²	660nm	40mW
Jaguar et al. 2007	2,5J/cm ²	660nm	10mW
Schubert et al.2007	2J/ cm ²	780nm	60mW
	2J/cm ²	660nm	40mW
Migliorati et al.2005	2J/ cm ²	-----	-----
Wong et al. 2002	0,8J/ cm ²	830nm	50Mw
Migliorati,et al. 2002	2J/cm ²	780nm	60mW
Bensadoun et al. 1999	2J/ cm ²	632,8nm	60mW
Conte et al. 1997	1,1J/ cm ²	685nm	35mW
Corwen et al.1997	1,5J/ cm ²	632,8nm	60mW
Borash et al.1995	1J/ cm ²	632,8nm	25mW
Ciais et al.1992	0,75J/ cm ²	-----	-

4 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Aristides Maltez, na cidade de Salvador, BA, sob número 033/2009 (Apêndice A).

Todos os pacientes selecionados foram informados sobre os procedimentos que seriam realizados e concordaram em participar da pesquisa como voluntários, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foi assegurada a confidencialidade e a privacidade dos dados com base nos princípios da Resolução n.º 196 do Conselho Nacional de Saúde. Garantiu-se ao paciente o sigilo e o anonimato no sentido de tornar público somente os resultados obtidos, bem como o direito de interromper a pesquisa, mesmo dando continuidade ao tratamento inicialmente proposto. As informações foram utilizadas com a finalidade de atender aos objetivos do estudo, sem causar prejuízos à instituição ou aos seres humanos envolvidos.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de caso descritivo, prospectivo aleatório cego.

A população de estudo foi composta por pacientes ambulatoriais e internados no Hospital Aristides Maltez, na cidade de Salvador, BA, com patologias de bases variadas e sob tratamento antineoplásico com diversos agentes quimioterápicos, durante o período de dezembro de 2009 a abril de 2010, acometidos por mucosite oral.

A amostra foi constituída por 18 pacientes, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, portadores de neoplasias graves, em tratamento quimioterápico com uso de 5FU, em doses calculadas de acordo com a superfície corpórea, infundidos por via endovenosa por aproximadamente 2h, em cinco dias consecutivos. Esses pacientes desenvolveram Mucosite Oral segundo sinais e sintomas da World Health Organization (WHO)³⁰ e da graduação de mucosite oral (OM)³¹ sugerida em 2007, por Montserrat e colaboradores, para a mensuração das lesões.

Os critérios de inclusão foram baseados em pacientes portadores de neoplasias, os quais receberam tratamento antineoplásico com uso de 5FU e que desenvolveram quadros de mucosite oral. Eram pacientes adultos, acima de 18 anos, de ambos os sexos e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios de exclusão recaíram sobre pacientes que estiveram sob tratamento antineoplásico com outra droga, pacientes que não tiveram disponibilidade de horário para a irradiação *laser* dentro da proposta de estudo, juntamente com os indivíduos que apresentaram dificuldades de adesão em realizar a higiene oral proposta.

5.1. Coleta de dados

5.1.1 Orientação aos pacientes quanto aos cuidados orais e aplicação do tratamento:

Na consulta inicial, os dezoito pacientes receberam orientações quanto à higiene bucal e escovas dentais extras macias (Curaden-curaprox, CS 5460

prime). Realizou-se a coleta de informações clínicas por meio do preenchimento de uma ficha de levantamento de dados, na qual eram registradas as variáveis relacionadas à incidência de mucosite oral, como: gênero, idade, doenças de base, diabetes, posologia da droga antineoplásica, hábitos nocivos como tabagismo e etilismo, o tipo de alimentação apresentada, condição hematológica (envolvendo a contagem de leucócitos, neutrófilos e plaquetas), condição bucal antes do início da pesquisa, presença de cárie, doença periodontal e candidíase (apêndice C).

5.1.2 Grupos de tratamento

Os pacientes que compuseram a amostra foram divididos de forma sequencial em três grupos, com seis pacientes cada, no grau de alocação de um tipo de tratamento por semana. Iniciou-se pelo grupo *laser* vermelho e, após este estar completo, seguiu-se para o grupo *laser* vermelho e infravermelho, finalizando com o grupo controle. Após a limpeza das regiões cometidas, com soro fisiológico e gaze, realizou-se uma coleta fotográfica inicial das lesões intraorais apresentadas. Os sinais e sintomas da MO foram acompanhados por um período de 5 dias, juntamente com a satisfação diária do paciente frente ao tratamento proposto em cada caso. Fotografias intraorais finais foram registradas ao final do acompanhamento em cada grupo.

Os pacientes do Grupo Controle (GC) foram submetidos ao tratamento convencional para mucosite oral, com uso de clorexidina 0,12%, sem álcool. Os pacientes utilizaram o produto duas vezes ao dia – (07h00min/19h00min) por um período de cinco dias. Foram orientados a realizar o bochecho cerca de trinta minutos após a escovação bucal e não ingerir água por um período posterior de vinte minutos.

Os pacientes do grupo *Laser* Vermelho – GLV foram submetidos a cinco sessões de irradiação *laser* em baixa potência. O equipamento utilizado foi um *laser* de diodo (Twin Laser – MM Optics S.A ou Ltda., São Carlos-SP) emitindo comprimento de onda (λ) de 660nm, ajustado para potência de saída de 30mW, com área do feixe na região de foco de 0,04cm². O feixe *laser* foi conduzido por uma fibra óptica de InGaAlP e utilizado no modo de irradiação pontual e em contato com a mucosa durante 10s por ponto, resultando em uma

densidade de energia calculada de $7,5\text{J}/\text{cm}^2$, com intervalo de 24 horas entre as sessões. Cada ponto da área irradiada distou cerca de 1cm dos demais pontos de irradiação. Essa medida foi preconizada, pois devido aos comprimentos de onda utilizados, o processo de espalhamento é superior ao processo de absorção. Por esta razão, levará fótons a uma localização relativamente distante da região de irradiação. A absorção acabará por ocorrer em uma área maior do que a de contato do sistema de entrega do feixe *laser* na mucosa, o que justifica a escolha de 1cm entre as irradiações.

Os pacientes do grupo *laser* Vermelho e Infra-Vermelho GLV/IV foram submetidos à irradiação *laser* com associação de dois comprimentos de onda sequencialmente (primeiro $\lambda=660\text{nm}$ e posteriormente, $\lambda=780\text{nm}$), em duas ponteiros de emissão individualizadas. O equipamento utilizado foi um *laser* de diodo (Twin Laser – MM Optics S.A ou Ltda, São Carlos-SP), ajustado para potência de saída de 15mW com área do feixe na região de foco de $0,04\text{ cm}^2$. O feixe *laser* foi conduzido por duas fibras, de InGaAIP e GaAlAs respectivamente. Foram utilizados no modo de irradiação pontual e em contato com a mucosa durante 10s por ponto, resultando em uma densidade de energia calculada de $3,8\text{J}/\text{cm}^2$, com intervalo de 24 horas entre as sessões. Cada ponto da área irradiada distava cerca de 1cm dos demais pontos. Neste grupo, os pacientes também foram irradiados em cinco sessões, com intervalo de 24 horas entre elas.

Em cada irradiação *laser*, tanto no grupo vermelho, como na associação dos dois comprimentos de onda sequencialmente, vermelho e infravermelho, as regiões irradiadas foram limpas com gaze e soro fisiológico. A ponta do equipamento *laser* foi posicionada perpendicularmente ao tecido. Em cada procedimento foram realizados os princípios de biossegurança, utilizando-se filme de PVC nas pontas de entrega de feixe *laser* e uso de óculos de proteção apropriados para cada comprimento de onda. A desinfecção dos mesmos foi feita ao final de cada intervenção, com álcool 70%. Esses dados estão resumidos na tabela 04.

