

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**APLICAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE  
NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA  
POR QUIMIOTERAPIA E/OU RADIOTERAPIA**

**ALESSANDRA KUHN**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

Porto Alegre, Brasil  
2007

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
PEDIATRIA

**APLICAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE  
NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA  
POR QUIMIOTERAPIA E/OU RADIOTERAPIA**

**ALESSANDRA KUHN**

**Orientador: Prof. Dr. Algemir Lunardi Brunetto**

A apresentação dessa dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil  
2007

**K96a** Kuhn, Alessandra

Aplicação do laser de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia e/ou radioterapia / Alessandra Kuhn ; orient. Algemir Lunardi Brunetto. – 2007. 140 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Estomatite 2. Terapia a laser de baixa intensidade 3. Quimioterapia 4. Radioterapia 5. Efeitos adversos I. Brunetto, Algemir Lunardi II. Título.

NLM: WI 200

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

## **EPÍGRAFE**

Três paixões simples, mas extraordinariamente poderosas, regem minha vida:

o anseio de amor, a busca de conhecimento e  
uma piedade imensa pelo sofrimento do gênero humano.

Bertrand Russel

## **DEDICATÓRIA**

A DEUS por estar sempre presente me concedendo força e  
dinamismo na busca de meus objetivos

Aos meus PAIS Arnaldo e Francisca por terem se dedicado em  
prol da minha formação, pelo amor, carinho e estímulo  
constantes dedico-lhes esse sonho conquistado

## **AGRADECIMENTOS**

### **Agradecimentos Especiais...**

Ao meu querido orientador **Dr. Algemir Lunardi Brunetto** pelas lições de vida e pelo carinho com que me recebeste no HCPA.

Ao meu esposo **Eduardo Dall´Magro** pelo seu amor e dedicação constantes.

À minha irmã e melhor amiga **Giana** e ao meu irmão **Vagner** pelas frases de incentivo e pelos bons momentos que compartilhamos.

À **Empresa DMC Equipamentos, São Carlos-SP**, por nos disponibilizarem os equipamentos utilizados nesta pesquisa.

**Ao CNPq** por ter nos disponibilizado bolsa de incentivo à pesquisa durante o período de sua execução.

### **Em Porto Alegre...**

A toda **Equipe do 3º Leste do HCPA**, residentes, enfermeiras, auxiliares e demais funcionários, em especial às secretárias **Ângela Motta e Ondina Pimentel** pelo carinho e

amizade com que me receberam.

Ao **Dr. Cláudio Galvão de Castro Jr**, e à colega de Mestrado **Dra. Clarice Meneses** que sempre estiveram disponíveis dedicando seu precioso tempo esclarecendo minhas dúvidas.

À Dra. **Fernanda Antola Porto** por sua disciplina e dedicação durante a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Mario Wagner** pela assessoria estatística.

Ao **Instituto do Câncer Infantil do RS**, entidade que apoiou este projeto.

Às queridas **crianças e adolescentes**, pacientes da Oncologia Pediátrica, e seus familiares, pela confiança depositada em toda equipe. Que Deus abençoe vocês sempre.

Às colegas de mestrado **Luciana F.S. Netto e Lovaine Rodrigues** pela amizade e companheirismo durante a realização das disciplinas do Programa de Pós-Graduação.

Ao coordenador do PPG- Ciências Médicas- Pediatria **Marcelo Goldani** pela sua dedicação e incentivo constantes.

Aos nossos **Professores e seus Assistentes** pela disponibilidade e brilhantismo com que ministraram suas disciplinas.



## **Em Passo Fundo...**

**Ao Serviço de Oncologia do HSVP de Passo Fundo** pela disponibilidade e confiança na realização deste e outros trabalhos.

**Às Dras. Giovana Vacaro e Denise Almeida** pela dedicação e colaboração constantes.

**Aos médicos: Álvaro Machado, Pedro B. Braghini, Lieverson Guerra, Marco A. Shilling, Moema Nenê e Cezar da Silva** pela atenção e disponibilidade antes e durante a realização desta pesquisa.

**Às enfermeiras Letícia Ficagna e Michele Lara** da Radioterapia e demais enfermeiras e auxiliares do **Posto 2** do HSVP, por nos ajudarem no manejo dos pacientes.

**Aos nossos queridos pacientes** por terem depositado em nós sua confiança e principalmente por terem contribuído e muito para o nosso crescimento espiritual e profissional.

Aos colegas do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial do HSVP-CEOM: **Alexandre Basualdo e Marcos Knack** por terem confiado no meu potencial e me disponibilizado a chance de iniciar minha carreira docente.

## **SUMÁRIO**

### **LISTA DE ABREVIATURAS**

### **LISTA DE FIGURAS**

### **LISTA DE TABELAS**

### **RESUMO**

### **SUMMARY**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 MUCOSITE ORAL (MO).....</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1 Toxicidades do tratamento antineoplásico sobre a mucosa gastrointestinal....</b>	<b>1</b>
1.1.1.1 Quimioterapia e MO.....	1
1.1.1.2 Radioterapia e MO.....	2
<b>1.1.2 Fisiopatologia da mo induzida por terapia antineoplásica.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1.3 Variáveis relacionadas ao paciente.....</b>	<b>7</b>
<b>2 AGENTES E PRÁTICAS UTILIZADAS NA MUCOSITE ORAL.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 SOLUÇÕES TÓPICAS.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.1 Clorexedine.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.2 Benzidamina.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.3 Outros agentes.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 ADEQUAÇÃO E HIGIENE ORAL.....</b>	<b>11</b>

<b>2.3 GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTOR (GMCSF).....</b>	<b>12</b>
<b>2.4 ANALGÉSICOS SISTÊMICOS: MORFINA.....</b>	<b>12</b>
<b>2.5 GLUTAMINA.....</b>	<b>13</b>
<b>2.6 AGENTES ANTIMICROBIANOS.....</b>	<b>13</b>
<b>2.7 CRIOTERAPIA.....</b>	<b>13</b>
<b>2.8 LASER DE BAIXA INTENSIDADE.....</b>	<b>14</b>
<b>3 LASER.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 HISTÓRICO DOS LASERS.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2 COMPOSIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS LASERS.....</b>	<b>16</b>
<b>3.3 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DO LASER.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 INTERAÇÃO DO LASER COM OS TECIDOS BIOLÓGICOS.....</b>	<b>18</b>
<b>3.5 EFEITOS BIOLÓGICOS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE.....</b>	<b>20</b>
<b>3.6 O LASER DE BAIXA INTENSIDADE PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MO.....</b>	<b>23</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>27</b>
<b>5 OBJETIVO DO ESTUDO.....</b>	<b>28</b>
<b>6 PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
<b>6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....</b>	<b>29</b>
<b>6.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....</b>	<b>29</b>
<b>6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....</b>	<b>29</b>
<b>6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>

<b>6.5 CÁLCULO DE TAMANHO DA AMOSTRA.....</b>	<b>30</b>
<b>6.6 SELEÇÃO DA AMOSTRA.....</b>	<b>30</b>
<b>6.7 ADEQUAÇÃO E HIGIENE ORAL.....</b>	<b>31</b>
<b>6.8 PARÂMETROS E LOGÍSTICA DE APLICAÇÃO DO LASER.....</b>	<b>32</b>
<b>6.9 VARIÁVEIS ANALISADAS.....</b>	<b>33</b>
<b>6.10 AVALIAÇÃO DOS GRAUS DE MO.....</b>	<b>33</b>
<b>6.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....</b>	<b>35</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>36</b>
<b>8. ARTIGO "PACIENTES PEDIÁTRICOS" NO IDIOMA INGLÊS.....</b>	<b>41</b>
<b>9. ARTIGO "PACIENTES PEDIÁTRICOS" NO IDIOMA PORTUGUÊS.....</b>	<b>57</b>
<b>10. ARTIGO "PACIENTES ADULTOS" NO IDIOMA INGLÊS.....</b>	<b>72</b>
<b>11. ARTIGO "PACIENTES ADULTOS" NO IDIOMA PORTUGUÊS.....</b>	<b>89</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>105</b>
APÊNDICE I - Parecer da Comissão de Ética Médica do HSVP-Passo Fundo	
APÊNDICE II - Parecer da Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do HCPA - Porto Alegre	
APÊNDICE III- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	
APÊNDICE IV- Ficha Anamnésica do Paciente	
APÊNDICE V- Avaliação do Tratamento	

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ATP - Trifosfato de adenosina

bFGF- *Basic fibroblast growth factor*

Ca<sup>++</sup>- Íon cálcio

cGy - Centigrays

cm<sup>2</sup> - Centímetro quadrado

CPOD - Dentes cariados, perdidos ou obturados

D - Dia

DMC- *Dental Manufactory Company*

DNA - Ácido desoxirribonucléico

*et al.*- e outros

FU - Fluoruracil

GaAlAs - Arseneto de gálio e alumínio

GM - CSF - *Granulocyte-macrophage colony stimulating factor*

Gy - Gray

h - Horas

HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HeNe - Hélio-Neônio

HILT- *High Intensity Laser Therapy*

HSVP - Hospital São Vicente de Paulo

ICE - Isofosfamida, Carboplatina e Etoposide

ICI - Instituto do Câncer Infantil

IL-1 - Interleucina 1

IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 $\beta$

IL-6 - Interleucina 6

ISG - Índice de sangramento gengival

IPV - Índice de placa visível

IV- Intravenosa

J - Joule

LBI - Laser de Baixa Intensidade

LILT - *Low Intensity Laser Therapy*

LLLT - *Low Level Laser Therapy*

*Maser* - Amplificação de microondas por emissão estimulada de radiação

mm<sup>3</sup> - Milímetro cúbico

µm - Micrometros

MO - Mucosite Oral

mW - Miliwatt

NAD - *Nicotinamide Adenine Dinucleotide*

*NCI-CTC - National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria*

*NIH - National Institute Health*

nm - Nanometros

NF - kB - Fator nuclear kB

NPT - Nutrição parenteral total

OM - *Oral Mucositis*

PGE 2 - Prostaglandina E2

SOP - Serviço de Oncologia Pediátrica

TNF - α - Fator de necrose tumoral α

TCPH - Transplante de células progenitoras hematopoiéticas

UO - Unidade de Oncologia

VO - Via oral

W - Watt

*WHO - World Health Organization*

## LISTA DE FIGURAS

### CORPO DA DISSERTAÇÃO

<b>Figura 1:</b> Organização normal do epitélio oral e tecido conjuntivo subjacente.....	4
<b>Figura 2:</b> Alterações estruturais decorrentes da radioterapia e quimioterapia. Células da camada basal do epitélio oral e endotélio entram em apoptose desencadeando-se processo inflamatório no local.....	5
<b>Figura: 3a:</b> Ulceração do epitélio oral com exposição do tecido conjuntivo devido ao rompimento da camada basal. Infecção bacteriana do local.....	6
<b>Figura 3 b:</b> Reorganização da camada basal do epitélio, início da fase de cicatrização através do restabelecimento da camada basal e da neoformação epitelial.....	6
<b>Figura 4:</b> Espectro eletromagnético.....	17
<b>Figura 5:</b> Relação entre os comprimentos de onda e o seu coeficiente de absorção de acordo com o cromóforo absorvedor.....	20
<b>Figura 6:</b> Aparelhos de laser utilizados na pesquisa.....	32
<b>Figura 7:</b> Aspectos clínicos da MO.....	34

### ARTIGO "PACIENTES PEDIÁTRICOS" NO IDIOMA INGLÊS

<b>Figure 1:</b> Grade of OM from start of laser or sham treatment until complete healing of the lesions.....	56
---	----

### ARTIGO "PACIENTES PEDIÁTRICOS" NO IDIOMA PORTUGUÊS

<b>Figura 1:</b> Grau de MO desde o início do tratamento com laser ou <i>sham-treatment</i> até a completa cicatrização das lesões.....	71
---	----



**ARTIGO "PACIENTES ADULTOS" NO IDIOMA INGLÊS**

**Figure 1:** Grade of OM from start of laser or sham treatment until complete healing of lesions.....88

**ARTIGO "PACIENTES ADULTOS" NO IDIOMA PORTUGUÊS**

**Figura 1:** Grau de MO desde o início do tratamento com laser ou *sham-treatment* até a completa cicatrização das lesões.....104

## LISTA DE TABELAS

### CORPO DA DISSERTAÇÃO

**Tabela 1:** Práticas e agentes estudados na prevenção e tratamento da MO de acordo com o nível de evidência e grau de recomendação.....9

**Tabela 2:** Possíveis mecanismos envolvidos na aceleração da cicatrização através da aplicação do LBI.....22

**Tabela 3:** Escala para avaliação do grau de MO-*WHO-NCI-CTC*.....34

### ARTIGO "PACIENTES PEDIÁTRICOS" NO IDIOMA INGLÊS

**Table I:** Characteristics of Patients..... 54

**Table II:** Duration of OM..... 55

### ARTIGO "PACIENTES PEDIÁTRICOS" NO IDIOMA PORTUGUÊS

**Tabela I:** Características dos Pacientes.....69

**Tabela II:** Duração da MO.....70

### ARTIGO "PACIENTES ADULTOS" NO IDIOMA INGLÊS

**Table I:** Characteristics of Patients.....85

**Table II:** Characteristics of tumors, treatment and oral assessment between groups....86

**Table III:** Different effect size according with chemotherapy and radio or chemo-radiotherapy.....87

**Table IV:** Duration of OM between laser and sham groups.....87

## **ARTIGO "PACIENTES ADULTOS" NO IDIOMA PORTUGUÊS**

<b>Tabela I:</b> Características dos Pacientes.....	101
<b>Tabela II:</b> Características dos tumores, tratamentos e adequação oral entre os grupos.....	102
<b>Tabela III:</b> Diferente magnitude do efeito entre os grupos laser e sham de acordo com a alocação em quimioterápicos e radio ou quimio-radioterápicos .....	103
<b>Tabela IV:</b> Duração da MO entre os grupos laser e <i>sham</i> .....	103

## RESUMO

**OBJETIVO:** O estudo foi conduzido para determinar o quanto o Laser de Baixa Intensidade (LBI), em adição com um protocolo de higiene oral, pode reduzir a duração da mucosite oral (MO) induzida por quimioterapia e/ou radioterapia.

**PACIENTES E MÉTODOS:** Um ensaio clínico randomizado placebo controlado foi desenvolvido utilizando o LBI ou controle (*sham-treatment*) em 2 centros de tratamento do câncer - a Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e a Unidade de Oncologia do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo (HSVP). Pacientes em tratamento quimioterápico e/ou radioterápico

## SUMMARY

**BACKGROUND:** The study was conducted to determine whether Low level laser therapy (LLLT) in addition to oral care can reduce the duration of chemotherapy and/or radiotherapy induced oral mucositis (OM).

**PROCEDURE:** A placebo-controlled randomized study was carried out using LLLT or placebo (sham-treatment) in two centers of cancer treatment - Pediatric Oncology Unit (POU) of HCPA and Oncology Unit (OU) of HSVP. Patients treated with chemo and/or radiotherapy between Oct, 2005 and May, 2006 were eligible as soon as they developed OM. Patients received intervention for 5 days. The LLLT group was treated with Laser GaAlAs, wavelength: 830nm (infrared), power: 100mW, dose: 4J/cm<sup>2</sup> and the control group with sham-treatment. The grade of OM was clinically assessed by the WHO-NCI-CTC scale.

**RESULTS:** Results were showed according with the center.

POU-HCPA: Twenty-one patients developed OM in the children group and were submitted for analysis; 18 (86%) patients had a diagnosis of leukemia or lymphoma and 3(14%) had solid tumors. The mean age was 8.2 ( $\pm$  3.1) years. Nine patients were randomized in the laser group and twelve patients in the placebo-control group. OM was measured when symptoms were manifest and the duration of OM and the grade of lesions found in each patient were recorded at the start of laser therapy and daily until complete healing of the lesions. On day 7 after OM diagnosis, 11% of patients presented lesions in laser group and 75% of patients in the sham-treatment group (P=0.029). In the group treated with laser the mean of OM duration was 5.8  $\pm$  2 days and in the sham-treatment group 8.9 $\pm$  2.4 days (P=0.004).

OU-HSVP: Thirty-four patients developed OM and were submitted for analysis; 22 patients (65%) had diagnosis of solid tumors and 12 (35%) leukemia or lymphoma. The mean age was 41 ( $\pm$  20) years. Eighteen patients were randomized in the laser group and 16 patients in the placebo-control group. Once OM was diagnosed, the patients had daily OM grading assessments before laser application, and thereafter until complete healing process of lesions. On day 7 after OM diagnoses , 32% of patients presented lesions in laser group and 94% of patients in the sham-treatment group (P=0.001). In the laser group the mean of OM duration was 6.8  $\pm$  2.2 days and in the sham-treatment group was 11.5  $\pm$  3.5 days (P<0.001).

**CONCLUSION:** Our study has shown evidence that laser therapy in addition to oral care can decrease the duration of chemotherapy induced OM. It should encourage clinicians to use this technique to improve quality of life of cancer patients during the oncology treatment.

**KEY-WORDS:** Laser, Oral mucositis, Chemotherapy, Radiotherapy

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 MUCOSITE ORAL (MO)**

#### **1.1.1 Toxicidades do tratamento antineoplásico sobre a mucosa gastrointestinal**

Os últimos 10 anos têm sido marcados por sucessivos avanços no tratamento do câncer. Efeitos adversos provocados pela terapia antineoplásica tais como náusea, vômito, diarreia, mielossupressão e MO têm sido investigados e inúmeros novos fármacos têm sido utilizados no intuito de minimizar tais efeitos colaterais (SHAMA *et al.*, 2005).