TABELA 04 – Tipo de Tratamento aplicado em cada grupo, juntamente com os parâmetros físicos utilizados no estudo

Tipo de grupo	Período	Tratamento aplicado				
GC	5 dias	Clorexidina 0,12%, sem álcool, 07h00min 19h00min				
GLV	5 dias	30mw	7,5J/cm ²	10s	660nm	Pontual
GLVIV	5 dias	15mW	3,8 J/cm ²	10s	660nm e 780nm	Pontual

5.2 Métodos para avaliação de desempenho entre os grupos

5.2.1 Registro fotográfico

Fotografias intraorais iniciais e finais foram registradas no primeiro e quinto dias da pesquisa, de forma padronizada, preferencialmente no mesmo período do dia, com o paciente posicionado sentado na maca cirúrgica, perpendicular ao solo, sob luz ambiente. Registros intraorais do paciente em oclusão, em máxima abertura bucal, com a língua protruída, língua lateralizada para a esquerda e para a direita, registro da mucosa jugal bilateral e onde por ventura o paciente referisse algum desconforto (regiões de rebordo alveolar, palato, gengiva inserida).

Utilização de câmera fotográfica digital, Olympus (x-890, 10.0 mega pixels), com *flash* automático e com distância fixa do paciente de 10cm. Esta distância foi mensurada com régua, realizando marcação no chão, com uso de caneta esferográfica.

5.2.2 Mensuração da dor e satisfação do paciente

A mensuração da dor e satisfação visou avaliar a melhora na condição geral do indivíduo afetado pela mucosite oral, por meio de uma escala visual

criada especificamente para esta pesquisa. Esta escala foi confeccionada após entrevista piloto com aproximadamente 44 pacientes, portadores de mucosite oral por uso de diversas drogas antineoplásicas. Foram registradas as expressões mais significativas e utilizadas em momento de dor e de desconforto. A abordagem sobre os sintomas apresentados foi simples e objetiva, de modo a facilitar as respostas de indivíduos com diferentes escolaridades, evitando discrepância entre os resultados mencionados. Os pacientes selecionaram diariamente uma única opção entre as duas sugeridas (satisfatório e insatisfatório) por um período de cinco dias. Os códigos utilizados são registrados na tabela 05.

TABELA 05 – Relação dos códigos utilizados para avaliar o grau de satisfação diário do paciente

Símbolo	O que significa?
☺	Não sinto dor; consigo me alimentar melhor, consigo falar melhor. Estou satisfeito. Estou gostando do tratamento.
☹	Sinto dor, NÃO consigo me alimentar, NÃO consigo falar. Não estou satisfeito. Não estou gostando do tratamento.

Os dados fotográficos, os clínicos e a satisfação diária de cada paciente foram catalogados em antes e depois, impressos e distribuídos de forma aleatória em dois classificadores – nove casos clínicos em cada. Esses dados foram enviados a dois avaliadores, cirurgiões-dentistas calibrados, sem ter conhecimento do tratamento que foi proposto em cada caso, para:

1. Graduar as lesões de acordo com a classificação World Health Organization (WHO);
2. Graduar as lesões de acordo com a escala de mensuração do índice para mucosite oral, sugerida por Montsserat e colaboradores em 2007;
3. Avaliar se o tratamento realizado foi considerado eficaz ou não eficaz.

5.3 Descrições das variáveis

- **Características individuais:** idade, sexo e escolaridade
- **Características comportamentais:** tabagismo e etilismo
- **Variáveis de entidades patológicas:** doenças de base envolvidas, condição bucal

5.4 Análise dos dados

Os dados foram submetidos à análise estatística descritiva através da distribuição de frequências univariadas e bivariadas e das medidas descritivas médias e desvio padrão. Para verificar associações entre as variáveis utilizou-se o teste Qui-quadrado *Exato de Fischer*, considerando o nível de significância estatística de 5%.

Em função do tamanho da amostra (n=18), testes não paramétricos foram utilizados. O teste de Kruskal-Wallis procurou avaliar se os grupos de tratamento eram provenientes de uma mesma população, e em seguida, aplicou-se o teste de Mann-Whitney para comparar o desempenho entre os grupos de tratamento, considerando o nível de significância estatística de 5%. O programa STATA versão 8.0 foi utilizado para geração dos resultados apresentados (referência: statacorp. 4905, Lakeway Drive, College Station)

6 ANÁLISE DOS RESULTADOS

A amostra total foi composta por 12 indivíduos do gênero masculino (66,7%), cuja média de idade foi de 59,4 anos (DP=15,3), sendo a idade mínima de 41 anos e a máxima de 90 anos, e seis pacientes do gênero feminino (33,3%), com média de idade de 61,3 anos (DP=16,2), e idade mínima de 47 anos e máxima de 90 anos.

Na **Tabela 6**, são descritas as características sociodemográficas e comportamentais da população do estudo.

O perfil do grupo controle (GC) caracteriza-se por indivíduos na faixa etária de 40 a 49 anos (66,7%), com ensino fundamental incompleto (66,7%), fumantes e ex-fumantes (100%), e não etilistas (83,3%).

No grupo *Laser Vermelho* (GLV) o perfil é de indivíduos na faixa etária de 60 a 69 anos (66,7%), ensino fundamental completo (50%), fumantes, ex-fumantes e não fumantes.

O grupo *Laser Vermelho e infravermelho* (GLV/IV) é caracterizado por indivíduos na faixa etária de 50 a 59 anos (50%), com ensino médio incompleto (50%), não fumantes (50%) e não etilistas (83,3%).

TABELA 6 – Caracterização clínica de 18 pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral e sua distribuição entre os três diferentes grupos de tratamento. GC = Grupo controle; GLV = grupo laser vermelho e GLVIV = grupo laser vermelho e infravermelho

<i>Variável</i>	GC (n=6) N (%)	GLV (n=6) n (%)	GLV/IV (n=6) n (%)
Sexo			
Masculino	4 (66,7)	4 (66,7)	4 (66,7)
Feminino	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)
Grupo etário			
40-49	4(66,7)	1(16,7)	1(16,7)
50-59	0(0,0)	0(0,0)	3(50,0)
60-69	1(16,7)	3(50,0)	0(0,0)
70 e mais	1(16,7)	2(33,3)	2(33,3)
Escolaridade			
Sem escolaridade	1(16,7)	0 (0,0)	1(16,7)
Fundamental Incompleto	4(66,7)	1(16,7)	0 (0,0)
Fundamental Completo	0 (0,0)	3(50,0)	1(16,7)
Médio Incompleto	0 (0,0)	1(16,7)	3(50,0)
Médio Completo	1(16,7)	1(16,7)	0 (0,0)
Superior Completo	0 (0,0)	0 (0,0)	1(16,7)
Fumante			
Não fumante	0(0,0)	2(33,3)	3(50,0)
Fumante	3(50,0)	2(33,3)	1(16,7)
Ex-fumante	3(50,0)	2(33,3)	2(33,3)
Etilismo			
Sim	1(16,7)	1(16,7)	1(16,7)
Não	5(83,3)	5(83,3)	5(83,3)

Fonte: Hospital Aristides Maltez, fevereiro a abril de 2010

Na **tabela 7** são caracterizados os tipos da patologia, distribuídos por grupo de tratamento.

No grupo controle (GC) a patologia predominante nos indivíduos foram carcinomas em reto e intestino. No grupo *Laser Vermelho* (GLV) a patologia predominante foi carcinoma em língua, enquanto no grupo *Laser Vermelho e infravermelho* (GLV/IV), pacientes portadores de carcinoma em pilar amigdalino.