Tanto a quimioterapia como a radioterapia possuem como alvo as células neoplásicas, no entanto, tecidos saudáveis que possuam alta taxa de proliferação celular são afetados, entre eles o epitélio do sistema digestivo (DUNCAN & GRANT, 2003).

##### **1.1.1.1 Quimioterapia e MO**

A quimioterapia age 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 (SONIS 1998, SONIS 2004 a, SONIS 2004 b).

De acordo com Machado *et al.*(2000), os agentes antineoplásicos podem ser classificados de acordo com a especificidade no ciclo celular e também conforme sua estrutura química e função em nível celular. Quanto à especificidade no ciclo celular podem ser considerados “inespecíficos de fase”, quando atuam indiscriminadamente durante todo o ciclo celular, ou “específicos de fase”, quando atuam preferencialmente em alguma fase deste ciclo a exceção da etapa de repouso. Já com relação a sua estrutura química podem ser classificados em agentes alquilantes; antimetabólicos; produtos naturais (inibidores da mitose, antibióticos); enzimas; hormônios; antagonistas hormonais e agentes múltiplos.

Inúmeros agentes citotóxicos tem sido relacionados ao desenvolvimento de dano à mucosa oral e gastrointestinal entre os quais podemos citar os agentes antimetabólitos como o metotrexato, principalmente quando administrado em altas doses, a mercaptopurina e a citarabina; os substratos derivados de plantas como o etoposide; os antibióticos antitumorais como a doxorubicina e os agentes alquilantes como o melfalano e busulfano (PICCO *et al.*, 1998; BALIS *et al.*, 2002). Todos os protocolos de condicionamento para transplante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH), que geralmente incluem agentes alquilantes como os citados anteriormente, também produzem toxicidade à mucosa oral (CASTRO Jr *et al.*, 2003; BARKER *et al.*, 2005). Um estudo epidemiológico realizado no SOP-HCPA envolvendo 41 pacientes submetidos à TCPH, demonstrou que 80% destes desenvolveram MO graus II e III (CASTRO Jr *et al.*, 2003).

Entre os protocolos de quimioterapia intensiva, utilizados para induzir remissão em pacientes que recidivaram após tratamento convencional de primeira linha, estão a associação de Ifosfamida, Carboplatina e Etoposide (ICE) (OBLON *et al.*, 1997; LOSS *et al.*, 2004) e Irinotecan (TAKIMOTO & ARBUCK, 2001), que também são conhecidos por provocarem efeitos tóxicos à mucosa oral.

Os primeiros sinais da MO aparecem em média entre o 5<sup>o</sup> e 7<sup>o</sup> dia após o término da infusão e desaparecem a partir do 21<sup>o</sup> dia pós quimioterapia dependendo do estado imunológico do paciente (SCULLY *et al.*, 2006).

#### **1.1.1.2 Radioterapia e MO**

De acordo com Whitmyer (1997), a radioterapia é frequentemente utilizada como uma alternativa de tratamento ou como adjuvante à cirurgia em lesões malignas de aspecto localizado. A radiação ionizante sensibiliza a área irradiada provocando danos teciduais tanto na área envolvida pelo tumor quanto nas células sadias próximas. Os graus de radiosensibilidade podem ser classificados de acordo com a capacidade mitótica de cada

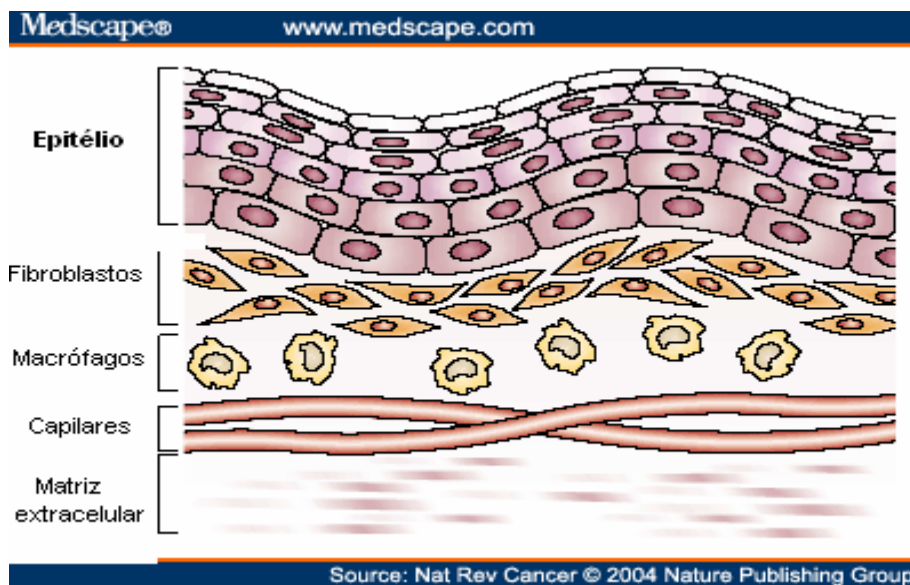
célula. Assim sendo, devido à alta capacidade de mitoses das células tumorais, elas serão mais susceptíveis à radiação ionizante a qual agirá danificando o seu DNA e provocando morte celular.

Devido a 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 ao qual estão expostas predispondo o paciente à MO (SCULLY *et al*, 2006). Em casos de pacientes que receberam uma dose de 200 cGy ao dia tal quadro clínico pode se apresentar na primeira semana de tratamento, muito embora seja regra geral que os pacientes recebendo doses diárias menores tenham o início da MO a partir da segunda semana de radioterapia (SONIS *et al.*, 2001; KÖSTLER *et al.*,2001). Dependendo do comprometimento das regiões envolvidas, a MO poderá permanecer por 5 a 7 semanas (SCULLY *et al.*2006).

### **1.1.2 Fisiopatologia da MO induzida por terapia antineoplásica**

De acordo com Sonis (2004 b), a fisiopatologia da MO induzida por quimioterapia e/ou radioterapia compreende um dinâmico processo biológico de injúria da estrutura do epitélio da mucosa oral normal (figura 1), incluindo alterações da imunidade local associadas a atividades de citocinas e da microflora oral. Para um melhor entendimento, a MO pode ser descrita em 5 estágios biológicos: iniciação, resposta ao dano primário, amplificação do sinal, ulcerações e cicatrização.





**Figura 1: Organização normal do epitélio oral e tecido conjuntivo subjacente**  
 Reproduzido de Sonis, 2004 b

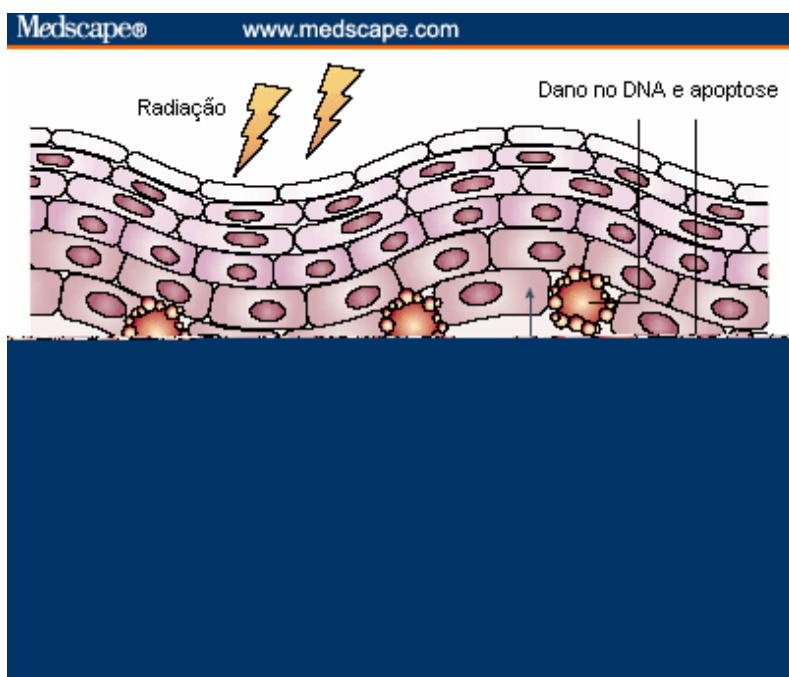
**Iniciação:** ocorre logo após a administração de quimioterapia ou radioterapia envolvendo dano ou não ao DNA celular. Uma vez danificado o DNA inicia-se rapidamente uma seqüência de destruição da camada basal do epitélio, bem como na submucosa adjacente. Simultaneamente os mediadores do processo inflamatório entram em atividade e, mesmo que a mucosa se pareça normal neste estágio, inicia-se uma cascata de eventos iniciando-se com agressão à submucosa que poderá ou não resultar em destruição total da mucosa oral. Embora várias células suprabasais do epitélio sejam destruídas, o dano à camada basal é que provocará a injúria da mucosa como pode ser observado na figura 2.

**Resposta ao dano primário:** o dano ao DNA celular desencadeará a ativação de fatores de transcrição tais como o p53 e o fator nuclear kB (NF-kB). O NF-kB é ativado em resposta à radiação ou a alguns quimioterápicos, sendo considerado um dos principais fatores responsáveis pela produção de toxicidade e de resistência tumoral durante a terapia antineoplásica, podendo estar relacionado na regulação de mais de 200 genes envolvidos na toxicidade da mucosa, das moléculas de adesão celular e do endotélio subjacente.

No intuito de promover a normatização celular ocorrerá a produção de citocinas pró-inflamatórias incluindo o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a interleucina  $\beta$

(IL-1 $\beta$ ) e a interleucina 6 (IL-6). Ocorre um acréscimo dos níveis dessas proteínas na mucosa resultando em dano no tecido conectivo, endotélio, redução da oxigenação epitelial e morte ou injúria das células da camada basal do epitélio.

Outro efeito que poderá ocorrer simultaneamente é a hidrolisação da membrana celular levando à apoptose celular. Os fibroblastos também são atingidos pela toxicidade quimio/ radioterápicas.



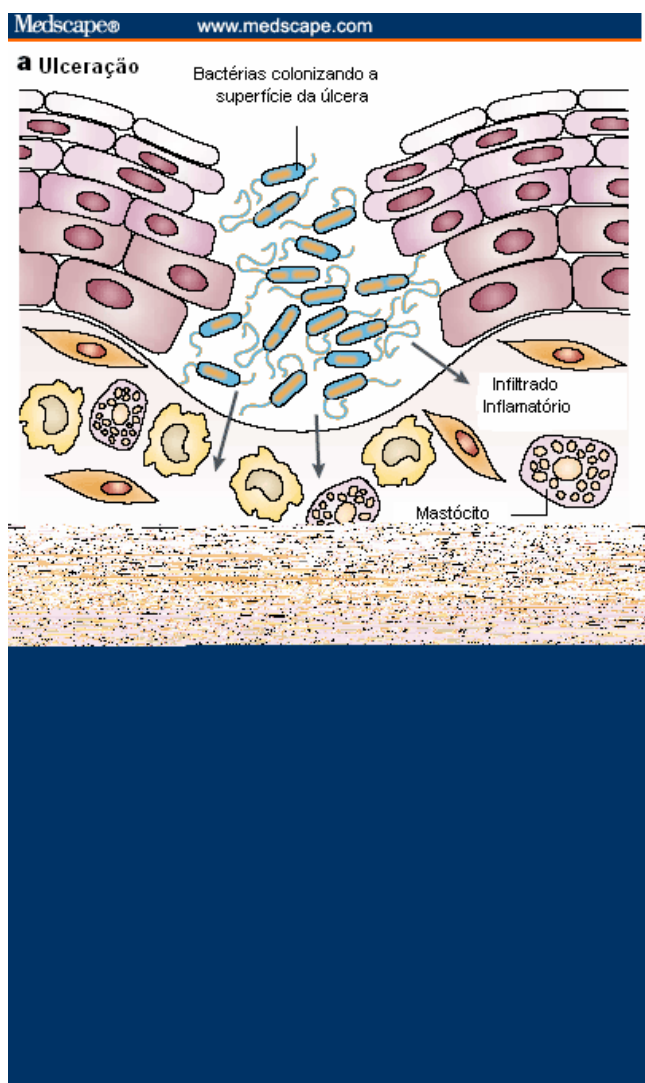
**Figura 2: Alterações estruturais decorrentes da radioterapia e quimioterapia. Células da camada basal do epitélio oral e endotélio entram em apoptose desencadeando-se processo inflamatório no local**  
 Reproduzido de Sonis, 2004 b

**Amplificação do sinal:** citocinas pró-inflamatórias não só danificam o tecido mas também promovem um *feedback positivo* levando a amplificação do dano primário que foi iniciado pela radiação ou quimioterapia. Ocorre um acréscimo no nível de TNF- $\alpha$  amplificando o sinal pró-apoptótico. Inicia-se eritema e sintomatologia dolorosa seguida de ulcerações.

**Ulceração:** Esta é a fase de maior significado. A perda da integridade da mucosa oral resulta em extrema sintomatologia dolorosa e colonização bacteriana do local ulcerado. Em pacientes neutropênicos, a presença de ulcerações proporciona uma porta de entrada para infecções oportunistas podendo resultar em bacteremia e sepse. Além disso, os produtos da colonização bacteriana podem invadir a submucosa ativando a produção de infiltrado mononuclear

inflamatório e produção adicional de citocinas que provavelmente induzem a promoção da expressão de genes pró-apoptóticos e potencialização da injúria tecidual. As células inflamatória migram por quimiotaxia para a base da lesão produzindo enzimas inflamatórias (figura 3a).

**Cicatrização:** sinais da matriz celular submucosa mesenquimal governam a razão de proliferação e diferenciação do tecido em cicatrização como pode ser observado na figura 3b.



**Figura 3a:** Ulceração do epitélio oral com exposição do tecido conjuntivo devido ao rompimento da camada basal. Infecção bacteriana do local

**Figura 3b:** Reorganização da camada basal do epitélio, início da fase de cicatrização através do restabelecimento da camada basal e da neoformação epitelial.

Reproduzido de Sonis, 2004 b

### 1.1.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO PACIENTE

A variabilidade com que os pacientes desenvolvem MO, mesmo quando submetidos a mesma terapia antineoplásica, sugere que haja muitos outros determinantes fisiológicos inerentes ao risco, tais como idade, gênero, estado nutricional, função renal, secreção salivar, tratamentos prévios para outras neoplasias (AVRITSCHER *et al.*, 2004), além de fatores genéticos (SONIS, 2004 a; SONIS, 2004 b). De acordo com Wardley *et al.* (2000) apesar do regime de condicionamento ser considerado a mais importante variável para o desenvolvimento da MO, em pacientes submetidos a TCPH, tratamentos prévios realizados pelo paciente para sua doença de base (ciclos quimioterápicos, imunossupressão, dentre outros) também podem contribuir para a gravidade e duração da MO. Desta forma, a intensidade da MO pode variar de acordo com a combinação dos agentes antineoplásicos utilizados e da suscetibilidade individual do paciente (CHENG *et al.*, 2001). Uma vez instalada, a MO limita a ingestão alimentar por via oral (VO), 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, contribuindo para um aumento da morbidade e do tempo de internação hospitalar (BECHARD *et al.*, 2002; GARÓFOLO & PETRILLI, 2002). De acordo com Sonis (1998), a MO representa um fator de risco para sepse em pacientes neutropênicos, aumentando em quatro vezes o risco relativo para tal condição. Além de infecções, outras complicações como o risco de hemorragia estão correlacionadas com a intensidade e a duração da MO (CHAN *et al.*, 2003). A microflora bacteriana oral pode colonizar as lesões ulceradas em pacientes imunocomprometidos, aumentando o risco de infecções sistêmicas (CHENG *et al.*, 2001).

Sonis *et al.* (2001), investigaram a relação entre MO e resultados clínicos e econômicos em 92 pacientes submetidos a TCPH sendo encontrada associação significativa da MO com

piora clínica e aumento nos custos hospitalares. Pacientes com lesões ulceradas apresentaram um número maior de dias com febre, nutrição parenteral total (NPT) e utilização de narcóticos injetáveis, além de estar presente o risco de infecções com conseqüente aumento no tempo de hospitalização e nos custos hospitalares.

Além das condições supra citadas, a MO pode causar interrupção, atraso ou alteração nos tratamentos quimioterápicos ou radioterápicos previstos, podendo influenciar negativamente no índice de remissão e sobrevida dos pacientes (CHENG *et al.*, 2001; BROWN & WINGARD, 2004; SHARMA *et al.*, 2005).

## 2 AGENTES E PRÁTICAS UTILIZADAS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MO

Em 2004, Rubenstein *et al.* reuniram dados publicados na literatura entre janeiro de 1966 e maio de 2002, com a intenção de avaliar a evidência científica dos agentes estudados na prevenção e tratamento de MO.

As principais práticas e agentes estudados e revisados pelo comitê estão descritos na tabela 1.

**Tabela 1 - Práticas e agentes estudados na prevenção e tratamento da MO de acordo com o nível de evidência e grau de recomendação.**

<b>D-</b>
<b>RECOMMENDATION:</b> baseados em NE I ou II <b>SUGGESTION:</b> baseadas em NE III, IV e V e implica em concenso na sua interpretação <b>NO GUIDELINE POSSIBLE:</b> evidência insuficiente para ir no guideline.

Somerfield M, Padberg J, Pfister D, et al. ASCO clinical practice guideline: process, progress, pitfalls, and prospects. *Classic Papers Current Comments*. 2000;4:881-886.