TABELA 7 – Caracterização das patologias de base dos 18 pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral e sua distribuição entre os três diferentes grupos de tratamento. GC = Grupo controle; GLV = grupo laser vermelho e GLVIV = grupo laser vermelho e infravermelho

Localização do Carcinoma	Tipo do Tratamento		
	GC N (%)	GLV n (%)	GLV/IV n (%)
Pilar amigdalino	0(0,0)	1(16,7)	3(50,0)
Estômago	1(16,7)	0(0,0)	2(33,3)
Mama	0(0,0)	1(16,7)	0(0,0)
Epiglote	0(0,0)	1(16,7)	0(0,0)
Esôfago	1(16,7)	0(0,0)	1(16,7)
Língua	0(0,0)	3(50,0)	0(0,0)
Maxila	1(16,7)	0(0,0)	0(0,0)
Reto/intestino	3(50,0)	0(0,0)	0(0,0)

Fonte: Hospital Aristides Maltez, fevereiro a abril de 2010

Em relação à condição bucal, 100% dos pacientes apresentaram alterações bucais, que envolviam a presença de cárie, doença periodontal e/ou candidíase oral, independente dos grupos onde estavam alocados. As lesões cariosas foram verificadas em cinco (41,6%) homens e duas (33,3%) mulheres, enquanto a doença periodontal foi notada em dez (83%) homens e cinco (81,5%) mulheres. Lesões sugestivas de candidíase oral foram evidenciadas em sete (58,3%) do gênero masculino e duas (33,3%) do gênero feminino. Os pacientes portadores de candidíase foram encaminhados ao setor de Odontologia do Hospital Aristides Maltez para tratamento específico destas lesões.

A condição bucal por grupo de tratamento, independente do sexo é apresentado na **Tabela 8**.

Dentre os pacientes, oito (44,4%) associaram a radioterapia em região de cabeça e pescoço, como modalidade adicional ao tratamento antineoplásico.

TABELA 8 – Caracterização clínica de 18 pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral e sua distribuição entre os três diferentes grupos de tratamento. GC = Grupo controle; GLV = grupo *laser* vermelho e GLVIV = grupo *laser* vermelho e infravermelho.

Característica	Tipo do Tratamento		
	GC (n=6) n (%)	GLVV (n=6) N (%)	GLVV/IV (n=6) n (%)
Diabetes			
Sim	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Não	6(100,0)	6(100,0)	6(100,0)
Febre			
Sim	1(16,7)	0(0,0)	0(0,0)
Não	5(83,3)	6(100,0)	6(100,0)
HIV/AIDS			
Sim	0(0,0)	0(0,0)	1(16,7)
Não	6(100,0)	6(100,0)	5(83,3)
Presença de sonda nasogástrica			
Sim	1(16,7)	3(50,0)	0(0,0)
Não	5(83,3)	3(50,0)	6(100,0)
Cárie			
Sim	2(33,3)	3(50,0)	2(33,3)
Não	4(66,6)	3(50,0)	4(66,6)
Doença periodontal			
Sim	6(100,0)	5 (83,3)	4 (66,7)
Não	0(0,0)	1 (16,75)	2(33,3)
Candidíase oral			
Sim	0(0,0)	5(83,3)	4 (66,7)
Não	6(100,0)	1 (16,7)	2(33,3)

Fonte: Hospital Aristides Maltez, fevereiro a abril de 2010

6.1 Resultados por tipo de tratamento

Os resultados foram comparados em relação à reparação tecidual das lesões apresentadas, grau de mucosite inicial e final segundo a classificação da WHO e OM, a satisfação diária apresentada pelo paciente voluntário, juntamente com o tipo de alimentação final. O grau de satisfação diário apresentado pelo paciente foi acompanhado por um período de 5 dias, como exemplificado na Figura 1. Observa-se que, no primeiro dia de tratamento, o grau de satisfação foi nulo para os três grupos. Esses valores foram diferenciando-se ao longo da terapia aplicada, sendo que apenas 33% dos pacientes do grupo controle permaneceram satisfeitos até o final do estudo.

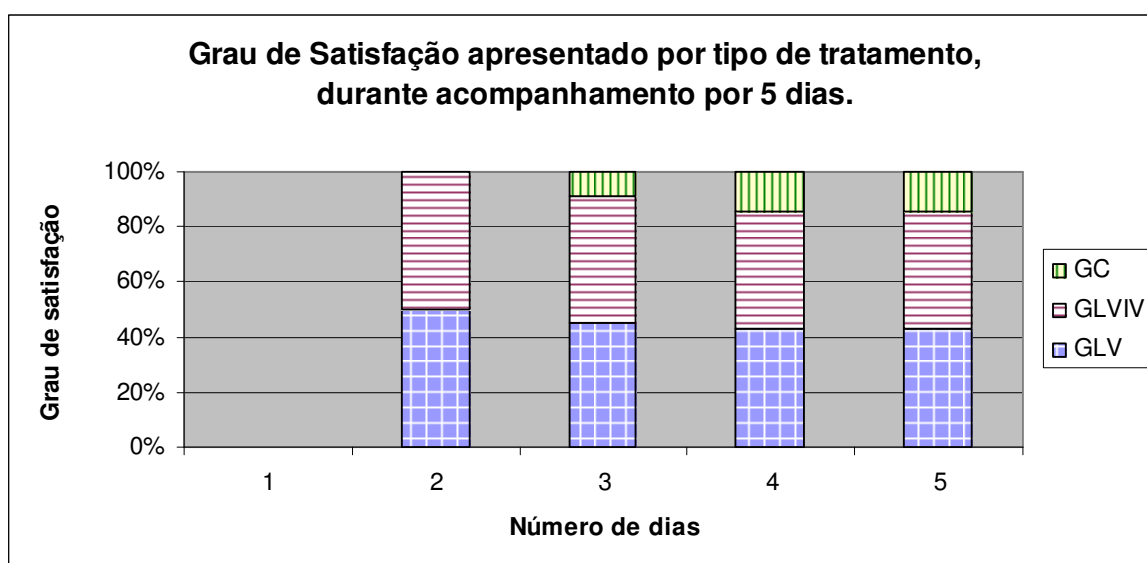


FIGURA 1 – Avaliação do grau de satisfação de 18 pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral e sua distribuição entre os três diferentes grupos de tratamento. GC = Grupo controle; GLV = grupo laser vermelho e GLVIV = grupo laser vermelho e infravermelho

O grau de insatisfação diário apresentado pelo paciente também foi acompanhado por um período de 5 dias, como exemplificado na Figura 2. Observa-se que, no primeiro dia de tratamento, o grau de insatisfação foi de 100% para os três grupos. Esses valores foram diferenciando-se ao longo da

terapia aplicada, sendo que 66,7% dos pacientes do grupo controle permaneceram insatisfeitos até o final do estudo.

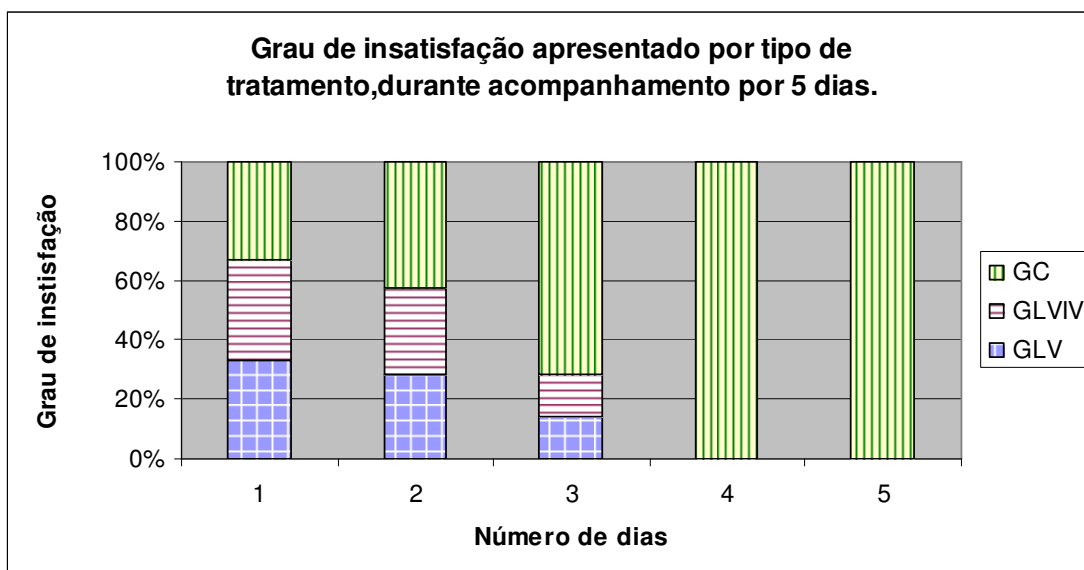


FIGURA 2 – Avaliação do grau de insatisfação de 18 pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral e sua distribuição entre os três diferentes grupos de tratamento. GC = Grupo controle; GLV = grupo laser vermelho e GLVIV = grupo laser vermelho e infravermelho

6.2.1 Resultados dos testes aplicados

Os resultados obtidos ao aplicarmos o teste de Kruskal-Wallis sugerem diferenças estatisticamente significantes entre as distribuições dos três grupos de tratamento (Chi-squared with ties = 9.714p = 0,0078).

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à condição oral apresentada pelos três grupos. A diferença entre a presença de doenças bucais, como cárie, doença periodontal e candidíase, não interferiu nos resultados finais apresentados por tipo de tratamento, quando se aplicou o teste exato de Fischer, com nível de significância de 5% (p valor = 0, 212).

A diferença apresentada pelo teste de Mann-Whitney foi significativo em termos estatísticos, ao compararmos a graduação da mucosite oral inicial e final (pelas escalas WHO e OM) nos grupos GC e GLV (z = -2,345, p = 0,0190).

A diferença apresentada pelo teste de Mann-Whitney foi estatisticamente significativa ao compararmos a graduação da mucosite oral inicial

e final (pelas escalas WHO e OM) nos grupos GC e GLV/IV ($z = -2,345$, $p = 0,0190$).

Ao aplicarmos o teste de Mann-Whitney nos grupos GLV e GLV/IV ($z = 0,000$, $p = 1,0000$), os resultados apresentaram semelhanças em relação à graduação da mucosite oral inicial e final, de acordo com as escalas WHO e OM, confirmando que não existiu diferenças com relação ao tipo do tratamento e graduação final das lesões de mucosite oral.

6.2.2 Grupo Controle – GC – (6 pacientes avaliados)

Os dados quanto à graduação da mucosite oral foram evidenciados na Tabela 9. Esses resultados caracterizam a mucosite oral desse grupo como valores leves (grau 1 – escala WHO- 66,7%; e grau I – escala OM, 83,3%).

TABELA 9 – Avaliação final de seis pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral segundo a escala WHO e OM e sua distribuição no grupo controle. GC = Grupo controle, juntamente com o parecer final da avaliação de pesquisadores calibrados

Graduação das Escalas	Escala WHO		Escala OM		Avaliação final	
	Antes n (%)	Depois n (%)	Antes n (%)	Depois n (%)	Eficaz n (%)	Não-Eficaz n (%)
WHO						
Grau 0	0(0,0)	2(33,3)				
Grau 1	4(66,7)	2(33,3)				
Grau 2	0(0,0)	0(0,0)			2 (33.3)	4 (66.7)
Grau 3	1(16,7)	0(0,0)				
Grau 4	1(16,7)	2(33,3)				
OM						
Grau 0			0(0,0)	2(33,3)		
Grau I			5(83,3)	3(50,0)		
Grau II			0(0,0)	0(0,0)	2(33.3)	4 (66.7)
Grau III			0(0,0)	0(0,0)		
Grau IV			1(16,7)	0(0,0)		
Grau V			0(0,0)	1(16,7)		

Fonte: Hospital Aristides Maltez, fevereiro a abril de 2010

6.2.3 Grupo *laser* Vermelho – GLV (6 pacientes avaliados)

A Tabela 10 mostra os resultados de graduação da mucosite oral dos pacientes encontrados no grupo *laser* vermelho (grau 4 – escala WHO- 50,0%; e grau I – escala OM, 50,0%).

Em todos os períodos do estudo não foram encontradas evidências clínicas que indicaram piora do quadro de lesões apresentadas nos pacientes que compunham este grupo. Os indivíduos foram classificados com severidade maior do grau de mucosite oral, quando graduados na escala WHO.

TABELA 10 – Avaliação final de seis pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral segundo escala WHO e OM e sua distribuição no grupo laser vermelho. GLV = Grupo *laser* vermelho, juntamente com o parecer final da avaliação de pesquisadores calibrados

Graduação das Escalas	Escala WHO		Escala OM		Avaliação final	
	Antes n (%)	Depois n (%)	Antes N (%)	Depois N (%)	Eficaz n (%)	Não-Eficaz n (%)
WHO						
Grau 0	0(0,0)	1(16,7)				
Grau 1	1(16,7)	2(33,3)			6(100,0)	0(0,0)
Grau 2	0(0,0)	0(0,0)				
Grau 3	2(33,3)	0(0,0)				
Grau 4	3(50,0)	3(50,0)				
OM						
Grau 0			0(0,0)	1(16,7)		
Grau I			3(50)	1(16,7)	6(100,0)	0(0,0)
Grau II			0(0,0)	1(16,7)		
Grau III			0(0,0)	1(16,7)		
Grau IV			2(33,3)	1(16,7)		
Grau V			1(16,7)	1(16,7)		

Fonte: Hospital Aristides Maltez, fevereiro a abril de 2010

6.2.4 Grupo *laser* Vermelho e infravermelho – GLV/IV (6 pacientes avaliados)

A graduação da mucosite oral foi evidenciada na Tabela 11. Esses resultados caracterizam a MO desse grupo com valores de grau 3 – escala WHO- 66,7%; e grau I – escala OM, 50,0%.

TABELA 11 – Avaliação final de seis pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral segundo escala WHO e OM e sua distribuição no grupo laser vermelho. GLV/IV = Grupo *laser* vermelho/ infravermelho juntamente com o parecer final da avaliação de pesquisadores calibrados

Graduação das Escalas	Escala WHO		Escala OM		Avaliação final	
	Antes n (%)	Depois n (%)	Antes N (%)	Depois N (%)	Eficaz n (%)	Não- Eficaz n (%)
WHO						
Grau 0	0(0.0)	2(33.3)				
Grau 1	1(16.7)	3(50)				
Grau 2	0(0.0)	0(0.0)				
Grau 3	4(66.7)	1(16.7)			6(100)	0(0.0)
Grau 4	1(16.7)	0(0.0)				
OM						
Grau 0			0(0.0)	2(33.3)		
Grau I			3(50)	4(66.7)	6(100)	0(0.0)
Grau II			1(16.7)	0(0.0)		
Grau III			0(0.0)	0(0.0)		
Grau IV			1(16.7)	0(0.0)		
Grau V			1(16.7)	0(0.0)		

Fonte: Hospital Aristides Maltez, fevereiro a abril de 2010

O Tipo de alimentação inicial e final de cada grupo, de acordo com o tipo de tratamento proposto é apresentado na Tabela 12.

No grupo controle (GC) há o predomínio de alimentação sólida (66,7%) tanto na avaliação inicial, como na final. No grupo *Laser* vermelho (GLV) a alimentação predominante é a do tipo líquida, de 50,0% inicialmente, e de 66,7% no final. No grupo *Laser* vermelho e infravermelho (GLV/IV) a alimentação predominante foi a do tipo líquido (83,3%) no início, e do tipo sólida (83,3%) no final.

TABELA 12 – Avaliação do padrão de alimentação inicial e final de 18 pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral e sua distribuição por três tipos de tratamentos aplicados: GC = Grupo controle; GLV = grupo laser vermelho e GLVIV = grupo laser vermelho e infravermelho

Tipo de Alimentação	Tipo do Tratamento					
	Visível+infravermelho GLVIV		Convencional GC		Vermelho GV	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
	valor de $p_{\text{Fischer}} = 0,000$		valor de $p_{\text{Fischer}} = 0,067$		valor de $p_{\text{Fischer}} = 0,600$	
Não há	1(16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	2(33,3)	0 (0,0)
Líquido/pastoso	5 (83,3)	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)	3(50,0)	4 (66,7)
Sólido	0 (0,0)	5(83,3)	4 (66,7)	4 (66,7)	1(16,7)	2(33,3)

Fonte: Hospital Aristides Maltez, fevereiro a abril de 2010

Em relação ao tipo de alimentação final observada entre os grupos, houve uma mudança no padrão dos alimentos, em relação ao tipo de tratamento aplicado, sendo que a diferença de significância estatística foi observada apenas para o grupo GLVIV.