<b>Agente</b>	<b>Prevenção</b>	<b>Tratamento</b>
Clorexedine	Não recomendada para prevenir MO em CA de cabeça e pescoço. NE I e GR B. Mas pPode ser usado como parte do protocolo de higiene oral	Na MO instalada não mostrou resultados na aceleração da cicatrização

Soluções tópicas: lidocaína, benzocaína Higiene oral	Recomendado não utilizar Sugerido uso: NE III e GR B	Não há evidência da sua eficácia. Sugerem mais estudos
Analgésicos sistêmicos Antivirais	Não utilizados recomendado: NE II e GR B	Recomendados para controle da dor
Soluções tópicas		Não há evidência da sua eficácia. Sugerem mais estudos.
Analgésicos sistêmicos		Recomendado para controle da dor: NE I e GR A.
Higiene oral	Sugere-se o seu uso	Importante para equilibrar a microflora oral e reduzir sintomas de dor e infecções
Laser de baixa intensidade	Em TCPH está recomendado	Não há ensaios clínicos randomizados placebo-controlados comprovando sua eficácia, apenas relatos de casos sugerindo sua indicação

MO: mucosite oral; CA: câncer; Qt: quimioterapia; TCPH: Transplante de células progenitoras hematopoéticas.

Adaptado de Rubenstein *et al.*, 20024.

Após a realização desta meta-análise, algumas alternativas para a prevenção e tratamento da MO foram revistas e novos ensaios clínicos foram realizados. A seguir serão comentados os principais estudos citados na tabela 1 e outros agentes menos frequentemente utilizados na prevenção e tratamento da MO.

## 2.1 SOLUÇÕES TÓPICAS

**2.1.1 Somerfield M, Padberg J, Pfister D, et al. ASCO clinical practice guideline: process, progress, pitfalls, and prospects. Classic Papers Current Comments. 2000;4:881-886.**

## **Clorexedine**

O exaguatório bucal gluconato de clorexedine a 0,12% tem sido testado na profilaxia e tratamento da MO. (ARAÚJO *et al.*, 2001). Essa substância tem efeito bactericida, inibindo o consumo de glicose pelos microorganismos da flora bucal normal (PITTEN, *et al.*, 2003;). Porém, uma revisão de trabalhos para o tratamento da MO já instalada não mostrou resultados positivos para a sua cicatrização, não sendo então recomendado o seu uso como tratamento, mas sim como parte do protocolo de higiene oral na prevenção da MO de MO (DODD, *et al.*, 2000).

### **2.1.2 Benzidamida**

De acordo com Sironi *et al.* (1997), este produto pode inibir o TNF- $\alpha$  reduzindo a intensidade e duração da MO em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço com doses diárias abaixo de 220cGy. Além disso, a sua utilização concomitante à radioterapia diminui a necessidade de medicação analgésica especialmente a opióide (SCULLY *et al.*, 2006).

### **2.1.3 Outros Agentes**

O uso de soluções tópicas como lidocaína, benzocaína, leite de magnésio, entre outras, não estão recomendados, pois não há evidências suficientes na literatura que sustentem a sua recomendação como tratamento. da MO instalada (DUDJAK, 1987; DODD, *et al.*, 2000). Embora a utilização da tetracaína gel tenha mostrado benefícios na redução da severidade da MO induzida por radioterapia de cabeça e pescoço, ensaios clínicos randomizados controlados são necessários para testar esta hipótese (ALTERIO *et al.*, 2005)

A camomila não apresentou benefícios quando comparada à utilização de placebo



(SCULLY *et al.*, 2006).

## 2.2 ADEQUAÇÃO E HIGIENE ORAL

M Ainda há um protocolo definido e validado para o manejo da MO. No entanto, medidas de adequação oral são importantes fatores na prevenção da MO. (BONNAURE-MALLET *et al.*, 1998). Dentes com prognóstico duvidoso, acometidos por cárie, abscessos, lesões periapicais, gengivite e periodontite deverão ser removidos ou tratados antes que se inicie a quimioterapia ou a radioterapia (BIRON, *et al.*, 2000; BOROWSKI *et al.*, 1994; KENNY, 1990; DJURIC *et al.*, 2005????). Alguns autoresNumerososMuitos estudos têm sustentadosugerido a hipótese de que a patogênese da MO está relacionada em parte com uma interação das bactérias com o tecido oral. Sendo assim, a adequação da micro-flora oral poderia melhorar a qualidade da higiene oralsaúde bucal, podendo retardar o desenvolvimento da MO (CHENG *et al.*, 2001; EPSTEIN & SCHUBERT, 2004) (NÃO ENTENDI).

Borowsky *et al.* (2004) comparando pacientes candidatos a TCPH realizando higiene oral intensiva (tratamento dentário preventivo e escovação dos dentes durante o período de aplasia) com pacientes realizando higiene oral limitada (sem tratamento dentário preventivo e sem escovação de dentes durante a aplasia), verificou-se que os pacientes com cuidados intensivos apresentaram menos MO moderada e grave do que os pacientes com cuidados limitados. Estudo semelhante foi realizado por Djuric *et al.*(2005), com 34 pacientes randomizados para receber orientações de higiene oral e tratamento dentário prévio à quimioterapia. Eles observaram que, apesar de não haver diferença estatisticamente significativa, os pacientes do grupo intervenção apresentaram uma média de MO mais baixa e escores menores de dor do que os pacientes do grupo controle. Em outros de higiene

oral, também sustentaram a hipótese de que a instituição de medidas de higiene oral são reduzir a (REF) dois estudos randomizados, um deles realizado por Cheng *et al.*, observou-se uma redução de 38% da incidência de MO ulcerativa no grupo de 21 crianças que utilizaram um protocolo de escovação dentária e bochechos com clorexedine a 0,12%. Em estudo de intervenção que avaliou a eficácia de um (UM OU MAIS DE UM) protocolos de higiene oral que consistia de escovação dentária e quando comparadas ao grupo controle, também com 21 crianças, que não foram orientadas a seguir o protocolo de higiene oral bochechos com clorexidina a 0,2% com 42XX pacientes pediátricos, PEDIÁTRICOS houve significativa redução ( $P=...$ ) na gravidade do grau de MO no grupo que recebeu orientações para higiene bucal, e houve redução de 38% da incidência de mucosite ulcerativa durante a fase de neutropenia nas crianças do grupo intervenção (CHENG, *et al.*, 2001). Em estudo descritivo de Gordon-Núñez *et al et al.* (2002)... foram comparadas a saúde bucal e a incidência de MO após quimioterapia. Foi medido o número de escovações dentárias diárias, o índice de placa visível (IPV), o índice de sangramento gengival (ISG) e o índice de dentes cariados, perdidos e/ou obturados (CPOD). Foram avaliadas 40 crianças, sendo que nove das 16 que apresentaram MO, estavam entre aquelas que possuíam os mais altos índices de IPV, ISG e CPOD.

### **2.3 GRANULOCYTE-MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTOR**

#### **(GM-CSF)**

A utilização do GM-CSF demonstrou resultados positivos quando comparada ao grupo placebo no tratamento da MO induzida por radioterapia de cabeça e pescoço quando testada em hamsters (CHO, 2006). Em metanálise realizada por Clarkson *et al.* (2006) analisando 209 adultos que receberam GM-CSF comprovou-se um benefício moderado tanto na prevenção quando na redução da severidade da MO instalada.

## **2.4 ANALGÉSICOS SISTÊMICOS: MORFINA**

Como tratamento de escolha para analgesia da MO instalada em pacientes submetidos à TCPH, é recomendada a utilização de morfina. Outros agentes opióides podem ser utilizados para o controle da dor, porém a morfina requer doses relativamente mais baixas e pode ser melhor tolerada (PILLITTERI & CLARCK, 1998).

## **2.5 GLUTAMINA**

A glutamina possui ação inespecífica sugerindo estar associada à redução da toxicidade gastrointestinal, neurológica e cardíaca (SAVARESE-2003). Metanálise desenvolvida por Clarkson *et al.*(2006), analisando 5 ensaios clínicos testando a utilização da glutamina sugere que a mesma não obteve resultados positivos tanto na prevenção quanto na severidade da MO.

## **2.6 AGENTES ANTIMICROBIANOS**

Há evidências científicas demonstrando que a utilização de antibióticos tópicos em forma de pastilha ou pasta, comparados a placebo, são eficazes na prevenção da MO segundo metanálise analisando 198 pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço (CLARKSON-2006).

### **1.3 2.7 CRIOTERAPIA**

A utilização da crioterapia produz resfriamento da mucosa oral levando a vasoconstrição e conseqüente diminuição da toxicidade local dos quimioterápicos. Está indicada durante a

administração de agentes que possuam meia-vida curta tais como o 5FU. Inicia-se a sua utilização após 5 minutos da administração do 5FU em bolus mantendo-se por até 30 minutos (SCULLY *et al.*, 2006).

## **2.8 LASER DE BAIXA INTENSIDADE**

Esta modalidade de intervenção será melhor elucidada no próximo capítulo, por ser o objeto do nosso estudo.

## – A 3. LASER

### 3.1 HISTÓRICO DOS LASERS

O termo “LASER” é um acrônimo da língua inglesa “*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*”, ou seja, amplificação da luz pela emissão estimulada da radiação. O princípio fundamental de sua ação foi descrita por Einstein, em 1917, e a demonstração prática de seu princípio foi realizada por Charles Townes, em 1954. Este instrumento foi conhecido pelo termo “Maser” (Amplificação de Microondas por Emissão Estimulada de Radiação). Em 1958, Townes e Schawlow propuseram a extensão dos princípios da operação do “MASER” a instrumentos que funcionassem na faixa infravermelha e visível do espectro eletromagnético. Assim, em 1960, Theodore Maimann estimulou um cristal de rubi para produzir luz vermelha em um comprimento de onda de 0,69 $\mu$ m (micrometros) ou 690nm (nanometros). Após um ano este laser foi utilizado em oftalmologia para fotocoagulação e, serviu de base para o desenvolvimento de outros aparelhos com comprimentos de onda diferentes, estendendo-se às mais variadas aplicações biomédicas (KUHN *et al.*; 2001).

De acordo com Brugnera e Pinheiro (1990), depois que Maiman construiu em 1960 o primeiro laser de Rubi, rapidamente suas aplicações foram utilizadas na indústria e nas ciências da saúde, destacando-se a cirurgia na área médica. Com este novo procedimento cirúrgico, notou-se nas áreas vizinhas aos tecidos operados, a aparição de alguns efeitos particulares, entre eles, a analgesia. Estes efeitos foram posteriormente denominados de bioestimulação. Em 1970, aplicações práticas adicionais do laser foram definidas e vários tipos de laser foram descobertos. A partir de 1971, Mester e colaboradores introduziram um novo conceito de aplicação clínica do laser terapêutico; em estudo experimental estes autores demonstraram a influência da irradiação do laser de baixa intensidade na

cicatrização dos tecidos, sugerindo-se então a existência de um provável efeito bioestimulante produzido pelo laser (BRUGNERA e PINHEIRO,1990).

Em 1982, o cirurgião-dentista Benedicenti, publicou trabalhos sobre a ação da luz de bioestimulação, comprovando, através de experiências clínicas, um aumento na síntese de ATP (Trifosfato de Adenosina) mitocondrial. Ainda em 1982, ele publicou a comprovação do efeito analgésico do laser em humanos, através do método radioimunológico observando aumento de beta-endorfina no líquido cefalorraquidiano depois da irradiação tecidual com o laser terapêutico (BENEDICENTI *et al.* 1982).

### **3.2 COMPOSIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DOS LASERS**

O laser é uma luz com características bastante especiais e que possui um comprimento de onda específico. A produção do laser se fundamenta em três grupos de elementos básicos: meio amplificador ou ativo – meio ou substância que é levado ao estado ativo através de excitação; fonte produtora de energia ou sistema de bombeamento – esta fonte pode ser de natureza térmica, elétrica ou energia óptica e ressonador óptico – sistema que sincroniza a ação das partículas do meio ativo (VIEIRA e MIRAGE, 1999).

Os diversos tipos de laser são dependentes das substâncias utilizadas, que produzem diferentes comprimentos de onda. Esses comprimentos de onda estão compreendidos na porção visível do espectro eletromagnético, bem como na porção invisível do infravermelho próximo e na porção do ultravioleta. Os lasers invisíveis estão compreendidos abaixo de 400 nm e acima de 750 nm de comprimento de onda respectivamente (figura 4).

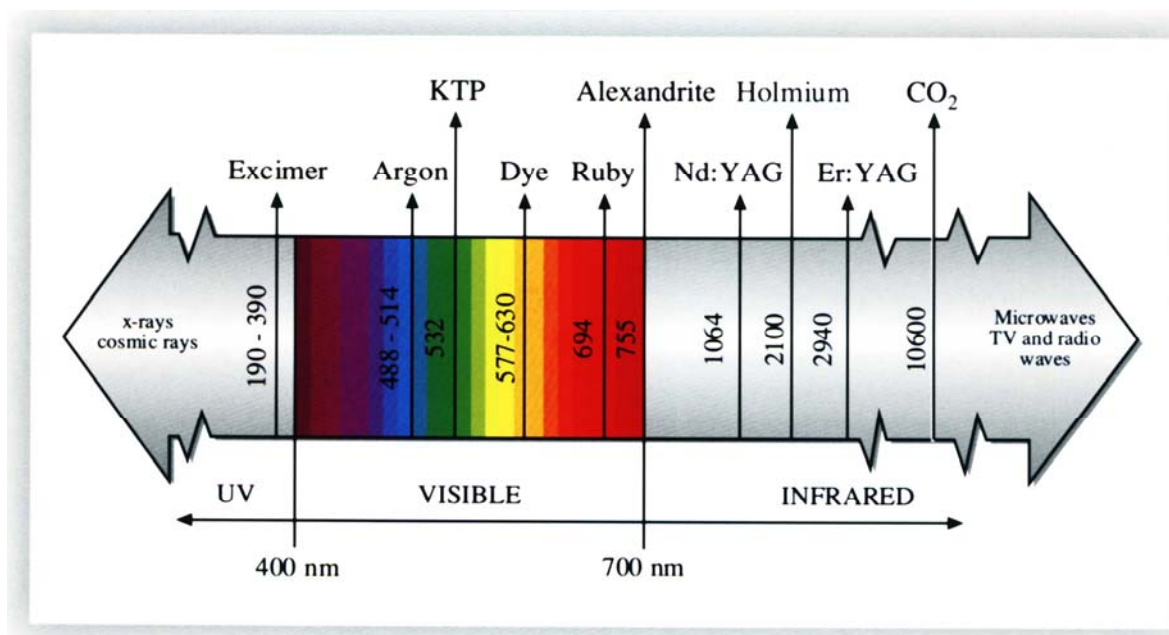


Figura 4: Espectro eletromagnético. Adaptado de Vieira e Mirage, 1999

De acordo com Vieira e Mirage (1999), os lasers são divididos em dois grandes grupos: *hard laser (HILT)* e *soft laser (LLLT)*:

- O *hard laser* ou cirúrgico (*HILT – High Intensity Laser Therapy*) é também chamado de cirúrgico ou quente, possui potência acima de 1W, efeitos térmicos muito elevados e comprimento de onda que permite grande absorção pela estrutura atingida.
- O *soft laser*, também chamado de não cirúrgico (*LLLT – Low Level Laser Therapy* ou *Low Intensity Laser Therapy*), apresenta potência de emissão fraca, comprimento de onda que permite absorção pela estrutura sem efeito térmico. Somente acima de 500 mW de potência terão dano micro-térmico.

### 3.3 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DO LASER

De acordo com Viera e Mirage (1999), a luz laser apresenta:

- Monocromaticidade – sua radiação apresenta os mesmos comprimentos de onda e cor; por isso não sofrem decomposições quando incidem em um prisma.
- Coerência – sua radiação possui a mesma frequência, os fótons estão sempre em fase.
- Colimação (unidirecionalidade) – a radiação segue uma direção única e praticamente não se diverge.

Existem duas maneiras fundamentais de operação de qualquer laser: a contínua e a pulsada. Na operação contínua, a emissão se dá na forma de um feixe de potência constante, que não varia com o tempo. Na operação pulsada, a emissão é intermitente, com pulsos de energia emitidos em intervalos regulares de tempo (VIEIRA E MIRAGE-1999).

Desta forma, de acordo com Zezell *et al.* (1999), cada tipo de meio ativo resulta em um laser de comprimento de onda específico, e cada comprimento de onda reage de uma maneira diferente com cada tecido. Outro fator importante é a densidade de potência que regula a quantidade de energia que é entregue aos tecidos. Além dos fatores inerentes ao laser, devemos ainda observar as características peculiares de cada tecido, principalmente as que controlam reações moleculares e bioquímicas. A propriedade óptica de cada tecido biológico alvo é muito importante, pois ela tem um papel fundamental na distribuição do laser naquele tecido, determinando a extensão e a natureza da resposta tecidual (ZEZELL *et al.*, 1999).

### 3.4 INTERAÇÃO DO LASER COM OS TECIDOS BIOLÓGICOS

O entendimento da interação entre os diversos lasers e os tecidos biológicos baseia-se principalmente no entendimento das reações que podem ser induzidas nestes tecidos por este tipo de luz. A ação do LBI ocorre através da conversão fotoquímica da energia absorvida



pelos fotorreceptores celulares. Este tipo de reação é bem conhecido por receptores de plantas especializados, tais como rodopsina e clorofila. A molécula que está absorvendo luz transfere essa energia para outra molécula, ativando a célula e provocando reações químicas no tecido circunvizinho (KARU, 1999). Esta energia disponível no tecido estimulará a membrana celular, as mitocôndrias e outras estruturas celulares provocando o fenômeno de biomodulação celular, ou seja, a célula buscará um estado de normalização da região afetada por algum agente endógeno ou exógeno. Esse procedimento denomina-se laserterapia (ALMEIDA-LOPES, ,1999).

A luz laser de baixa potência tem sua ação através da conversão foto-química e da absorção de energia pelos fotorreceptores celulares. Este tipo de reação é bem conhecido por receptores especializados tais como rodopsina e clorofila. A molécula que está absorvendo luz, transfere esta energia para outra molécula, ativando a célula e causando reações químicas no tecido circunvizinho (KARU, 1999).