A avaliação final segundo o tipo de tratamento realizado, com base nos dados clínicos e fotográficos, foi classificada por avaliadores cegos e calibrados. O grupo *laser* (independente do comprimento de onda utilizado) apresentou eficácia superior quando comparado ao grupo controle, como evidenciado na Figura 2 (valor de $p_{\text{Fischer's exact}} = 0,015$).

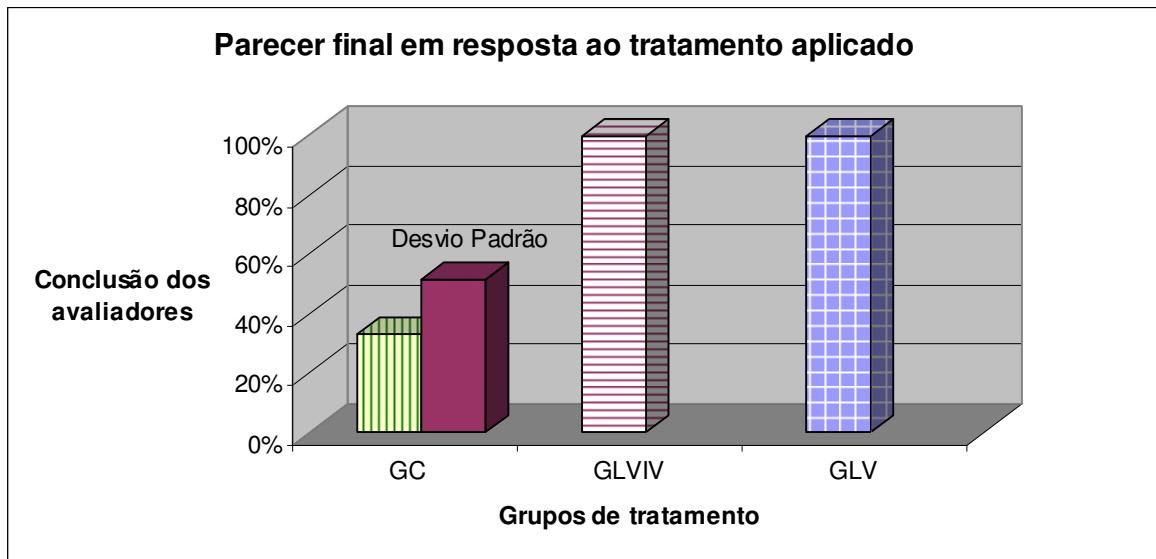


FIGURA 3 – Avaliação final de 18 pacientes que receberam terapia com 5FU e desenvolveram mucosite oral e sua distribuição por três tipos de tratamentos aplicados: GC = Grupo controle; GLV = grupo *laser* vermelho e GLVIV = grupo *laser* vermelho e infravermelho. Observa-se que nos grupos *lasers*, 100% das respostas ao tratamento aplicado foi considerado eficaz

7 DISCUSSÃO

São diversas as abordagens para o tratamento do quadro de mucosite oral e muitos estudos diferem metodologicamente quanto à coleta, análise e interpretação dos dados, assim como o período de tratamento avaliado^{5,22,46,63}, sendo indispensável a definição de um protocolo a ser seguido⁴⁹.

A higiene oral é uma estratégia efetiva para a redução de microorganismos periodontopatogênicos, diminuindo a incidência de mucosite severa e bacteremias^{3,57}. A criação de programas de cuidados orais e a educação do paciente quanto à higiene bucal são componentes-chave para prevenir e reduzir os quadros de mucosite oral. Este fato justifica a padronização de todos os integrantes da amostra, no recebimento de orientações de limpeza bucal^{3,5,23,58}. A proposta de cuidados orais incluiu a orientação de técnicas de higienização bucal e o recebimento de escovas dentais extramacias, a fim de reduzir o trauma local.

Neste estudo observamos que todos os pacientes submetidos à terapêutica antineoplásica, com uso de quimioterapia, apresentavam alterações bucais com risco de foco de infecção, durante o período de imunossupressão promovido por tal terapêutica médica. As alterações bucais mais prevalentes entre os grupos foram doença periodontal, candidíase e cárie, respectivamente. Esse comprometimento bucal, no entanto, não interferiu nos resultados finais apresentados pelos grupos, de acordo com o tratamento aplicado.

Os pacientes que apresentaram doenças oportunistas foram encaminhados ao setor de odontologia do hospital para serem tratados. Pacientes portadores de candidíase oral estavam presentes no grupo *lasers* e receberam tratamento específico para estas lesões durante o período da pesquisa, apresentando um eventual benefício.

Pacientes com doenças bucais apresentam uma elevação de risco para desenvolver mucosite oral, com aumento no tempo de duração de tal entidade patológica³. Mesmo com resultados inferiores, os pacientes alocados

no grupo controle (GC) também obtiveram benefícios pela redução microbiana promovido pelo uso da clorexidina 0,12%, durante o período de estudo.

O desenvolvimento da mucosite oral está relacionado com o tipo de tratamento antineoplásico proposto e com a susceptibilidade individual. Chansky, Benedetti e Mc Donald (2005)⁶⁴ relataram que os pacientes do sexo feminino apresentam maior incidência de mucosite oral induzida por cinco-fluoracil. Em contrapartida, em nosso estudo, a maior incidência de lesões orais apresentadas, induzidas por esse mesmo antineoplásico, foi maior para o gênero masculino (66,7%)^{23,59}.

O tipo de quimioterápico e a dose utilizada são preditivos para o desencadeamento dos processos celulares e moleculares que direcionam ao quadro de mucosite oral^{1,7}. O 5-FU apresenta elevada estomatotoxicidade, sendo um antineoplásico do tipo antimetabólico que atua interferindo na biossíntese do DNA e RNA, na fase “S” do ciclo celular⁵⁷. Na tentativa de reduzir o número de bias presentes no estudo, optou-se por selecionar apenas uma droga antineoplásica agressiva às mucosas orais, obtendo uma amostra homogênea e menos passível de erros.

A utilização da *laserterapia* apresenta efeito benéfico no alívio da dor e cicatrização de feridas, como foi sugerido pelos resultados clínicos e estatísticos apresentados para os grupos *lasers* (GLV e GLV/IV). O papel do *laser* de baixa potência, promovendo efeitos de analgesia, biomodulação e poder anti-inflamatório, auxilia na reparação tecidual e reduz a incidência do quadro de mucosite severa⁵⁰. Os efeitos do *laser* são confirmados por numerosos estudos *in vitro*, incluindo aumento da produção de energia intracelular, ativação de fibras colágenas, ativação de fibroblastos, formação de enzimas específicas que auxiliam a microcirculação local e o sistema linfático^{17,35,21}. Os resultados apresentados são influenciados pelo tipo de célula, comprimento de onda utilizado e dose de energia⁵². São escassos os estudos clínicos que comprovam a eficácia do *laser* abordando todos os parâmetros físicos necessários, porém, os resultados apresentados no controle da dor e na prevenção de lesões mais severas^{24,47,59,64}, são promissores. O perfil do grupo controle (GC) foi caracterizado por indivíduos portadores de carcinomas em reto e intestino, com graus de mucosite oral leves (grau 1 e grau I) e com predomínio de dieta sólida, inicialmente. Mesmo apresentando valores iniciais brandos, o tratamento

realizado neste grupo apresentou uma ineficácia de 66,7% dos casos quando comparados ao grupo *laser*.

O perfil do grupo *Laser* vermelho (GLV) foi caracterizado por indivíduos portadores de carcinoma em língua, com graus de mucosite oral severos (Grau 4 na escala WHO), com predomínio de dieta líquida, inicialmente. Não houve piora do quadro de mucosite oral apresentado pelos indivíduos do grupo e todos os tratamentos foram considerados eficazes (100%).

O perfil do grupo *laser* vermelho e infravermelho (GLV/IV) foi caracterizado por indivíduos portadores de carcinoma em pilar amigdalino, com graus de mucosite oral severos (Grau 3 na escala WHO), com predomínio de dieta líquida, inicialmente. Assim como o grupo *laser* vermelho, não ocorreu piora do quadro de mucosite oral apresentado pelos indivíduos do grupo acompanhados por um período de cinco dias, e todos os tratamentos foram considerados eficazes (100%).

Os indivíduos com mucosite oral grau 4 mensurados pela escala WHO do grupo *laser* vermelho permaneceram com a mesma graduação no final da pesquisa, enquanto o indivíduo com o grau de mucosite oral 4 mensurado na escala WHO alocado no grupo *laser* vermelho e infravermelho, no final de um período de cinco dias, obteve mensuração final nesta mesma escala de mucosite oral grau 3, sem significância estatística.

Os pacientes do Grupo Controle (GC) que receberam tratamento convencional mostraram resultados inferiores quando comparados ao grupo *laser* vermelho e grupo *laser* vermelho/infravermelho. Considerando que o perfil dos pacientes do grupo *laser* (GLV e GLV/IV) foram os portadores de entidades patológicas em região de cabeça e pescoço, e conseqüentemente, adicionarem a radioterapia como modalidade terapêutica, apresentou uma agressividade adicional às células da mucosa oral. Mesmo assim, os tratamentos realizados com diferentes parâmetros físicos cumpriram satisfatoriamente o seu papel em promover a analgesia e o efeito de biomodulação.

Em relação ao tipo de alimentação inicial e final presente entre os grupos, o grupo GLVIV apresentou resultados superiores estatisticamente, apresentando uma mudança no padrão de alimentação final, quando comparados aos demais grupos de tratamento. Esses resultados sugerem uma atuação mais favorável do comprimento de onda infravermelho (780nm) na promoção de

analgésia, em lesões de mucosite oral, favorecendo a capacidade de alimentação do indivíduo acometido por tal entidade patológica.

8. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados encontrados neste trabalho, podemos inferir que:

- A *laserterapia* foi um procedimento eficaz para o tratamento da mucosite oral, quando comparado ao tratamento convencional, com uso de antimicrobiano tópico.
- Não houve diferença estatisticamente significativa na eficácia da utilização de *laser* emissor na região do vermelho comparada à eficácia da associação sequencial de dois comprimentos de onda, vermelho e infravermelho, em relação ao grau de mucosite final presente entre os indivíduos, por um período de cinco dias.
- O padrão de alimentação final entre indivíduos com mucosite oral foi beneficiado com a utilização sequencial de dois comprimentos de onda, vermelho e infravermelho.

ANEXOS**Anexo A: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**

LIGA BAHIANA CONTRA O CÂNCER - LBCC
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Salvador, 26 de outubro de 2009.

033/2009

À Senhora

Catharine Bittencourt Cunha

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Aristides Maltez, apreciou e aprovou sem restrições o Projeto de Pesquisa Intitulado **“Comparação entre a efetividade do tratamento paliativo para mucosa oral com uso de laser de baixa potência, em diferentes comprimentos de onda em pacientes em quimioterapia com uso do 5FU”**, em reunião ocorrida na data de 26 de outubro de 2009.

Atenciosamente,


Psic. Maria do Carmo Silva Mendes
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
LBCC/HAM

MCM/Lgss


PARECER: Trata-se de projeto viável que irá beneficiar os pacientes, através da promoção de maior conforto e bem estar para os pacientes durante o tratamento antineoplásico, reduzindo a sua sintomatologia dolorosa e conseqüentemente uma prática assistencial mais humanizada.


Está em conformidade com as resoluções do CNS, garantindo os direitos fundamentais do sujeito de pesquisa quanto a informação, recusa inócua, desistência, indenização, ressarcimento, continuidade do atendimento, acesso ao pesquisador e ao CEP da LBCC/HAM.

CONCLUSÃO:

Após a apreciação do protocolo pelos membros do Comitê, concluiu-se pela Aprovação.

Reunião do Comitê realizada em: 26 de outubro de 2009.


.....
Psic. Maria do Carmo S. Mendes

 Coordenadora do CEP – LBCC/HAM

Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Este documento tem como finalidade fornecer-lhe informações e solicitar a sua participação na pesquisa conduzida como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre pelo programa de pós-graduação em odontologia na Universidade de São Paulo intitulado "Comparação entre a efetividade do tratamento para mucosite oral com uso de *laser* de baixa potência em diferentes comprimentos de onda em pacientes em quimioterapia com uso do 5FU".

Para participar deste estudo, torna-se necessária que você faça parte deste protocolo através da utilização dos métodos de prevenção e medicamentos, os já são fornecidos habitualmente, visando a prevenção de quadros de mucosite.

Fica assegurado o seu direito de solicitar outros esclarecimentos sobre esta pesquisa, agora ou posteriormente, podendo recusar a participar ou interrompê-la.

As informações sobre a sua pessoa, neste estudo, serão tratadas com sigilo. Os nomes dos participantes não serão divulgados em nenhuma hipótese e os resultados apenas serão apresentados em conjunto, não permitindo a identificação dos indivíduos participantes. As informações serão colhidas por meio de uma Ficha de Levantamento de Dados, elaborada especificamente para este estudo, a qual será preenchida periodicamente de acordo com o número de retornos estabelecidos durante o tratamento proposto. Este documento possui duas vias, uma pertencerá a você e outra permanecerá arquivada com o pesquisador.

Declaro estar ciente das informações deste Termo de Consentimento e concordo em participar desta pesquisa. Autorizo de forma livre e voluntária, a realização do tratamento e terapêutica que me foram apresentadas, das quais recebi explicações claras, simples e compreendi os propósitos e riscos, além de saber que os tratamentos seguem os adequados princípios técnicos e científicos, reconhecidos pela odontologia. Autorizo a realização de fotografias com a finalidade científica e didática, desde que resguardada a minha privacidade durante todo o tratamento, não devendo expor as minhas condições bucais desnecessariamente.

Salvador, _____ de 2009.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

(1ª via do pesquisador - 2ª via do Participante. Pesquisadora: Catharine Bittencourt Cunha
Av Sete de Setembro, 2x47. Fone: xxx-8159.

Hospital Aristides Maltez: Av. João VI, 332, Brotas. CEP: 40285001. Salvador-BA. Fone: 33576997.

Anexo C: Ficha de levantamento de dados

FICHA DE LEVANTAMENTO DE DADOS:

Registro _____ Data: ___/___/___

Idade ___ anos.

Gênero () Feminino () Masculino

Patologia de base _____

Droga quimioterápica: _____ Posologia utilizada _____

Início de quimioterapia : ___/___/___

Protocolo Clorexidina 0,12% ()

Protocolo laserterapia

() 660nm

() 780nm +660nm

Presença de sonda nasogástrica : () Sim () Não

Fumante () Sim () Não

Etilista () Sim () Não

Diabete () Sim () Não

Febre () Sim () Não _____

Tipo de alimentação: _____

Exames laboratoriais: Leucócito : _____

Neutrófilo: _____

Contagem de plaquetas: _____

Grau de satisfação do paciente: **dia 1:** 😊 () ☹ () **dia 2:** 😊 () ☹ ()

dia 3: 😊 () ☹ () **dia 4:** 😊 () ☹ () **dia 5:** 😊 () ☹ () **dia 6:** 😊 () ☹ ()

Condição bucal: () Cárie () doença periodontal () Candidíase ()