Sistemas biológicos são complexos e compostos de uma grande variedade de elementos celulares e fluidos teciduais, cada qual com diferentes características de absorção. Uma vez que o corpo humano é majoritariamente constituído por água, a absorção do laser pela água é de fundamental importância para aplicações biomédicas. Os elementos do tecido que exibem um alto coeficiente de absorção de um particular comprimento de onda ou por uma região do espectro são chamados cromóforos. Além da água, cromóforos como a melanina, a hemoglobina, as proteínas, os fibroblastos, entre outros, exercem significativa influência sobre a interação da radiação e o tecido como pode ser observado na figura 5 (ZEZELL *et al.*,1999).

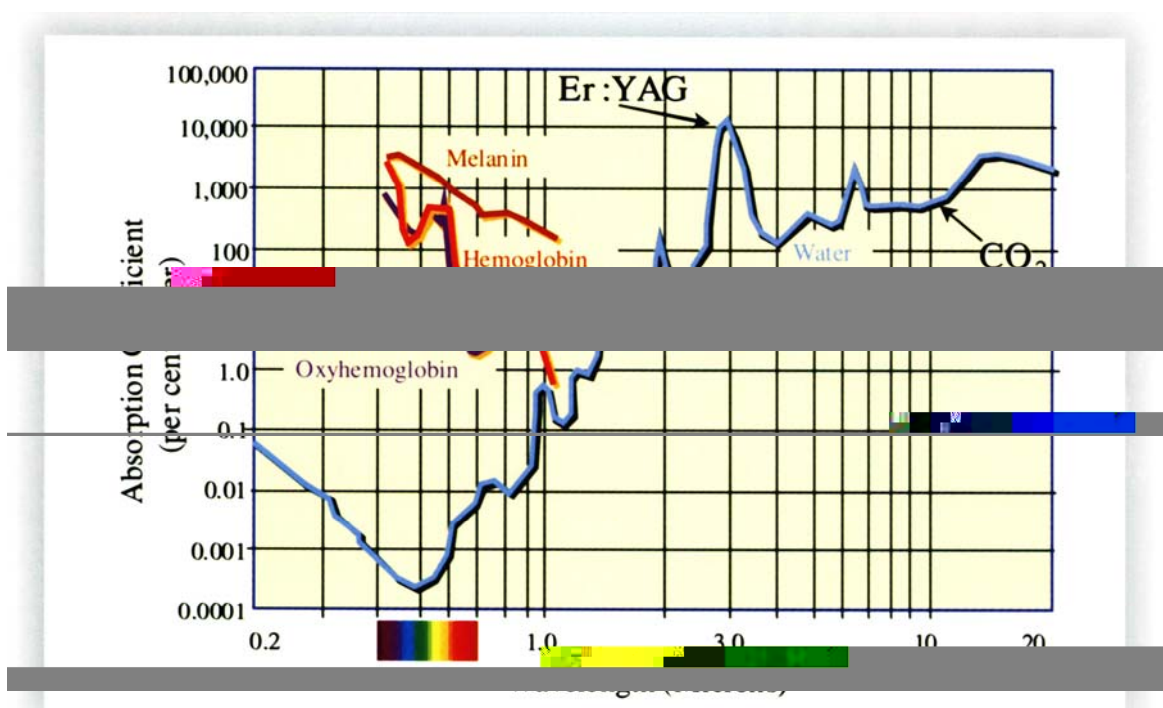


Figura 5: Relação entre os comprimentos de onda e o seu coeficiente de absorção de acordo com o cromóforo absorvedor. Absorption Coefficient = Coeficiente de Absorção; Wavelength = Comprimento de Onda. Adaptado de Zezell *et al.* 1999.

### 3.5 EFEITOS BIOLÓGICOS DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE

De acordo com Karu (1988), a energia dos fótons de uma radiação laser absorvida por uma célula será transformada em energia bioquímica e utilizada em sua cadeia respiratória. O laser visível induz a reação fotoquímica, ou seja, há uma direta ativação da síntese de enzimas, e essa luz tem como primeiros alvos os lisossomos e as mitocôndrias das células. As organelas

não absorvem luz infravermelha, apenas as membranas apresentam resposta a este estímulo. As alterações no potencial de membrana causadas pela energia dos fótons no infravermelho próximo induzem efeitos foto-físicos e foto-elétricos, causando o choque entre células que se traduz intracelularmente por um incremento na síntese de ATP (ALMEIDA-LOPES,1999).

Os incrementos de ATP mitocondrial que se produzem após a irradiação com LBI, favorecem um grande número de reações que interferem no metabolismo celular. Em estados patológicos, o laser interfere no processo de troca iônica, acelerando o incremento de ATP (ALMEIDA-LOPES,1999).

Os mecanismos de ação celular do LBI e a padronização de protocolos para sua utilização ainda não estão totalmente elucidados (WALSH, 1997; KARU, 1999; BENZADON, 2002; ROCHA, 2003; CATÃO, 2004; GENOT & KLASTERSKY, 2005). Entre os possíveis mecanismos de ação do LBI está a hipótese de que a luz absorvida pelas enzimas mitocondriais seja convertida em energia eletromagnética, o que induz a um aumento na concentração de Cálcio ( $Ca^{++}$ ) no citoplasma. Em células irradiadas o transporte de  $Ca^{++}$  está acelerado e este aumento no trânsito e na concentração de  $Ca^{++}$  no citoplasma podem servir como gatilho para mitose celular (LUBART *et al.*, 1993). Também a nível mitocondrial, ocorre a ativação da enzima citocromo C, o que modifica a enzima NADH desidrogenase, aumentando o consumo de glicose pela célula com conseqüente estímulo da cadeia respiratória, aumento da síntese de ATP e de proteínas (KARU, 1987; BORTOLETTO *et al.*, 2004).

Associada aos mecanismos acima citados está a rápida geração de miofibroblastos a partir de fibroblastos, dependentes do fator de crescimento de fibroblastos que tem um papel fundamental no reparo epitelial e na citoproteção (ROCHA, 2003; GENOT & KLASTERSKY, 2005). Outros possíveis mecanismos envolvidos na aceleração da cicatrização através da aplicação do LBI estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2 - Possíveis mecanismos envolvidos na aceleração da cicatrização através da aplicação do LBI**

<p><b>Fibroblastos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proliferação</li> <li>- Maturação</li> <li>- Locomoção</li> <li>- Transformação para miofibroblastos</li> <li>- Diminuição da secreção de PGE2 e IL-1</li> <li>- Aumento da secreção de bFGF</li> </ul>
<p><b>Macrófagos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fagocitose</li> <li>- Secreção de fatores de crescimento para fibroblastos</li> <li>- Reabsorção de fibrina</li> </ul>
<p><b>Linfócitos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ativação</li> <li>- Aumento da proliferação</li> </ul>
<p><b>Células Epiteliais</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Motilidade</li> </ul>
<p><b>Endotélio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento do tecido de granulação</li> <li>- Relaxamento da vascularização da musculatura lisa</li> </ul>
<p><b>Tecido Nervoso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução da síntese de mediadores inflamatórios</li> <li>- Maturação e regeneração</li> <li>- Crescimento axonal</li> </ul>

PGE2: prostaglandina E 2; IL-1 : interleucina 1; bFGF: *basic fibroblast growth factor*.  
Adaptado de Walsh, 1997.

A utilização do LBI deve seguir parâmetros de acordo com o propósito terapêutico

(CATÃO, 2004). Os lasers situados na região do vermelho e do infravermelho próximo do espectro eletromagnético são os mais utilizados na biomodulação celular (FERREIRA, 2002). Lubart *et al.* (1993), observaram o efeito de vários comprimentos de onda na proliferação de fibroblastos humanos, em culturas de células *in vitro*. Eles concluíram que a utilização de comprimentos de onda entre 600nm a 900nm aceleram significativamente a mitose dessas células, aumentando assim a velocidade de produção de colágeno.

Entre algumas das aplicações terapêuticas do laser, Walsh (1997) sugere a aceleração da cicatrização de lesões cutâneas, aumento da remodelação e reparo ósseo, restauração da função neural após injúria, atenuação da dor, estimulação da liberação de endorfina e modulação do sistema imune. Entretanto, nem todas essas aplicações terapêuticas são sustentadas por dados utilizando uma dosimetria específica para cada indicação clínica citada.

### **3.5 O LASER DE BAIXA INTENSIDADE NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MO**

Em meados da década de 90, começaram a ser publicados estudos examinando o papel do LBI para a prevenção da MO.

Barasch *et al.* (1995) utilizou o laser vermelho de Helio-Neônio (He-Ne) com comprimento de onda de 632,8nm, 1J/cm<sup>2</sup> de densidade de energia e 25mW de potência na prevenção da MO em uma amostra de 20 pacientes adultos, submetidos a transplante de medula óssea. A aplicação do laser foi realizada em um dos lados da mucosa oral, enquanto o outro lado recebeu aplicação de placebo (*sham-treatment*), servindo como controle. A aplicação do laser foi iniciada a partir do último dia de condicionamento e seguiu por cinco dias consecutivos. Esse estudo mostrou efeitos positivos, havendo diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) da dor e dos índices de MO no lado da boca que recebeu o laser.

Cowen *et al.*(1997) em ensaio clínico randomizado, duplo cego, avaliou a eficácia do laser de He-Ne, com comprimento de onda de 632,8nm, 1,5 J/cm<sup>2</sup> de densidade de energia e potência de 60mW na prevenção da MO induzida por altas doses de quimioterapia, também em pacientes submetidos à TCPH. Participaram do estudo 30 pacientes adultos, e o laser foi aplicado a partir do dia menos cinco (D -5) até o dia menos um (D-1) do condicionamento. A avaliação do grau de MO foi realizada a partir do dia zero (D 0) até o dia 20 (D 20) pós TCPH. Ao final do estudo, o grupo que recebeu o laser teve um número maior de dias sem MO ou com grau I, ao mesmo tempo em que apresentou redução no número de dias com MO grau III (P<0,01) quando comparado ao grupo controle.

Outro estudo randomizado para a prevenção de MO em 30 pacientes adultos recebendo radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço, o laser de He-Ne, com comprimento de onda de 632,8nm ,densidade de energia de 2 J/cm<sup>2</sup> e potência de 60mW foi aplicado cinco dias por semana desde o início da radioterapia seguindo durante as sete semanas de tratamento radioterápico. Foi observada redução da média do grau de MO no grupo que recebeu a intervenção (P=0,01) além de redução da dor e melhora na capacidade de deglutição (BENSADOUN *et al.*, 1999).

No primeiro estudo realizado para a prevenção da MO em pacientes pediátricos foram alocadas 32 crianças com idade entre dois e 23 anos, em condicionamento mieloablativo para TCPH com quimioterapia em altas doses associada ou não à irradiação corporal total. O laser utilizado foi vermelho, com um comprimento de onda de 670nm, densidade de energia de 4 J/cm<sup>2</sup> e potência de 56mW. A intervenção foi iniciada no primeiro dia após a infusão das células, com aplicação do laser somente no lado direito da mucosa oral. No outro lado foi simulada a aplicação (*sham-treatment*). A incidência de MO ulcerativa foi de 53%, considerada menor, quando comparada com resultados de outros estudos em pacientes

submetidos a TCPH que fica entre 70 e 90%. Porém, não houve diferença estatisticamente significativa entre o lado que recebeu ou não o laser (WHELAN *et al.*, 2002).

No nosso Serviço, Cruz *et al.* (2007) o papel do LBI foi estudado na prevenção da MO em um grupo de crianças e adolescentes submetidos a tratamento com agentes antineoplásicos com alto risco de desenvolver MO. Neste estudo prospectivo, randomizado, todos os pacientes foram paralelamente submetidos a cuidados de higiene oral. Os pacientes randomizados no grupo laser receberam uma dose diária de laser de GaAlAs infravermelho 780nm, com densidade de energia de  $4\text{J}/\text{cm}^2$ , por 5 dias consecutivos, em 5 pontos da boca com maior propensão a desenvolver MO. Não houve diferença estatística entre o grupo controle e o que recebeu o laser profilático com este protocolo de aplicações. Os autores concluíram que o estabelecimento de um protocolo rigoroso de higiene bucal é fundamental em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico.

Kuhn *et al.* (2005), realizaram um estudo prospectivo em pacientes adultos com MO já instalada. O papel terapêutico do laser foi estudado comparando-se dois comprimentos de onda o infravermelho com 830nm e o vermelho com 685nm entre si e a um grupo controle (*sham-treatment*), avaliando-se o papel de cada um deles na cicatrização da MO e analgesia durante o tempo de duração das lesões. A dosimetria utilizada foi de  $5\text{J}/\text{cm}^2$  aplicados em intervalo de 48h até a cicatrização total das lesões. Tal estudo concluiu que os pacientes que receberam o LBI no comprimento de onda infravermelho (830nm) mostraram uma menor duração da MO ( $P=0,0037$ ) e menos dor associada ao tratamento antineoplásico tanto em 7 dias ( $P=0,008$ ), quanto em 15 dias ( $P=0,0009$ ) do início do tratamento quando comparados ao grupo controle (*sham-treatment*). Embora o laser infravermelho tenha apresentado superioridade terapêutica quando comparado aos demais grupos, verificou-se como limitações deste estudo o intervalo entre as aplicações de 48h ao invés de aplicações diárias e o fato da alocação dos grupos não ser randomizada. Desta forma, como o laser infravermelho



apresentou superioridade terapêutica dentro dos parâmetros supra citados houve a necessidade de confirmação desta hipótese através de ensaio clínico randomizado placebo controlado, em aplicações diárias, e agora testado também em pacientes pediátricos.

#### 4. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Considerando-se que não existe na literatura evidência definitiva dos benefícios da utilização laser de baixa intensidade infravermelho no tratamento da MO instalada, torna-se importante a realização de ensaios clínicos randomizados placebo-controlados testando esta hipótese.

## 5. OBJETIVO DO ESTUDO

Avaliar a influência da aplicação do laser de baixa intensidade infravermelho em associação com cuidados de higiene oral na redução da duração da MO induzida por quimioterapia e radioterapia em pacientes pediátricos e adultos.

## 6. PACIENTES E MÉTODOS

## **6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO**

Ensaio clínico randomizado placebo controlado cego.

### **5.96.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este estudo foi avaliado e obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre parecer nº 05-166, e do Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo conforme documentos disponíveis nos anexos deste trabalho (APÊNDICES I e II). Todos os procedimentos foram explicados individualmente a cada paciente e/ou seus responsáveis, e realizados somente mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido pelo mesmo e/ou seu responsável (APÊNDICE III).

### **6.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídos no estudo pacientes que desenvolveram MO que estavam:

- § Recebendo tratamento quimioterápico no SOP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com idade entre zero e 18 anos;
- § Recebendo tratamento quimioterápico e/ou radioterápico no Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, com idade superior a 18 anos.

### **6.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos do estudo os pacientes:

- § Com intercorrências clínicas que impediriam a realização do estudo;
- § Que se recusaram a realizar a aplicação do laser após a elucidação do termo de consentimento informado;
- § Com dificuldade de adesão em realizar a higiene oral proposta;
- § Que não tiveram disponibilidade de horário para a aplicação do laser dentro da proposta do estudo.

### **6.5 CÁLCULO DE TAMANHO DA AMOSTRA:**

Para testar uma diferença maior ou igual a 2 dias na duração da MO, supondo um desvio padrão de 1,3 dias com  $\alpha=0,05\%$  e poder de 99%, foi calculado que seriam necessários 16 pacientes por grupo perfazendo um total de 16 pacientes que receberiam o tratamento com laser e 16 que receberiam apenas o placebo (*sham-treatment*) entre os dois centros envolvidos nesta pesquisa. A randomização foi efetuada em blocos, com 8 pacientes. Em cada bloco tivemos 4 pacientes que receberam o tratamento A e 4 que receberam o tratamento B, todos cegados, devidamente randomizados por sorteio e colocados em envelopes lacrados, numerados de 1 a 8 e assim sucessivamente (9-16; 17-24...). Tais blocos foram distribuídos entre os dois centros envolvidos nesta pesquisa.

### **6.6 SELEÇÃO DA AMOSTRA**

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os pacientes que desenvolveram MO de acordo com os critérios de inclusão e exclusão acima propostos. Tais pacientes foram avaliados por um cirurgião-dentista o qual realizou a graduação da MO de acordo com a escala da *World Health Organization (WHO) - National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)*, (1998). Para avaliação do impacto da aplicação de laser foram utilizados

os parâmetros de velocidade de redução das lesões, em dias, desde o início da laserterapia até a completa remissão das mesmas.

Os pacientes foram estratificados da seguinte forma:

- 1- Pacientes pediátricos: 0-18 anos (SOP-HCPA)
- 2- Pacientes adultos: acima dos 18 anos submetidos à quimioterapia (HSVP)
- 3- Pacientes adultos: acima dos 18 anos submetidos à radioterapia ou à radioterapia com quimioterapia associada no tratamento de tumores de cabeça e pescoço (HSVP)

## **6.7 ADEQUAÇÃO E HIGIENE ORAL**

Antes do início do tratamento antineoplásico todos os pacientes receberam a seguinte padronização:

- Instruções de higiene oral:
  - escova macia
  - fio dental
  - creme dental com baixo teor de abrasivos (gel)
  - utilização de bochechos com solução antisséptica de gluconato de clorexedine a 0,12% de 12/12h (manhã e à noite após a escovação)
- Remoção de dentes sépticos ou encaminhamento para tratamento restaurador
- Informações dos riscos de desenvolvimento de MO no decorrer da terapia antineoplásica
- Monitoramento da higiene bucal diariamente pela equipe.