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ELTING, L.S.; KEEFE, D.M.; SONIS, S.T.; GARDEN, A.S.; SPIJKERVET, F.K.; BARASH, A.; TISHLER, R.B.; CANTY, T.P.; KUDRIMOTI, M.K.; VERA-LONCH, M. Burden of illness Head and Neck writing committee. Patient-reported measurement of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. **Cancer**, v. 113, n. 10, p. 2704-2713, 2008.
2. SONIS, S.T.; ELTING, L.S.; KEEFE, D.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M.; HAUER, J.M. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. **Cancer**, v. 100, n. 9, p. 1995-2025, may/2004. Supplement.
3. SANTOS, P.S.S.; CORACIN, F.L.; BARROS, J.C.; DULLEY, F.L.; NUNES, F.D.; MAGALHÃES, M.G. Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. **Clin Transplant.**, v. 10, p.1-4, 2010.
4. BERGER, A.M.; KILROY, T.J. ORAL COMPLICATIONS. IN: DE VITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSEBERG, S.A. (Ed.). **Cancer: principles and practice of oncology**. 6. ed. Philadelphia, 2001.
5. JUNE, E.; MILLION, R. Prevention and Management of oral mucositis in patients with cancer. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 23, n. 3, p. 201-212, 2007.
6. ALTERIO, D.; JERECZEC-FOSSA, B.A.; FIORE, M.R.; PIPERNO, G.; NASSARIN, M.; ORECHIA, R. Cancer treatment induced Oral Mucositis. **Anticancer Research**, v. 27, p. 1105-1126, 2007.
7. SONIS, S.T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol.**, v. 34, n. 1, p. 39-43, jan./1998.
8. BALIS, F.M.; HOLCENBERG, J.S.; BALANEY, S.M. General principles of chemotherapy. In: Pizzo, P.A.; Poplack, D.G. **Principles and practice of pediatric oncology**. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins, 2002. p. 237-97.
9. BARASH, A.; ELAD, S.; ALTMAN, A.; DAMATO, K.; EPSTEIN, J. Antimicrobial, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. **Support Care Cancer**, v. 14, p. 528-532, 1995.
10. BECHARD, L.J.; ADIV, O.E.; JAKSIC, T.; DUGGAN, C. Nutrition supportive care. In: PIZZO, P.A.; POPLACK, D.G. **Principles and practice of pediatric oncology**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002. p. 1285-3000.

11. BLIJLEVENS, N.K. ; DONNELLY, J.P. ; De POUW BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. ***Bone Marrow Transp.***, n. 25, p. 1269-1278, 2000.
12. LEVEDAG, P.C.; TEGUD, D.N.; VOET, P.; EST, H.V.D.; NOEVER, I.; KRUIJF, W.J.M.; DEURLOO, I.K.K.; PREVOST, G.B.; POLL, J.; SCHMITZ, P.I.M.; HEIJMEN, B.J. Dysphagia disorder in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose effect relationship. ***Radiotherapy and Oncology.***, v. 85, p. 64-73, 2007.
13. GANS, P.A. Quality of life and the patient with cancer. ***Care Cancer***, v. 74, p. 1445-1452, 1994.
14. CAMPOS, L.; SIMÕES, A.; SÁ, P.H.N.; EDUARDO, C.P. Improvement in quality life of on oncological patient by laser phototherapy: a case report. ***Photomed Laser Surg.***, v. 27, n. 2, p. 371-374, 2009.
15. EPSTEIN, J.B.; SCHUBERT, M.M. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. ***Review of Pathogenesis, Diagnosis and Management Oncology.***, v. 17, p. 1779-1792, 2003.
16. WONG, P.C.; DODD, M.J.; MIASKOWISC, C.; PAUL, S.M.; BANCK, K.A.; SHIBA, G.H.; FACIONE, N. Mucositis Pain Induced by Radiation Therapy: Prevalence, Severity, and Use of Self-Care Behaviors. ***J Pain Symptom Manage.***, v. 32, n. 1, p. 27-37, jul./2006.
17. DODD, M.C.; SHIBA, G.H.; DIBBLE, S.L.; GRENSPAND, D.; MACPHAIL, L. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions and history of smoking. ***Cancer Invest.***, v. 17, p. 278-8, 1999.
18. PETERSON, D.E. Research advances in oral mucositis. ***Curr Opin Oncol.***, v. 11, p. 261-262, 1999.
19. LOSS J.F.; SANTOS, P.P.; LEONE, L.D; BRUNETTO, A.L.L. Outcome of pediatric recurrent and refractory malignant solid tumors following ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE): A phase II study in a pediatric oncology centre in Brazil. ***Pediatr Blood Cancer.***, v. 42, p. 139-144, 2004.
20. PETERSON, D.E.; KEEFE, D.M.; HUTCHINS, R.D. Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. ***Support Care Cancer.***, v. 14, p. 499-504, 2006.
21. LOPES, N.N.F.; PLAPER, M.; CHAVANTES, M.C.; LALLA, R.V.; YOSHIMURA, E.M.; ALVES, M.T.S. Cyclooxygenase-2 and vascular

- endothelial factor expression in 5-fluoracil-induced oral mucositis in hamsters: evaluation of two low-intensity laser protocols. **Support Care Cancer**, v. 17, n. 11, p. 1409-1415, 2009.
22. KEEFE, D.M.K.; SHUBERT, M.M.; ELTING, L.S.; SONIS, S.T.; EPSTEIN, J.B.; RABER-DURLACHER, J.E.; MIGLIORATI, C.A.; MCGUIRE, D.B.; HUTCHINS, R.D.; PETERSON, D.E. Update clinical practice guidelines for the treatment of mucositis. **Cancer**, v. 109, n. 5, p. 820-821, 2007.
 23. MIGLIORATI, C.A.; OBERLE-EDWARDS, L.; SCHUBERT, M. The role of alternative and natural agents, criotherapy and/or laser for management of alimentary mucositis. **Support Care Cancer**, p. 14533-14540, 2006.
 24. BENSADOUN, R.J. Low level LASER therapy (LLLT): a new paradigm in the management of cancer therapy-induced mucositis. **Indian J. Med Res.**, v. 124, p. 375-378, oct./2006.
 25. KARU, T.I. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. **Journal of Quantum Eletronics**, v. 23, p. 1703-1717, 1998.
 26. ANTUNES, H.S.; AZEVEDO, A.M.; SILVA BOUZAS, L.F. et al. Low-power laser in the preventions of induces oral mucositis in the bone transplantation patients: a randomized trial. **Blood**, v. 109, p. 225-255, 2008.
 27. BALAKIREV, S.A.; GUSEV, L.I.; KASANOVA, M.B. Low-intensity LASER therapy in pediatric oncology. **Vopr Onkol.**, v. 46, p. 459-461, 2000.
 28. EDUARDO, F.P.; BEZINELLI, L.; LUIZ, A.C.; CORREA, L.; VOGEL, C.; EDUARDO, C.P. Severity of oral mucositis in Patients undergoing Hematopoietic Cell transplantation and an oral laser Phototherapy protocol: a survery of 30 patients. **Photomed. Laser.Surg.**, v. 26, p. 1-7, 2008.
 29. KUSHNER, J.A.; LAWRENCE, H.P.; KISS, T.L.; LEE, L.; TENENBAUM, H. C. Development and validation of a patient-reported oral mucositis symptom scale. **JCDA**, v. 74, n. 1, 2008.
 30. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Handbook for reporting results of cancer treatment**. Geneva: World Health Organization, n. 48, p. 16-17, 1997.
 31. MONTSSERAT, V.L.M.D.; COLLEN, M.B.S.; SONIS, D.M.D. Oral Mucositis and outcomes of autologes hematopoietic stem-cells transplantation following high dose Melphalan conditioning for multiple Myleoma. **Original Research**, v. 5, n. 5, may/2007.
 32. PETERSON, D.E. Research advances in oral mucositis. **Curr Opin Oncol.**, v. 11, p. 261-266, 1999.