## 6.8 PARÂMETROS E LOGÍSTICA DE APLICAÇÃO DO LASER

Dois aparelhos de LBI infravermelho com comprimento de onda de 830nm, meio ativo de GaAlAs e potência de 100mW foram utilizados nesta pesquisa, um em cada centro envolvido. Tais aparelhos foram devidamente calibrados antes do início do tratamento conforme orientações do fabricante.

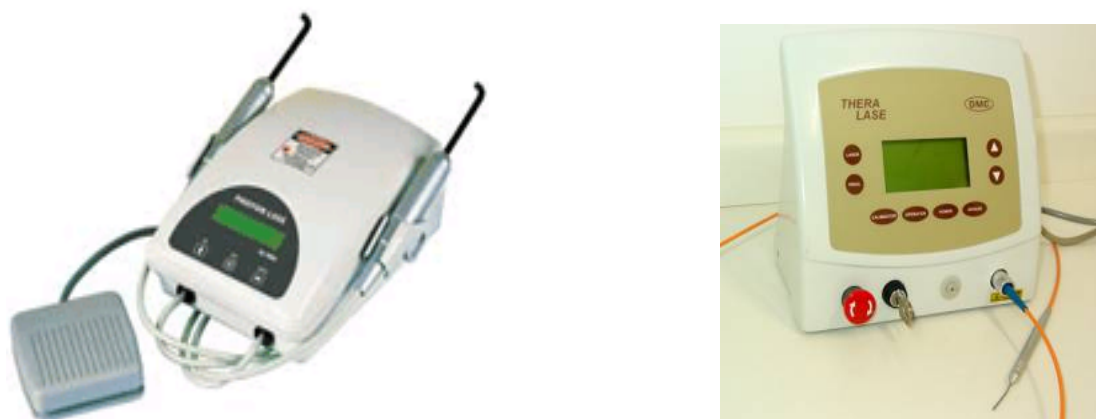


Figura 6: **Aparelhos de laser utilizados na pesquisa**

Após a assinatura do termo de consentimento informado pelos pacientes (ou seus responsáveis), eram preenchidos os dados anamnésicos e revisadas as condutas de higiene oral dos mesmos. Posteriormente era aberto o envelope indicando a escolha do tratamento A ou B pelo aplicador do laser obedecendo a seguinte proposta:

- GRUPO A: Aplicação do Laser com comprimento de onda de 830nm, infravermelho, potência de 100mW e dose de 4J/cm<sup>2</sup>, aplicações diárias por 5 dias consecutivos.
- GRUPO B: Placebo: aplicação do aparelho sem acionamento da chave de liberação do laser (*sham treatment*), aplicações diárias por 5 dias consecutivos.

Foram coletados dados demográficos e clínicos utilizando-se formulários próprios (APÊNDICES IV e V).

## 6.9 VARIÁVEIS ANALISADAS

Idade

Sexo

Tipo de câncer

Tipo de tratamento

Dia pós-quimioterapia e/ou radioterapia em que iniciou o tratamento com laser

Grau de MO: inicial

Grau de MO: 7dias

Duração da MO em dias

Contagem dos seguintes componentes sanguíneos no primeiro dia de aplicação do laser: leucócitos totais, granulócitos, monócitos, linfócitos e plaquetas.

## 6.10 AVALIAÇÃO DOS GRAUS DE MO

O exame da mucosa oral para determinação do grau de mucosite foi realizada pela pesquisadora, e na ausência desta, por outro cirurgião-dentista ou oncologista devidamente treinados para tal. Estes profissionais não tiveram acesso à randomização. Foram realizadas avaliações diárias dos graus de mucosite até a completa cicatrização das lesões. A escala utilizada para avaliação do grau de MO foi a escala da organização mundial da saúde, *WHO-NCI-CTC*,(1998) conforme descrição na tabela 3.



**Tabela 3 - Escala para avaliação do grau de MO**

0	Sem mucosite
I	Úlceras ou eritema indolores, dor leve na ausência de lesões
II	Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue se alimentar ou deglutir
III	Eritema doloroso, edema ou úlceras necessitando de hidratação intravenosa
IV	Ulcerações graves ou necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral ou entubação profilática.

Fonte: WHO - Common Toxicity Criteria (CTC). National Cancer Institute (NCI), National Institute Health (NIH), Version 2.0, March 1998.

**Figura 7: Aspectos Clínicos da MO**

## 6.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Os dados coletados foram armazenados em um banco de dados montado através do programa Excel para Windows 1998 e SPSS, versão 14.0.

A análise estatística dos resultados foi realizada através de estatística descritiva de média, mediana, desvio padrão ou percentis para variáveis como idade, localização e graus de MO, contagem de elementos sangüíneos e adequação oral. A distribuição por sexo foi expressa por freqüência e porcentagem, as características dos tumores entre os grupos foram analisadas pelo teste  $X^2$  e a contagem de elementos sangüíneos entre os grupos através do teste de Mann Whitney. Concordâncias e diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste T-Student. Foi realizada regressão linear múltipla para verificar a associação independente do uso do laser na duração da MO levando-se em conta o dia após a quimioterapia em que foi diagnosticada a MO, o grau encontrado no momento do diagnóstico, idade, sexo, MO após 7 dias de intervenção e duração da MO.

Foi utilizado o nível de significância de 5% quando representaram diferença estatística entre os grupos.

## REFERÊNCIAS

- Almeida-Lopes AL. Análise *in vitro* da proliferação de fibroblastos de gengiva humana tratados com laser de baixa potência. [dissertação]. Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento - Universidade do Vale do Paraíba; 1999, 131p.
- Alterio D, Jereczek-Fossa BA, Zuccotti GF *et al.* Tetracaine oral gel in patients treated with radiotherapy for head-and-neck câncer: final results of phase II study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2005 (*in press*).
- Araújo MT, Araújo RP, Campos EJ. Estudo *in vitro* e *in vivo* da atividade bactericida da clorexidina 0,12 % e a 0,2 % e dos produtos farmacológicos Listerine e Duplak. *Rev Odonto Ciência* 2001; 16:187-97.
- Arvritscher EBC, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Sem Oncol Nurs* 2004; 20:3-10.
- Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology.* Philadelphia 2002, Lippincott Williams e Wilkins 237-97.
- Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrosio JA, Nuky K, Schubert,MM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76:2550-56.
- Barker CC, Anderson RA, Sauve RS, Butzner JD. GI complications in pediatric patients post-BMT. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:51-8.
- Bechard LJ, Adiv OE, Jaksic T, Duggan C. Nutrition Supportive Care. In Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology.* Philadelphia 2002, Lippincott Williams & Wilkins 1285-300.
- Benedicenti A. *et al.* Evaluación Radioinmunológica Del Nivel de Beta Endorfina em el Líquido Cefalorraquidiano antes e después de Irradiación Luz Laser 904nm em la nevralgia Del Trigêmio, *Inv Clínica Laser.* 1982:1: 7-12.
- Bensadoun RJ, Franquin JC, Cias G, Darcout V, Schubert M, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Center* 1999; 7:244-52.
- Bensadoun RB, Ciais G. Radiation and Chemotherapy-induced Mucositis in Oncology: Results of Multicenter Phase III Studies 2002; 2:115-120.
- Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay Y. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Center* 2000; 8:68-71.

Bonnaure-Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, Guérin J, Bergeron C, LeGall E. Oral complication during treatment of malignant diseases in childhood: Effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998; 34:1588-91.

Borowski B, Benhamou E, Picco J, Laplanche A, Margainaud J, Hayat M, et al. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30:93-7.

Bortoletto R, Silva NS, Zângaro RA, Pacheco MTT, Matta RA, Pacheco-Soares C. Mitochondrial membrane potential after low-power laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2004; 18:204-6.

Brown CG, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. *Sem Oncol Nurs* 2004;20:16-21.

Brugnera Jr A, Pinheiro, ALB. *Lasers na Odontologia Moderna*. Ed.Pancast, 1990.

Castro Jr CG, Gregianin LJ, Brunetto AL. Análise clínica e epidemiológica do transplante de medula óssea em um serviço de oncologia pediátrica. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79:413-22.

Catão MHCV. Os benefícios do laser de baixa intensidade na clínica odontológica e na estomatologia. *Rev Bras Patol Oral* 2004; 3:214-18.

Chan CWH, Chang AM, Molassiotis A, Lee IYM, Lee GCT. Oral complications in chinese cancer patients undergoing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2003;11:48-55.

Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37:2056-63.

Cho SA, Park JH, Seok SH *et al*. Effect of Granulocyte Macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on 5FU induced ulcerative mucositis im hamster buccal pouches. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2006; 57: 321-28.

Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for Preventing Oral Mucositis for Patients with Cancer Receiving Treatment. In: *The Cochrane Library*, 2006, issue 1  
Disponível: <http://cochrane.bireme.br>. Acessado em 26 de dezembro de 2006.

Common Toxicity Criteria - Version 2.0. National Institute of Health. [site na internet].  
Disponível: <http://ctep.info.nih.gov>. Acessado: 18 de março de 2003.

Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 38:697-703.

Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, *et al.* Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer Receiving Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 435-440.

Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, *et al.* Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouth-washes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 90:39-47.

## Dorak MT. Childhood cancer epidemiology. [site na internet]. Disponível: <http://dorakmt.tripod.com/epi/ccepi.html>. Acessado em 10 de outubro de 2005

Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 2005. Disponível em: [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com). Acessado em: 09 de agosto de 2005.

Duncann M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:853-74.

Epstein JB, Schubert MM. Managing pain in mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20:30-7.

Ferreira ANS. A ação do laser terapêutico de arseneto de gálio e alumínio (GaAlAs) na indução da dentiogênese reacional em dentes humanos [dissertação]. Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento - Universidade do Vale da Paraíba; 2002, 97p.

## Fundação Oncocentro de São Paulo - FOSP [site da Internet]. Disponível: <http://>. Acessado: 18 agosto de 2005

Garófolo A, Petrilli AS. Terapia Nutricional em Oncologia. In Lopes FA, Sigulem DM, Taddei JA. *Terapia Nutricional em Pediatria*. São Paulo 2002, Sarvier 214-34.

Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol Current Opinion in Oncology* 2005; 7:236-40.

Gordón-Nuñez MA, Oliveira PT, Pinto LP. Mucosite oral e *status* de saúde bucal em pacientes pediátricos com câncer. *Rev Bras Patol Oral* 2002; 1:5-12.

Karu TI. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. *Journal of Quantum Electronics* 1988; 23:1703-17.

Karu TI. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B* 1999; 49:1-17.

Kenny SA. Effect of two oral care protocols on the incidence of stomatitis in hematology patients. *Cancer Nurs* 1990; 13:345-53.

Köstler JK, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy. Options for Prevention and treatment. *Ca Cancer J Clin* 2001; 51:290-315.

Kuhn A, Dall'Magro E, Rhoden RM. Visão Multidisciplinar dos Lasers de Érbio (Er: YAG) e Dióxido de Carbono (CO<sub>2</sub>). Rev Médica HSVP 2001; 13:29: 22-24.

Kuhn A, Wagner JCB, Brunetto AL et al. Low-intensity Laser Therapy in the Treatment of Mucositis Induced by Chemotherapy and Radiotherapy. J Oral Laser Applications 2005; 5:231-35.

Loss, JF, Santos PP, Leone LD, Brunetto AL. 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 2004; 42:139-44.

Lubart R, Friedmann H, Peled I, Grossman N. Light effect on fibroblast proliferation. Laser therapy 1993; 5:55-57.

Machado RCL, Paiva DRS, Rotea WJ. Quimioterápicos antineoplásicos. In: Fonseca SM. Manual de Quimioterapia antineoplásica, Rio de Janeiro: Reichmann & Affonso, 2000, p.7-13.

Oblon DJ, Paul SR, Oblon MB, Malik S. Propantheline protects the oral mucosa after high-dose ifosfamide, carboplatin, etoposide and autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 1997; 20:961-3.

Picco JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences and treatment in the oncology setting. Oncologist 1998; 3:446-51.

## Petrilli AS, Carneiro Jr JL, Cypriano M, Angel A, Toledo S. Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer da criança e do adulto. Rev Bras Cancerologia 1997;43:191-203. Pillitteri LC, Clark RE. Comparison of a patient-controlled analgesia system with continuous infusion for administration of diamorphine for mucositis. Bone Marrow Transplant 1998; 22:495-8.

Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kraemer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse. A double-blind, block-randomized, controlled study. J Hospit Infect 2003; 53:283-91.

## Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy - and radiotherapy - induced oral mucositis: a review. Oral Oncology 1999;35:453-70.

## Pourreau-Schneider N, Soudry M, Franquin JC, Zattara H, Martin PM, Cias G, et al. Soft-laser therapy for iatrogenic mucositis in cancer patients receiving high-dose fluorouracil: a preliminary report. J Nat Cancer Inst 1992;84:358-59.

Rocha JCT. Terapia laser, cicatrização tecidual e angiogenese. Revista Brasileira em Promoção da Saúde 2003;17:44-8.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer Supplement 2004; 100:2026-46.

Savarese DMF, Savy G, Vahdat L *et al.* Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29:501-13.

Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis, and diarrhea. *Lancet Oncol* 2005; 6:93-102.

Sironi M, Milanese C, Vecchi A. *et al.* Benzidamine inhibits the release of tumor necrosis factor-alpha and monocyte chemotactic protein-1 by *Candida albicans*-stimulated human peripheral blood cells. *Int J Clin Lab Res* 1997; 27:118-22.

## Smith MA, Ries LAG. Childhood cancer: incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2002. p. 1-12.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34:39-43.

Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford W, Edelsberg J, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 8:2201-205.

Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004; 2:21-36(a).

Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:277-84 (b).

Scully C, Sonis S, Diz PD. Mucosal Disiases Series- Oral Mucositis. *Oral Diseases* 2006; 12:229-41.

SPSS Program for Windows, Rel. 14.0 2005. Chicago: SPSS Inc.

## Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004;2:21-36

Takimoto CH, Arbuck SG. Topoisomerase I targeting agents: the camptothecins. In Chabner BA, Longo DL. *Cancer chemotherapy and biotherapy. Principles and practices*. Philadelphia 2001, Lippincott Williams & Wilkins 580-646.

Vieira MM, Mirage A. *Lasers em Odontologia- Interação da Luz com a Matéria*. Faculdade de Odontologia/ USP-IPEN, 1999.

Walsh LJ. The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Australian Dental Journal* 1997; 42:247-54.

Wardley AM *et al.* Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimes and hematopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*, 2000; 110:2: 292-9.

Whelan HT, Connelly JF, Hodgson BD, Barbeau L, Post C, Bullard G, et al. NASA light-emitting diodes for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *Journal of Clinical Laser Medicine & Medicine* 2002; 20:319-24.

Whitmyer CC, Waskowski JC, Iffland HA. Radiotherapy and Oral Sequele: Preventive and Management Protocols. *Journal of Dental Hygiene*.1997;71:23-9.

Zezell DM , Maldonato, EP, Ribeiro MS. Lasers em Odontologia- Interação da Luz Laser em Tecidos Biológicos: Aplicações. Faculdade de Odontologia/ USP-IPEN, 1999.

**ARTIGO “PACIENTES PEDIÁTRICOS”**



- -  
**Enviado para a revista PEDIATRIC BLOOD & CANCER**

**LOW-LEVEL INFRARED LASER THERAPY IN CHEMOTHERAPY INDUCED  
ORAL MUCOSITIS: A RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED STUDY IN  
CHILDREN**

Alessandra Kuhn MSD<sup>1</sup>, Fernanda Antola Porto<sup>1</sup>, Patrícia Miraglia<sup>1</sup>, Algemir Lunardi  
Brunetto MD, PhD<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Oncology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio  
Grande do Sul, Brazil

**Short running title: Laser for chemotherapy induced oral mucositis**

**Key-words: Children- Support care- Chemotherapy- Mucositis- Laser**

**\* Correspondence to:**

**Algemir Lunardi Brunetto, MD, PhD**

**Pediatric Oncology Service**

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

**Rua Ramiro Barcelos, 2350, 3 andar leste**

**ZIP CODE: 90035-007 PORTO ALEGRE/BRAZIL**

**Tel/Fax:+ 55(51) 3330 8087**

**Email: [abrunetto@hcpa.ufrgs.br](mailto:abrunetto@hcpa.ufrgs.br)**

**Abstract: 250 words**

**Text: 2500 words**

**Number of tables:2**

**Number of figures:2**

#### ABSTRACT

**BACKGROUND:** This study was conducted to determine whether low intensity laser therapy (LLLT) can reduce the duration of chemotherapy induced oral mucositis (OM).

**PROCEDURE:** A placebo-controlled randomized trial was carried out using LLLT or placebo (sham-treatment). Children and adolescents with cancer receiving chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation between Oct, 2005 and May, 2006 were eligible as soon as they developed OM. Patients received intervention for 5 days. The LLLT group was treated with Laser GaAlAs, wavelenght: 830nm (infrared), power: 100mW, dose: 4J/cm<sup>2</sup> and placebo group underwent sham-treatment. The grade of OM was clinically assessed by the WHO per NCI-CTC.

RESULTS: Twenty-one patients developed OM and were evaluable for analysis; 18 (86%) patients had a diagnosis of leukemia or lymphoma and 3(14%) had solid tumors. The mean age was 8.2 ( $\pm$  3.1) years. Nine patients were randomized in the laser group and twelve patients in the placebo-control group. Once OM was diagnosed, the patients had daily OM grading assessments before laser or sham application and thereafter until complete healing process of lesions. On day 7 after OM diagnose, 11% of patients remained with lesions in laser group and 75% of patients in the placebo-control group ( $P=0.029$ ). In the laser group the mean of OM duration was  $5.8 \pm 2$  days and in the placebo group was  $8.9 \pm 2.4$  days ( $P=0.004$ ).