33. PLEVOVÁ, P. Prevention and treatment of chemotherapy – and radiotherapy – induced oral mucositis: a review. **Oral Oncology**, v. 35, p. 453-470, 1999.
34. RUBSTEIN, E.B.; PETERSON, D.E.; SCHUBERT, M. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy – induced oral and gastrointestinal mucositis. **Cancer**, v. 100, n. 9, p. 2026-2046, 2004. Supplement.
35. CHENG, K.K.F; MOLASSIOTIS, A.; CHAMG, A.M.; WAL, W.C.; CHEUNG, S.S. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy – induced oral mucositis in pediatric cancer patients. **Eur J Cancer**, v. 37, p. 2056-2063, 2001.
36. BLIJHAM, G.H. Prevention and treatment of organ toxicity during high-dose chemotherapy and overview. **Anti-Cancer Drug**, v. 4, p. 527-533, 1993.
37. LIMA, V.; BRITO, G.A.; CUNHA, F.Q.; REBOUÇAS, C.G.; FALCÃO, B.A.; AUGUSTO, R.F. et al. Effects of the tumor necrosis factor – alpha inhibitors pentoxifyline and talidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. **Eur Journal Oral Science**, v. 113, n. 3, p. 210-217, 2005.
38. SCULLY, C.; SONIS, S.; DIZ, P.D. Mucosal diseases series-Oral Mucositis. **Oral Diseases**, v. 12, p. 229-241, 2006.
39. SONIS, S.T. The pathobiology of mucositis. **Nat Rev. Cancer**, v. 4, n. 4, p. 277-284, 2004.
40. STONE, R.; FLIEDNER, M.C.; SMITER, A.C.M. Managment of oral mucositis in patient with cancer. **Eur J Oncol Nurs**, v. 9, p. 524-532, 2005.
41. TROTTI, A.; BELLM, L.A.; EPSTEIN J.B.; FRAME, D.; FUCHS, H.J.; GWEDE, C.K.; KOMAROFF, E.; NALYSNYK, L.; ZILBERBEG, M.D. Mucositis incidence, severity and associatede outcomes in patients with head and neck cancer receving radiotherapy with or without chemotherapy:a systematic review. **Radiother Oncol**, v. 66, p. 253-262, 2003.
42. MORAN, P. Cellular effects of cancer chemotherapy Administration. **J. Intav. Nurs. Philadelphia**, v.23, n. 1, p. 44-54, 2000.
43. NAYLOR, G.D. Glossodynia after radiation therapy and chemotherapy. **Ear. Nose Throat J. Cleveland**, v. 60, n. 10, p. 751-757, 1989.
44. VERDI, C.J. Cancer Therapy and Oral Mucositis. **Drug Safety**, v. 9, n. 3, p.185-188, 1993.
45. RAPIDIS, A.D.; TRICHAS, M.; STAVRINIDIS; ROUPAKIA, A.; LOANNIDOU, G.; KRITSELIS, G.; LIOSSI, P.; GIANNAKOURAS, G. Induction chemotherapy

in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5- fluoracil with four years follow-up . **Oral Oncology**, v. 42, p. 675- 684, 2006.

46. WHITMYER, C.C.; WASKOWSKIB, J.C.; IFFLAND, H.S.A. Radiotherapy and Oral Sequele: preventive and management protocols. **Journal of Dental Hygiene**, v. 71, p. 23-29, 1997.
47. KHUN, A.; PORTO, F.A.; MIRAGLIA, P.; BRUNETTO, A.L. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced mucositis: A randomized placebo-controlled trial in children. **J. Pediatric Hematology/Oncology**, v. 31, n. 1, p. 33-37, 2009.
48. KARU, T.I. Photobiological fundaments of low-power laser therapy. **J. Quantum Electronics**, v. 23, p. 1703-1717, 1998.
49. BENSADOUN, R.J. ; FRANQUIN, J.C. ; CIAIS, G. ; DARCOURT et al. Low-energy He/Ne LASER in prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. **Support Care Center**, v. 7, n. 4, p. 244-252, 1999.
50. CORAZZA, A.V.; JORGE, J.; KURACHI, C.; BAGATO, V.S. Photobiomodulation on the angiogenesis of the skin wounds in rats using different light sources. **Photomed Laser Surg.**, v. 25, n. 2, p. 102-105, 2007.
51. COWEN, D.; TARDIEU, C.; SCHUBERT, M.; PETERSON, D.; RESBEUT, M.; FAUCHER, C.; FRANQUIN, J.C. Low energy Helium-Neon LASER in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 38, n. 4, p. 697-703, jul./1997.
52. FRANÇA, C.M.; NUNEZ, S.C.; PRATES, R.A.; NOBORIKAWA, E.; FARIA, R.M.; RIBEIRO, M.S. Low-intensity red *laser* on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. **J Photochem Photobiol B**, v. 94, p. 25-31, 2009.
53. GENOT-KLASTERSKY, M.T.; LASTERSKY, J.; AWADA, F.; AWADA, A.; CROMBEZ, P.; MARTINEZ, M.D.; JAIVENOIS, M.F.; DELMELLE, M.; VOGT, G.; MEULEMAN, N.; PAESMANS, M. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy-and-or radiotherapy induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. **Support. Care Cancer.**, v. 16, p. 1381-1387, 2008.
54. KIPSHIDZE, N; NIKOLAYCHIK, V.; KEELAN, M.H.; SHANKAR, L.R.; KHANNA, A.; KORNOWSKI, R.; LEON, M.; MOSES, J. Low-Power Helium neon *laser* irradiation anhances production of vascular endothelial growth factor

and promotes growth of endothelial cells in vitro. *Laser Surg Med.*, v. 28, p. 355-364, 2005.

55. JAGUAR, G.C.; PRADO, J.D.; NISHIMOTO, I.N.; CASTRO JR, D.O.; CRUZ PEREZ, D.E.; ALVES, F.A. Low-energy *laser* for prevention of mucositis in hemetopoietic stem cell transplantation. *Oral Diseases*, v.5, p. 538-543, 2007.
56. SCHUBERT, M.M.; EDUARDO, F.P.; GUTHRIE, K.A.; FRANQUIN, J-C.; BENSADOUN R, J.; MIGLIORATI, C.A. et al. A phase III randomized double-blind placebo controlled clinical trial to determine the efficacy of low level LASER therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.*, 2007. (In press).
57. SPECENIER, P.; VERMARKEN, J.B. Advances in the systemic treatment of head and neck cancer. Current. *Op. Oncol.*, v. 22, p. 200-205, 2010.
58. RABER-DURLACHER, J.E.; ELAD, S.; BARACH, A. Oral mucositis-review. *Oral Oncol.*, v. 46, p. 452-456, 2010.
59. PAPADEAS, E.; NAXAKIS, S.; RIGA, M. Prevention of 5-fluorouracil – related stomatitis by oral cryotherapy: a randomized controlled study. *European Journal of Oncology Nursing*, v. 11, p. 60-65, 2007.
60. FRANÇA, C.M.; NOBORIKAWA, E.; NÚÑEZ, S.C.; PRATES, R.A.; FARIA, M.R.; RIBEIRO, M.S. Low – intensity red laser on the prevention and treatment of induced – oral mucositis in hamsters. *J. Photoch and Photobio: Biology*, v. 94, n. 1, p. 25-31, 2009.
61. COWEN, D.; TARDIEU C.; SCHUBERT, M.; PETERSON, D.; RESBEAUS, M.; FAUCHER, C.; FRANQUIN, J.C. Low energy He-Ne in the prevention of oral mucositis in patients undergoing Bone Marrow Transplant: results of a double blind randomized trial: Int. *J. Radiat. Oncol.Biol.Phys.*, v. 38, p. 697-703, 1997.
62. CIAIS, G.; NAMER, M.; SCHNEIDER, M.; DERMARD, F.; POURREAU-SCHNEIDER, N.; MARTIN, P.M. La laser thérapie dans la prévention et le traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse (French). *Bull Cancer*, v. 79, p. 183-191, 1992.
63. WONG, P.C.; DODD, M.J.; MIASKOWSKI, C.; PAUL, S.M.; BANK, K.A.; SHIBA, G.H.; FACIONE, N. Mucositis Pain Induced by Radiation Therapy: Prevalence, Severity, and Use of Self-Care Behaviors. *J Pain Symptom Manage*, v.32, n. 1, p. 27-37, 2002.
64. CHANSKY, K.; BENEDETTI, J.; MACDONALD, J.S. Differences between men and women treated with 5-fluoracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer care*, v.15, n. 6, p.1665-1671, 2005.