CONCLUSION: Our study has shown evidence that laser therapy in addition to oral care can decrease the duration of chemotherapy induced OM. It should encourage clinicians to use this technique to improve quality of life of cancer patients during the oncology treatment.

#### INTRODUCTION:

OM is one of the most frequent complications following chemotherapy, occurring in approximately 52-80% of children with cancer. The chemotherapeutic regimen, the type of malignancy, patient's age, neutrophil count, and use of oral care measures, are thought to be important factors for the development OM in cancer patients [1- 4].

The complex pathogenesis of OM has only recently been appreciated and reflects the dynamic interactions of the cell and tissue types that compromise the epithelium and the mucose. The identification of the molecular events that lead to treatment-induced mucosal injury has provided targets for mechanistically based interventions to prevent and treat these lesions [2-4].

Future genomic research will uncover fundamental signaling pathways that are involved in the pathological processes of OM. Polymorphisms in gene promoters may underlie genetic susceptibility to chemotherapy-induced toxicities [5]. The oral cavity is an unique environment in which antimicrobial peptides play a key role in maintaining health and may have future therapeutic applications. Present evidence suggest that  $\alpha$ -defencins,  $\beta$ -defensins, LL-37, histatin, and other antimicrobial peptides and proteins have distinct but overlapping roles in maintaining oral health and preventing bacterial, fungal, and viral adherence and infection [5]. Certain genetic polymorphisms may alter the expression or function of defensins and could lead to altered susceptibility to OM [6].

Despite its frequency and clinical significance, there is currently no effective way to prevent or treat OM. Interventions have been limited to the use of palliative rinses, barrier protectants, topical antimicrobials, ice and analgesics [7,8]. None of these measures has proven to be consistently effective.

In addition, OM is associated with other significant health and economic costs. In the hematopoietic stem cell transplant population, OM is associated with more days of fever, increased risk of significant infection, higher utilization of total parenteral nutrition, more days of narcotic administration, and longer hospital stays [9-12].

Reports of LLLT applied to culture cells in vitro and in soft tissues in vivo suggest stimulation of specific metabolic processes in healing wounds. Major changes include increased granulation tissue, early epithelialization, increased fibroblast proliferation and matrix synthesis, and enhanced neovascularization. Of note, daily treatment with LLLT is required to provide the maximal benefit [13].

Most studies of LLLT in cancer patients have focused on prevention. There is ample evidence, however, that LLLT can significantly decrease pain from established mucosal lesions other than OM, slow their progression, and accelerate their healing [14,15 ]. Studies in

marrowbone transplanted patients report a reduction of the OM grades in patients that received prophylactic laser irradiation when compared to a control group without laser application [16-19]. There are, however, no controlled studies for this potential therapeutic effect of LLLT in cancer patients [20].

This is a randomized placebo-controlled study to determine whether infrared LLLT applied every 24h can reduce the duration of chemotherapy induced OM.

## PATIENTS AND METHODS

This study was carried out at the Pediatric Oncology Unit (POU) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). From October (2005) to May (2006) we studied all consecutive hospitalized patients who developed chemotherapy induced OM.

Before starting chemotherapy all patients at the POU received a routine odontological assessment and provided with an oral care protocol. These include removal of septic teeth and oral recommendations to brush teeth using a soft toothbrush and neutral toothpaste after every meal. In addition, patients were recommended to use a 0.12% chlorhexidine mouthrinse twice a day (after breakfast and before going to bed at night).

During chemotherapy patients received additional reminders and instructions to reinforce compliance to the initial recommendations on tooth brushing and mouth washing.

Once OM was diagnosed, the patients had daily oral examination at bedside before laser application, and thereafter until complete healing process of lesions.

### **Study Design**

This is a randomized placebo-controlled trial. Patients were randomized in 2 groups:

Group A: Patients who received

requires parenteral or enteral nutrition or support) [21]. The grade of OM was measured daily from diagnosis to complete healing of the lesions.

### **Statistical Analysis**

The statistical analysis was carried out using descriptive statistics including mean, standard deviation and percentiles for the variables age, localization and grade of OM.

To compare the two groups we analyzed the data on gender and disease as frequencies and percentages. Chi-Square test was used to compare the distribution of patients in the solid tumors and leukemia/lymphoma groups. Mann-Whitney test was used to compare variation in blood counts among the two groups. Concordance or differences in the frequency distribution between the two groups were tested using Student's T-test.

Multiple linear regression analysis was used to measure independent association of laser use and the OM duration considering sex, age, OM on diagnoses, OM after 7 days of intervention, day after cancer treatment that start OM and OM duration.

A level of significance of 5% was used and data were analyzed using SPSS program, version 14.0 [22].

### **RESULTS**

A total of 21 patients were included in this study; no patient was excluded. Seventeen children (81%) were male; eighteen (86%) patients had leukemia/lymphoma and 3 (14%) had solid tumors. The mean age was  $8.2 \pm 3.1$  years. Nine patients were randomized in the laser group (Group A) and twelve patients in the sham group (Group B). Patients' characteristics are detailed on table I. The median and percentiles of blood cells were measured and compared between laser and sham allocation as soon as the tumors distribution between groups.

## **Oral Mucositis**

OM was diagnosed at a mean of 6.6 days (5.0 - 7.5) after chemotherapy. Patients started laser application at a mean of 1.8 days (1 - 2.5) after diagnosis. The median of OM in grades on day 1 of diagnosis was 3 (2 ; 4) in the laser group and in the sham group. None of the patients showed OM grade I.

All patients received laser-treatment (group A) or sham-treatment (group B) during 5 days. Laser applications were well tolerated and there were no adverse side effects attributable to its use. The floor of the mouth (65%) and the lateral/ventral tongue (40%) were the most frequently affected.

There was a daily decline on the grade of OM with complete resolution of lesions in all patients at day 12 of laser or sham treatment. Figure 1 illustrates the grades of OM from diagnosis to resolution of the lesions.

On day 7 after OM diagnoses, 11% and 75% of patients had OM in the laser-group and in the sham group, respectively ( $P=0.029$ ). In the group treated with laser the mean of OM duration was 5.8 days  $\pm$  2.0 and in the sham group 8.9 days  $\pm$  2.4 ( $P=0.004$ ). These results mean a superiority effect of the laser treatment in 3.1 days in the OM healing process as shown on table II.

## **DISCUSSION**

Considering that LLLT have an anti-inflammatory effect and may be effective in controlling mucositis-associated pain [23], there is a growing interest to study the role of laser in chemotherapy induced OM. Most studies of LLLT in cancer patients have focused on prevention [16, 17, 24]. However, they are difficult to compare because of the many wavelength tests used, the lack of protocol standardization and because researchers use different tools to assess OM.



Recently, we conducted a randomized clinical trial examining the role of prophylactic laser in patients at high risk of developing OM following chemotherapy patients and controls received LLLT for 5 consecutive days; there was no evidence of benefit from the prophylactic use of low-energy laser in children and adolescents with cancer, treated with chemotherapy when optimal dental and oral care is provided [25].

There are only a few studies examining the role of LLLT for treatment of established chemotherapy induced OM; all of them are in adult patients and none are randomized controlled trials.

Migliorati *et al* treated 11 patients (GaAlAs laser) receiving high-dose chemotherapy for various hematologic malignancies showed association between laser application and pain relief [14]. Sandoval *et al* showed that GaAlAs laser was well tolerated and showed immediate pain relief in 67% of 18 patients after the first application, with improvement of quality of life during the oncologic treatment [26]. A recent study to investigate the effect of LLLT on pain relief among patients with OM showed that there was a significant ( $P=0.007$ ) decrease in the daily average experience of pain felt before and after each treatment, confirming that LLLT can relieve pain in chemotherapy induced OM [27].

We have previously carried out a trial to evaluate the benefits of curative laser in the management of OM, patients' acceptance and compliance to this technique, and the extent of pain reduction and attenuation of OM severity in adult cancer patients. Patients treated with infrared laser GaAlAs (830nm) showed a significantly shorter duration of OM ( $P=0.0037$ ) and less pain, both at 7 days ( $P=0.008$ ) and at 15 days ( $P=0.0009$ ) when compared to controls [19].

This is the first randomized placebo controlled study designed to confirm whether LLLT can accelerate wound healing in patients with chemotherapy induced OM. The duration of OM was significantly ( $P=0.004$ ) shortened in patients who received laser (mean of 5.8 days) compared to control group (mean of 8.9 days).

Although our study has shown evidence that LLLT in addition to oral care can decrease the severity of chemotherapy induced OM, future studies should be designed to include clinically controlled documentation of the beneficial effect in terms of pain control, narcotic administration, food intake and length of hospital stay of patients who develop this chemotherapy complication.

Our study has shown evidence that laser therapy in addition to oral care can decrease the duration of chemotherapy induced OM. It should encourage clinicians to use this technique to improve quality of life of cancer patients during the oncology treatment.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We would like to thanks CNPq-Brazil, Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul (ICI-RS) and DMC Equipments (São Carlos, SP, Brazil) for their financial support.

## **REFERENCES**

1. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in pediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40:1208-1216.
2. Scully C & Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1996;35:5:281-292.
3. Epstein JB & Schubert MM Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:3:273-276.
4. Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol* 2004;2:1:21-36.

5. Sakamoto K, Oka M, Yoshino S, et al. Relation between cytokine promote gene polymorphism and toxicity of 5-fluorouracil plus cisplatin chemotherapy. *Oncol Rep.* 2006;16(2):381-7.
6. Dale BA, Fredericks LP. Antimicrobial Peptides in Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2005;7(2):119-133.
7. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34:1:39-43.
8. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral Mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation, *J Clin Oncol* 2001;19:2201-2205.
9. Sonis ST. The Pathobiology of Mucositis. *Nature Rev Cancer* 2004;4:277-284.
10. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:405-12.
11. Torres-Pereira C Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea\_ Tese para obtenção do grau de Doutor em Estomatologia da Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.
12. Plevová P Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. *Oral Oncology* 1999;35:453-470.
13. Bensadoun, RB et al. Low-energy He-Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. *Support Care Cancer* 1999;7:244-252.
14. Migliorati C et al. Low-energy Laser Therapy in Oral Mucositis. *J Oral Laser Applications* 2001;1:97-101.
15. Köstler JK, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy. Options for Prevention and Treatment. *Ca Cancer J Clin* 2001;51:290-315.

16. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology* 2003; 39: 91-100.
17. Genot MT & Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Current Opinion in Oncology* 2005;17:236-240.
18. Mc Carthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluoruracil. *Oral Oncology* 1998;34:484-490.
19. Kuhn A, Wagner JCB, Brunetto AL et al. Low-intensity Laser Therapy in the Treatment of Mucositis Induced by Chemotherapy and Radiotherapy. *J Oral Laser Applications* 2005;5:231-235.
20. Walsh LJ. The current status of low level therapy in dentistry. Part 1: Soft tissue applications. *Australian Dental Journal* 1997;42:247-5.
21. National Cancer Institute (NCI), National Institute Health (NIH), Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0, March 1998.
22. SPSS Program for Windows, Rel. 14.0 2005. Chicago: SPSS Inc.
23. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer* 2006 (in press).
24. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Franquin JC, et al. Low energy Helium-Neon laser in prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 1997;38:697-703.
25. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, et al. Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer Receiving Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005 (in press).

26. Sandoval RL, Koga DH, Bulotto LS, et al. Management of Chemo-and Radiotherapy Induced Oral Mucositis with Low-Energy Laser: Initial Results of A.C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci* 2003;11(4):337-341.

Granulocytes (mm <sup>3</sup> )	8.9 (0 ;52.4)	0 (0 ;37.9)	0.65
Monocytes (mm <sup>3</sup> )	2.8 (0 ; 8.5)	0 (0 ;4.1)	0.34
Lymphocytes (mm <sup>3</sup> )	21 (0 ;76)	0 (0 ;33)	0.14
Platelets x 10 <sup>3</sup> (mm <sup>3</sup> )	99 (49 ;480)	94(37 ; 195)	0.7

\* median; \*\* percentiles 25; 75 (in brackets)

**Table II: Duration of OM**

	Laser-treatment	Sham-treatment
	n=9	n=12
OM (days)	5.8±2.0	8.9±2.4
Effect (days)	3.1( 95%CI 1.1 - 5.2)	
P value	0.004	



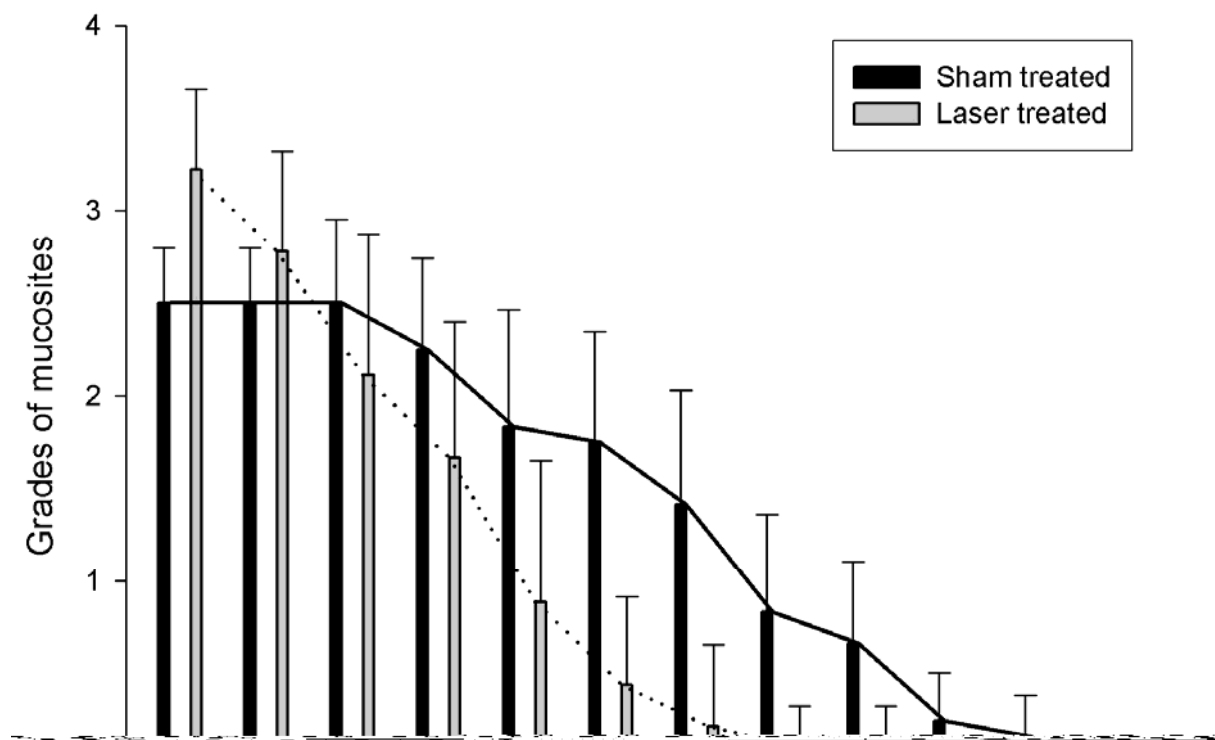


Figure 1: Grade of OM from start of laser or sham treatment until complete healing of the lesions.

**APLICAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE INFRAVERMELHO NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA:**



## ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO-CONTROLADO EM CRIANÇAS

Alessandra Kuhn MSD<sup>1</sup>, Fernanda Antola Porto<sup>1</sup>, Patrícia Miraglia<sup>1</sup>, Algemir Lunardi Brunetto MD, PhD<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

\* Correspondência:

Algemir Lunardi Brunetto, MD, PhD

Unidade de Oncologia Pediátrica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 3<sup>o</sup> andar leste

cep: 90035-007 PORTO ALEGRE/ BRASIL

Tel/Fax: + 55(51) 3330 8087

Email: [abrunetto@hcpa.ufrgs.br](mailto:abrunetto@hcpa.ufrgs.br)

**RESUMO**

OBJETIVO: O estudo foi conduzido para determinar o quanto o Laser de Baixa Intensidade (LBI) pode reduzir a duração da mucosite oral (MO) induzida por quimioterapia.

PACIENTES E MÉTODOS: Um ensaio clínico randomizado placebo controlado foi desenvolvido utilizando o LBI ou controle (*sham-treatment*). Crianças e adolescentes com câncer sob tratamento quimioterápico ou TCPH entre os meses de outubro de 2005 e maio de 2006 foram elegíveis tão logo desenvolvessem MO. Os pacientes receberam a intervenção por 5 dias. O grupo LBI foi tratado com Laser de GaAlAs, comprimento de onda: 830nm (infravermelho), potência: 100mW, dose: 4J/cm<sup>2</sup> e o grupo controle com o *sham-treatment*. O grau de MO foi avaliado clinicamente através da escala da *WHO-NCI-CTC*.

RESULTADOS: vinte e um pacientes desenvolveram MO no grupo pediátrico e foram submetidos à análise; 18 (86%) pacientes possuíam diagnóstico de leucemia ou linfoma e 3 (14%) de tumores sólidos. A média de idade foi de 8,2 ( $\pm$  3,1) anos. Nove pacientes foram randomizados no grupo laser e doze no grupo controle. A MO foi mensurada quando os sintomas se manifestaram em cada paciente, sendo a duração e os graus de MO graduados diariamente até a completa cicatrização das lesões. No dia 7, após o diagnóstico da MO, 11% dos pacientes permaneciam com lesões no grupo laser e 75% no grupo *sham* (P=0,029). No grupo tratado com laser a média de duração da MO foi de 5,8  $\pm$  2 dias e no grupo *sham* 8,9  $\pm$  2,4 dias (P=0,004).

CONCLUSÃO: Nosso estudo demonstrou evidências que a laserterapia em adição com um protocolo de higiene oral pode reduzir a duração da MO induzida por quimioterapia. Em decorrência destes achados, esta modalidade de tratamento pode ser difundida e aplicada no intuito de promover qualidade de vida aos pacientes durante o tratamento quimioterápico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Laser, Mucosite oral, Quimioterapia

## **INTRODUÇÃO**

A MO é uma das mais freqüentes complicações durante o tratamento quimioterápico ocorrendo em aproximadamente 52-80% das crianças com câncer. O regime de condicionamento antineoplásico, o tipo do tumor, a idade do paciente, a contagem de neutrófilos e a condição oral são importantes fatores de risco para o desenvolvimento da MO em pacientes com câncer [1-4].

A complexa patogênese da MO foi recentemente elucidada e reflete uma dinâmica interação entre as células e estruturas teciduais que comprometem o epitélio e a mucosa oral. A identificação de eventos moleculares que interferem no restabelecimento da injúria a estes tecidos poderão indicar possibilidades para a prevenção e tratamento deste tipo de lesão [2-4].

Futuras pesquisas genéticas possibilitarão conhecer os fundamentais mecanismos envolvidos na patogênese da MO. Desta forma, a identificação de polimorfismos nos genes promotores deste tipo de lesão poderão futuramente avaliar a susceptibilidade genética para as toxicidades induzidas pela quimioterapia [5]. A cavidade oral está relacionada com peptídeos antimicrobianos responsáveis pela manutenção da saúde oral os quais poderão no futuro estar indicados em aplicações terapêuticas visando a manutenção da mucosa oral. Proteínas e outros peptídeos antimicrobianos entre eles  $\alpha$ -defensinas,  $\beta$ -defensinas, LL-37, histatina participam de mecanismos de manutenção da saúde oral e prevenção contra infecções oportunistas provocadas por bactérias, fungos e vírus [5]. Certos polimorfismos genéticos podem alterar a expressão e função de tais defensinas podendo levar a alteração da susceptibilidade a MO [6].

Apesar da freqüência e significado clínico, não há um meio totalmente efetivo na prevenção e tratamento da MO. Intervenções tem sido limitadas a utilização de soluções orais paliativas, barreiras protetoras, agentes antimicrobianos tópicos, crioterapia e analgésicos [7,8]. No entanto, nenhum destes agentes mencionados tem demonstrado eficiente consistência clínica.

A MO está associada com significante custo econômico. Em pacientes submetidos à TCPH tal patologia está relacionada ao risco de infecções, a predisposição a febre, a maior necessidade de utilização de nutrição parenteral, a utilização de narcóticos e conseqüente aumento do período de internação hospitalar [9-12].

Estudos com a utilização do laser em culturas celulares *in vitro* e em tecidos moles *in vivo* sugerem que este tipo de terapia esteja relacionada a estimulação de processos metabólicos envolvidos na cicatrização de lesões. Estes eventos incluem o crescimento de tecido de granulação, aceleração na epitelialização, estímulo na proliferação de fibroblastos e na síntese da matriz extracelular além de incremento da neovascularização. Aplicações diárias do laser estão indicadas para a obtenção de um benefício máximo [13].

A maioria dos estudos com a utilização do LBI em pacientes com câncer estão focados na prevenção da MO. Há ampla evidência, no entanto, que este tipo de terapia pode estar associada a um significante decréscimo da dor em outros tipos de lesões orais diminuindo a sua progressão e acelerando o seu processo de cicatrização tecidual [14,15]. Estudos em pacientes submetidos à TCPH reportam uma redução dos graus de MO em pacientes que receberam o LBI profilaticamente quando comparados a um grupo controle sem aplicação do mesmo [16-19]. Não há, no entanto, ensaios clínicos randomizados controlados demonstrando o efeito do LBI no tratamento da MO em pacientes com câncer [20].

Este é um ensaio clínico randomizado placebo-controlado para determinar o quanto o LBI é benéfico na cicatrização da MO induzida por quimioterapia.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Este estudo foi desenvolvido na Unidade de Oncologia Pediátrica do HCPA. De outubro de 2005 a maio de 2006 foram elegíveis todos os pacientes hospitalizados que desenvolveram MO induzida por quimioterapia. Antes do início da terapia antineoplásica todos os pacientes da UOP receberam assistência oral de rotina, bem como, um protocolo de higiene oral envolvendo a remoção de dentes sépticos e instruções de escovação dentária com a utilização de escova dental macia e creme dental sem abrasivos após as refeições. Além disso, foi recomendada a utilização de enxaguatório bucal a base de clorexedine a 0,12% duas vezes ao dia (após o café da manhã e à noite antes de dormir). Durante a quimioterapia os pacientes receberam avaliação e reforço das orientações de higiene oral. Uma vez diagnosticada a MO, os pacientes eram hospitalizados recebendo avaliação diária após cada aplicação do laser. Os pacientes foram acompanhados no leito até a completa cicatrização das lesões.

#### **Desfecho do estudo:**

Este é um ensaio clínico randomizado placebo-controlado. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos:

Grupo A: Aplicação do Laser de GaAlAs modelo Photon Lase II produzido pela DMC Equipamentos (São Carlos, São Paulo, Brasil) com comprimento de onda de 830nm, infravermelho, potência de 100mW e dose de 4J/cm<sup>2</sup>. O aparelho de laser foi operado por um dentista devidamente treinado da UOP. O grupo laser e o grupo controle (*sham-treatment*) receberam intervenção por 5 dias consecutivos. O dentista que aplicava o laser não participava da avaliação e graduação da MO. Todas as normas internacionais para a utilização deste tipo de equipamento foram utilizadas neste estudo e são importantes rotinas do nosso serviço.

Grupo B: Placebo - aplicação do aparelho sem acionamento da chave de liberação do laser (*sham- treatment*).

Os pacientes dos dois grupos receberam analgesia e demais tratamentos sintomáticos.

### **Definição e graduação da MO**

A MO foi graduada pelo mesmo investigador, um dentista cego a randomização usando a escala da *WHO-CTC-NCI*: 0= sem mucosite; I= úlceras ou eritemas indolores ou dor leve na ausência de lesões; II= eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue se alimentar ou deglutir; III= edema doloroso, edema ou úlceras necessitando de hidratação intravenosa; IV= ulcerações graves ou necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral ou entubação profilática [21]. Os graus de MO foram mensurados diariamente desde o seu diagnóstico até a completa cicatrização das lesões.

### **Análise Estatística dos Dados**

A análise estatística dos resultados foi realizada através da estatística descritiva de média, mediana, desvio padrão e percentis para variáveis como idade, localização e graus de MO, contagem de elementos sangüíneos. A distribuição por sexo foi expressa por frequência e porcentagem, as características dos tumores entre os grupos foram analisadas pelo teste  $X^2$  e a contagem de elementos sangüíneos entre os grupos através do teste de Mann Whitney. Concordâncias e diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste T-Student. Foi realizada regressão linear múltipla para verificar a associação independente do uso do laser na duração da MO levando-se em conta o dia após a quimioterapia em que foi diagnosticada a MO, o grau encontrado no momento do diagnóstico, idade, sexo, MO após 7 dias de intervenção e duração da MO. Foi utilizado o nível de significância de 5% quando representaram diferença estatística entre os grupos. A análise dos dados foi realizada através do programa SPSS, versão 14.0.

## **RESULTADOS**

Um total de 21 pacientes desenvolveram MO e foram submetidos à análise; 18 (86%) pacientes possuíam diagnóstico de leucemia ou linfoma e 3 (14%) de tumores sólidos. A

média de idade foi de  $8,2 \pm 3,1$  anos. Nove pacientes foram randomizados no grupo laser e doze no grupo *sham*. As características dos pacientes estão detalhadas na tabela I. A mediana da conta leucocitária foi de  $600\text{mm}^3$  e  $300\text{mm}^3$  entre os grupos laser e *sham* respectivamente.

### **Mucosite Oral**

A MO foi diagnosticada em média 6,6 (5,0-7,5) dias após o término da quimioterapia. Os pacientes iniciaram a aplicação do laser em média 1,8 (1-2,5) dias após o diagnóstico. A mediana do grau de MO no diagnóstico foi de 3 (2 - 4) no grupo laser e no grupo *sham*. Nenhum paciente apresentou grau de MO I.

Todos os pacientes receberam a aplicação do laser ou *sham-treatment* durante 5 dias. As aplicações do laser foram bem toleradas e não houve efeitos colaterais associadas a sua utilização. O assoalho da boca (65%) e as porções laterais e ventrais da língua (40%) foram as regiões mais afetadas pela MO.

Houve um declínio diário dos graus de MO entre os grupos com completa cicatrização das lesões após 12 dias do diagnóstico entre os grupos laser e *sham-treatment*.

No dia 7, 11% dos pacientes apresentavam MO no grupo laser e 75% no grupo placebo ( $P=0,029$  Teste  $X^2$ ). No grupo tratado com laser a média de duração da MO foi de  $5,8 \pm 2$  dias e no grupo placebo  $8,9 \pm 2,4$  dias ( $P=0,004$  Teste T). Tais resultados demonstram uma superioridade de efeito terapêutico do grupo laser de 3,1 dias no processo de cicatrização da MO como pode ser verificado na tabela II.

## **DISCUSSÃO**

Considerando que o LBI possui um efeito antiinflamatório e pode ser efetivo no controle da dor associada à MO [23], houve um grande interesse na avaliação do

comportamento do LBI na MO instalada. A maioria dos estudos utilizando-se o LBI em pacientes com câncer estavam focados na prevenção da mesma [16,17,24]. Tais estudos são difíceis de serem comparados em decorrência dos diferentes comprimentos de onda utilizados, dos diferentes protocolos de aplicação e dos diferentes métodos para o diagnóstico da MO.

Recentemente, nosso serviço desenvolveu um ensaio clínico randomizado examinando o papel profilático do LBI em pacientes submetidos à quimioterapia com elevado risco para desenvolver MO. Os pacientes randomizados para receber o LBI receberam intervenção por 5 dias consecutivos. Não houve evidência de benefícios da utilização do LBI na profilaxia da MO em crianças e adolescentes com câncer submetidos a quimioterapia apresentando ótimo protocolo de saúde oral [25].

Existem poucos estudos examinando a utilização do LBI no tratamento da MO



modalidade de tratamento, a dor relatada por estes pacientes bem como a redução da severidade deste tipo de lesões em pacientes adultos submetidos à quimioterapia e radioterapia. Os pacientes foram tratados com laser GaAlAs (830nm) demonstrando uma redução significativa no tempo de duração da MO (P=0.0037) e diminuição da dor, após 7 (P=0.008) e 15 dias (P=0.0009) quando comparado a grupo controle utilizando-se *sham-treatment* [19].

Este é o primeiro ensaio clínico randomizado placebo-controlado para verificar o papel do LBI no processo de cicatrização da MO induzida por quimioterapia em pacientes pediátricos. A duração da MO foi significativamente menor (P=0.004) nos pacientes que receberam laser (média de 5,8 dias) quando comparada ao grupo controle - *sham-treatment* (média de 8,9 dias).

Embora o presente estudo tenha demonstrado que a utilização do LBI juntamente com um protocolo de adequação oral promoveram diminuição na severidade da MO induzida por quimioterapia, futuros estudos poderão ser realizados incluindo os benefícios desta modalidade de tratamento no controle da dor, na necessidade de utilização de narcóticos, na ingesta alimentar, na permanência do paciente internado e na diminuição do desenvolvimento de complicações durante o tratamento quimioterápico.

Desta forma, este estudo demonstrou evidências que a laserterapia em adição com um protocolo de higiene oral pode reduzir a duração da MO induzida por quimioterapia. Em decorrência destes achados, esta modalidade de tratamento pode ser difundida e aplicada no intuito de promover qualidade de vida aos pacientes durante o tratamento quimioterápico.

## **AGRADECIMENTOS**

Nós gostaríamos de agradecer ao CNPq-Brasil, ao Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul (ICI-RS) e a Empresa DMC Equipamentos (São Carlos, SP, Brazil) pelo suporte financeiro.

## REFERÊNCIAS

1. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in pediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004;40:1208-1216.
2. Scully C & Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1996;35:5:281-292.
3. Epstein JB & Schubert MM Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:3:273-276.
4. Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol* 2004;2:1:21-36.
5. Sakamoto K, Oka M, Yoshino S, et al. Relation between cytokine promote gene polymorphism and toxicity of 5-fluorouracil plus cisplatin chemotherapy. *Oncol Rep.* 2006;16(2):381-7.
6. Dale BA, Fredericks LP. Antimicrobial Peptides in Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2005;7(2):119-133.
7. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34:1:39-43.
8. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral Mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation, *J Clin Oncol* 2001;19:2201-2205.
9. Sonis ST. The Pathobiology of Mucositis. *Nature Rev Cancer* 2004;4:277-284.
10. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:405-12.
11. Torres-Pereira C Análise dos fatores de risco para o desenvolvimento de mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea\_ Tese para obtenção do grau de Doutor em Estomatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002.
12. Plevová P Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. *Oral Oncology* 1999;35:453-470.

13. Bensadoun, RB et al. Low-energy He-Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. *Support Care Cancer* 1999;7:244-252.
14. Migliorati C et al. Low-energy Laser Therapy in Oral Mucositis. *J Oral Laser Applications* 2001;1:97-101.
15. Köstler JK, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy. Options for Prevention and treatment. *Ca Cancer J Clin* 2001;51:290-315.
16. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology*, 2003; 39: 91-100.
17. Genot MT & Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Current Opinion in Oncology* 2005;17:236-240.
18. Mc Carthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluoruracil. *Oral Oncology* 1998;34:484-490.
19. Kühn A, Wagner JCB, Brunetto AL et al. Low-intensity Laser Therapy in the Treatment of Mucositis Induced by Chemotherapy and Radiotherapy. *J Oral Laser Applications* 2005;5:231-235.
20. Walsh LJ. The current status of low level therapy in dentistry. Part 1. Soft tissue applications. *Australian Dental Journal* 1997;42:247-5
21. National Cancer Institute (NCI), National Institute Health (NIH), Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0, March 1998.
22. SPSS Program for Windows, Rel. 14.0 2005. Chicago: SPSS Inc.
23. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M. The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer* 2006 (*in press*).
24. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Franquin JC, et al. Low energy Helium-Neon laser in prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol Biol Phys* 1997;38:697-703.

25. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, et al. Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer Receiving Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 435-440.
26. Sandoval RL, Koga DH, Bulotto LS, et al. Management of Chemo-and Radiotherapy Induced Oral Mucositis with Low-Energy Laser: Initial Results of A.C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci* 2003;11(4):337-341.
27. Nes AG & Posso MBS. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *International Council of Nurses, International Nursing Review*, 2005;52:68-72.

**Tabela I: Características dos Pacientes**

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo Laser</b> n=9	<b>Sham-treated</b> n=12	<b>Valor de P</b>
Idade	9±3,3	7,8±3	0,38
Doença			
Tumores sólidos	1	2	0,61
Linfomas e Leucemias	8	10	
Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	600* (210 ;1375**)	300 (125 ;1837)	0,60
Granulocitos (mm <sup>3</sup> )	8,9 (0 ; 52,4)	0 (0 ; 37,9)	0,65
Monócitos (mm <sup>3</sup> )	2,8 (0 ; 8.5)	0 (0 ; 4,1)	0,34
Linfócitos (mm <sup>3</sup> )	21 (0 ; 76)	0 (0 ; 33)	0,14
Plaquetas x 10 <sup>3</sup> (mm <sup>3</sup> )	99 (49 ;480)	94(37 ; 195)	0,7

\* mediana; \*\* percentis (25; 75)

**Tabela II: Duração da MO**

	Grupo Laser	<i>Sham-treatment</i>
	n=9	n=12
MO (dias)	5,8±2.0	8,9±2,4
Efeito (dias)	3,1( 95%IC 1,1 – 5,2)	
Valor de P	0.004	

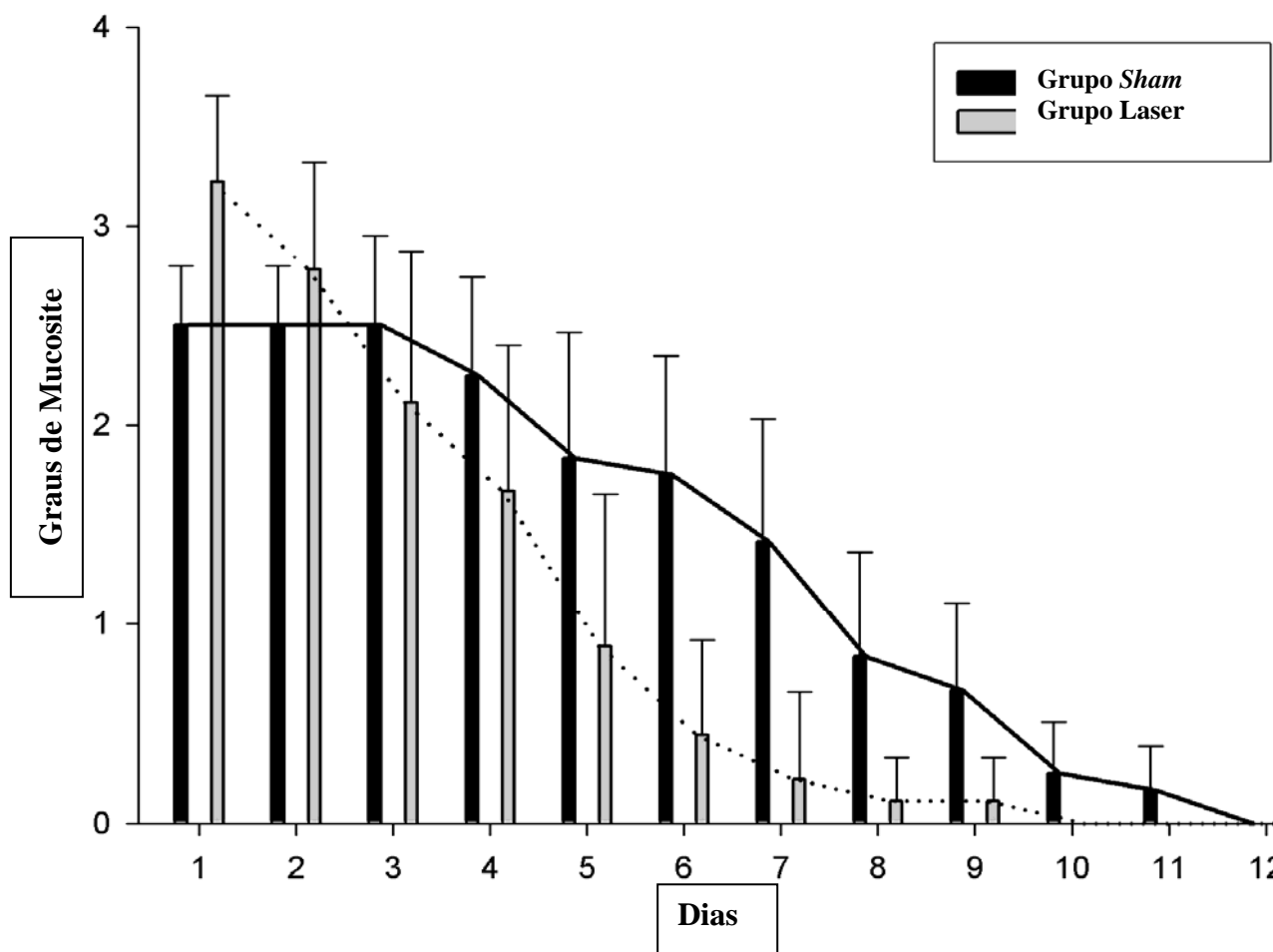


Figure 1: Graus de OM desde o início do tratamento com laser ou *sham - treatment* até a completa cicatrização das lesões.

**ARTIGO “PACIENTES ADULTOS”**

**Enviado para a revista: JOURNAL OF ORAL LASER APPLICATIONS**



**LOW-LEVEL INFRARED LASER THERAPY FOR CHEMO AND/OR  
RADIOTHERAPY INDUCED ORAL MUCOSITIS: A RANDOMIZED PLACEBO-  
CONTROLLED STUDY IN ADULTS**

Alessandra Kuhn MSD<sup>1,2</sup>, Giovana Vacaro MD<sup>2</sup>, Denise Almeida MD<sup>2</sup>, Álvaro Machado MD<sup>2</sup>, Pedro B. Braghini MD<sup>2</sup>, Marco A. Shilling MD<sup>2</sup>, Lieverson Guerra MD<sup>2</sup>, Algemir Lunardi Brunetto MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Oncology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup> Oncology Unit, Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo, RS, Brazil

Correspondence to: Algemir Lunardi Brunetto

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 3 andar leste

ZIP CODE: 90035-007 PORTO ALEGRE/BRAZIL

Tel/Fax: +55(54) 33270014/ 81119877

Email: [abrunetto@hcpa.ufrgs.br](mailto:abrunetto@hcpa.ufrgs.br)

**ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The study was conducted to determine whether low intensity laser therapy (LLLT) can reduce the duration of chemotherapy and/or radiotherapy induced oral mucositis (OM).

**PROCEDURE:** A placebo-controlled randomized study was carried out using LLLT or control (sham-treatment). Patients older than 18 years of age treated with chemo and/or radiotherapy between Oct, 2005 and May, 2006 were eligible as soon as they developed OM. Patients received intervention for 5 days. The laser group was treated with GaAlAs laser, wavelength: 830nm (infrared), power: 100mW, dose: 4J/cm<sup>2</sup> and control group with sham-treatment. The grade of OM was clinically assessed by the WHO per NCI-CTC.

**RESULTS:** Thirty-four patients developed OM and were evaluable for analysis; 22 (65%) patients had diagnosis of solid tumors and 12 (35%) leukemia or lymphoma. The mean age was 41 ( $\pm$  20) years. Eighteen patients were randomized in the laser group and 16 patients in the control group. Once OM was diagnosed, the patients had daily OM grading assessments before laser or sham application, and thereafter until complete healing process of lesions. On day 7 after OM diagnose, 32% of patients presented OM in laser group and 94% of patients in the sham group ( $P=0.001$ ). In the laser group the mean of OM duration was  $6.8 \pm 2.2$  days and in the sham group was  $11.5 \pm 3.5$  days ( $P<0.001$ ).

**CONCLUSION:** Our study has shown evidence that laser therapy in addition to oral care can decrease the duration of chemotherapy and radiotherapy induced OM. It should encourage clinicians to use this technique to improve quality of life of cancer patients during the oncology treatment.

## INTRODUCTION

OM is a common toxicity associated with both chemotherapy, and head and neck radiotherapy [1]. Severe OM causes considerable pain and discomfort, leading to higher need for pain medication, parenteral nutrition, longer hospital stay and higher cost of care [2]. OM also may affect the efficacy of treatment plans by necessitating breaks in radiotherapy, reductions in dose intensity of chemotherapy and/or modifications in antineoplastic agents schedules [3].

Despite its frequency and clinical significance, there is currently no effective way to prevent OM. For patients with established oral lesions, treatment has been limited to the use of palliative rinses, barrier protectants, topical antimicrobials and analgesics [4, 5]. The Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology published clinical practice guidelines for prevention and treatment of cancer therapy induced gastrointestinal and OM pointing the need for more studies in this area [6].

The efficacy of laser on OM is not really proven but some studies do suggest stimulation of specific metabolic processes in healing wounds. Major changes include increased granulation tissue, early epithelialization, increased fibroblast proliferation and matrix synthesis, and enhanced neovascularization. Of note, daily treatment with LLLT is required to provide the maximal benefit [7].

The few studies that have shown evidence that laser is beneficial to prevent oral mucositis are mostly in adult cancer patients [8,10,11]. Barasch *et al.* (1995) [8] used laser prophylactically in 20 cancer patients. They received laser in right or left of midline; the contralateral side was sham treated and served as a control. Patients were treated daily for 5 consecutive days, beginning the day after cessation of chemotherapy. OM and pain scores were significantly ( $P<0.05$ ) lower for the treated side. Cowen *et al.* [9] reported a prospective double-blind randomized trial with laser for prevention of OM in patients undergoing HSCT.

They randomized 30 consecutive patients to receive prophylactic laser therapy to the oral mucosa or sham therapy. Both OM index and the cumulative OM score were significantly reduced among the LLLT treated patients. Benzadoun *et al.* [7] conducted a randomized multicenter trial to investigate the effectiveness of laser for the prevention of radiation-induced OM in patients with head and neck cancer. Patients treated with laser showed both pain relief and OM reduction than sham group.

Although the above studies do suggest that laser used prophylactically may reduce the severity of OM, the effect on the intensity of pain and ability to swallow, are somehow controversial. We also examined the role of laser for the prevention of OM in pediatric patients: we were unable to reproduce the beneficial effect seen in adults [10].

As far as its efficacy for established mucosal lesions other than OM, it seems that laser can decrease pain and accelerate the healing process [11-13]. Our own group [14] conducted a prospective trial in adult cancer patients with established OM, using infrared laser, red laser or sham treatment. Patients treated with infrared laser showed a significantly shorter duration of OM ( $p=0.0037$ ) and less pain both at 7 days ( $p=0.008$ ) and at 15 days ( $P=0.0009$ ) than the sham group. This study, however, had the limitation that the group allocation of patients was not randomized and the applications were made at 48 hours intervals.

We decided therefore to conduct this randomized placebo-controlled study to determine whether infrared LLLT applied every 24h can reduce the duration of chemotherapy and radiotherapy induced OM.

## **PATIENTS AND METHODS**

This study was carried out at the Oncology Unit (OU) of the Hospital São Vicente de Paulo (HSVP). From October (2005) to May (2006) all consecutive cancer patients who developed OM were eligible for this trial. The study was approved by Ethics Committees of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo.

Before starting chemo and/or radiotherapy all patients at the OU received a routine odontological assessment including removal of septic teeth and oral recommendations to brush teeth using a soft toothbrush and neutral toothpaste after every meal. In addition, patients were recommended to use a 0.12% chlorhexidine mouthrinse twice a day (after breakfast and before going to bed at night). During chemo and/or radiotherapy patients received additional reminders and instructions to reinforce compliance to the initial recommendations on tooth brushing and mouth washing.

### **Randomization**

Once OM was diagnosed, all patients received 5 consecutive days of intervention after stratification according to treatment allocation to chemotherapy only or radiotherapy ± chemotherapy and randomized in 2 groups:

Group A: Patients who received laser therapy with a GaAlAs instrument by the Thera Lase made by Dental Manufactory Company (DMC) Equipment (São Carlos, SP, Brazil) with a continuous 830 nm wavelength, 100mW power, dose 4 J/cm<sup>2</sup>. The laser was operated by a trained dentist from the OU. The dentist who applied laser did not participate in the evaluation and measuring of OM. International safety procedures for laser use were followed in this study and are considered an important routine in our department.

Group B: Patients who received a placebo application (sham-treatment). Only the hand piece was used, the laser was not turned on.

All patients had daily oral examination before laser or sham applications, and thereafter until complete healing of the lesions. Patients from both groups received symptomatic treatment.

### **Definition and scoring of OM**

OM grade was scored by the same investigator, a dentist who was blind to the randomization, using the Common Toxicity Criteria Scale of the National Cancer Institute (0=without mucositis; I= painless ulcers, erythema or mild soreness in the absence of lesions; II=painful erythema, edema or ulcers, but able to eat; III= painful erythema, edema or ulcers, requiring IV hydration; IV= requires parenteral or enteral nutrition or support) [15]. The grade of OM was measured daily from diagnosis to complete healing of the lesions.

### **Statistical Analysis**

The statistical analysis was carried out using descriptive statistics including median, mean, standard deviation and percentiles for the variables age, localization and grade of OM, odontological assessment and diagnosis of the tumors.

To compare the two groups we analyzed the data on gender and disease as frequencies and percentages. Chi-Square test was used to compare the distribution of patients in the solid tumors and leukemia/lymphoma groups. Mann-Whitney test was used to compare variation in blood counts among the two groups. Concordance or differences in the frequency distribution between the two groups were tested using Student's T-test.

Multiple linear regression analysis was used to measure independent association of LLLT use and the OM duration considering sex, age, OM degree (at diagnoses and after 7 days of intervention).

Different effect size according to chemotherapy and radio or chemo-radiotherapy allocation in LLLT and sham groups was measured by T-test.

A level of significance of 5% was used and data were analyzed using SPSS program, version 14.0 [16].

## **RESULTS**

A total of 34 patients were included in this study; no patient was excluded. Twenty-one (62%) were males; 22 (65%) patients had diagnosis of solid tumors and 12 (35%) leukemia or lymphoma. 12/22 patients with solid tumours of head and neck cancer were treated with radiotherapy associated or not with chemotherapy and/or surgery. The patients treated with radiotherapy received a total dose ranged from 45 to 74.4 Gy prescribed according to the International Commission on Radiation Unit and Measurements. None of the lymphoma/leukemia patients received radiotherapy.

The mean age was 41 ( $\pm$  20) years. Eighteen patients were randomized in the laser group and 16 patients in the placebo-control group (sham-treatment). Patients' characteristics are detailed on table I. The laser and sham groups were similar in relation to gender, disease groups and white cell counts. The diagnosis, treatment received, and results of oral care assessment/interventions are given on table II.

### **Oral Mucositis**

LLLT applications were well tolerated and there were not adverse side effects attributable to its use. Soft palate (75%), lateral/ventral tongue (52%) and lips (40%) were the most frequently sides affected.

The median of OM grades at diagnosis was 3 (2 ; 4) in the laser and sham groups and the mean was 3.1 and 3.4, respectively. None of the patients showed OM grade I.

OM was diagnosed at a mean of 6.2 days (4.5 - 7.8), and 22.5 days (13.7 - 31.3) after beginning of chemotherapy and chemo- radiotherapy, respectively.

The duration of OM was initially measured comparing patients' allocation according to chemo and chemo-radio therapy. Chemotherapy patients had OM duration of  $5.5 \pm 1.2$  and  $9.3 \pm 2.0$  between laser and sham group respectively ( $P < 0.001$ ), with an effect size of 3.8 days. Chemo-radiotherapy patients had OM duration of  $9.5 \pm 1.0$  and  $15.1 \pm 1.9$  between laser and sham group ( $P < 0.001$ ), with an effect size of 5.6 days, which was greater than that of patients treated with chemotherapy only (table III).

The grade of OM of all patients from diagnosis to complete healing of lesions is showed on figure 1. In the laser group there was a daily decline of grade of OM with complete resolution on day 10 after diagnoses. In the sham group, there was an initial increase in the grade of OM on days 2 and 3 followed by a gradual decline and complete resolution of all lesions on day 18 ( $P < 0.001$ ).

On day seven, 32% of patients presented OM in laser group and 94% of patients in the sham group ( $P = 0.001$ ). In the laser group, the mean of OM duration was  $6.8 \pm 2.2$  days and in the sham group was  $11.5 \pm 3.5$  days ( $P < 0.001$ ). The laser group had a mean of 4.7 days in the shortening OM healing process as showed on Table IV.

## **DISCUSSION**

The results of this present trial in adults confirms the findings of our previous study in children showing that LLLT can significantly reduce the duration of chemo and/or radiotherapy induced OM. In the children's study, the duration of OM was significantly ( $P = 0.004$ ) shortened in patients who received laser (mean of 5.8 days) compared to control group (mean of 8.9 days) with superiority effect size of 3.1 days [17]. In this trial in adult patients, similarly, those treated with laser had a mean duration of OM of  $6.8 \pm 2.2$  days and



in the sham group  $11.5 \pm 3.5$  days ( $P < 0.001$ ). The magnitude in the reduction of duration of OM in patients treated with laser was even greater in the adult study, compared with the results seen in children ( $4.7 \times 3.1$  days).

Chemotherapy-induced OM starts approximately one week after completion of the chemotherapy cycle and varies according to dosage and drugs combination; it usually heals in 1-3 weeks depending of the grade of OM. Radiation-induced OM starts 2-3 weeks latter, persisting longer, usually for 3-5 weeks, but may last as long as for 7 weeks [18].

There has been few studies examining the role of laser in chemotherapy/radiotherapy induced OM [7-10]. In the paper by Ness & Posso [11] the authors investigated the effect of LLLT on pain relief among adults patients who have developed chemotherapy induced OM. The patients were treated during 5 days and pain was measured before and after each session of laser application. There was a significant ( $P = 0.007$ ) decrease in daily average experience of pain felt before and after each treatment, confirming that LLLT can relieve pain among patients who have developed OM; the influence of LLLT on duration of OM was not measured.

Antunes et al. [19] in a very elegant study investigated the clinical effects of LLLT on prevention and reduction of severity of a conditioning regimen induced OM in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients. In the LLLT group, 95% of patients had an OM lower or equal to grade 2, including 63% with grade 0 and 1, whereas in the controls group, 32% of patients had OM grade lower than or equal to grade 2 ( $P = 0.002$ ) [19].

This is the first study using LLLT technique for treatment of OM using the infrared GaAlAs laser with daily dose of  $4\text{J}/\text{cm}^2$  in adult's patients. Although groups treated in this study were heterogeneous in relation to diagnoses and chemotherapy regimens used, it is unlikely that these differences would account for our findings.

Despite the number of patients was small to allow comparison between radiotherapy and chemotherapy exposure, there was an apparent greater benefit of LLLT for patients with chemo-radiotherapy induced OM as they showed a faster healing process when compared with the patients who received only chemotherapy (5.6 x 3.8 therapeutic effect days).

In summary, our study has shown evidence that laser therapy in addition to oral care can decrease the duration of chemotherapy and radiotherapy induced OM. It should encourage clinicians to use this technique to improve quality of life of cancer patients during the oncology treatment.

Future studies should be designed to include clinically controlled documentation of the beneficial effect in terms of pain control, narcotic administration, food intake and length of hospital stay of patients who develop this chemo-radiotherapy complication.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We would like to thanks CNPq-Brazil and DMC Equipments (São Carlos, SP, Brazil) for their financial support.

## **REFERENCES**

1. Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol* 2004;2:1:21-36.
2. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:405-12.
3. Trotti, A. *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother. Oncol.* 2003;66:253-262.

4. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34:1:39-43.
5. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral Mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:2201-2205.
6. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer Supplement* 2004;100:2026-2046.
7. Bensadoun, RB et al. Low-energy He-Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. *Support Care Cancer* 1999;7:244-252.
8. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology* 2003; 39: 91-100.
9. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;38:697-703.
10. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, *et al.* Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer Receiving Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;435-440.
11. Nes AG & Posso MBS. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *International Nursing review* 2005;52:68-72.
12. Quadri T, Miranda L, Tunér J *et al.* The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2005;32:714-719.
13. Amorin JC, Souza GK, Barros LS *et al.* Clinical study of the gingival healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg* 2006; 24: 588-594.

14. Kuhn A, Wagner JCB, Brunetto AL et al. Low-intensity Laser Therapy in the Treatment of Mucositis Induced by Chemotherapy and Radiotherapy. *J Oral Laser Applications* 2005;5:231-235.
15. National Cancer Institute (NCI), National Institute Health (NIH), Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0, March 1998.
16. SPSS Program for Windows, Rel. 14.0 2005. Chicago: SPSS Inc.
17. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P *et al* Low-Level Infrared Laser Therapy for treatment of chemotherapy induced mucositis: a randomized placebo-controlled study in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2007 (*submitted for publication*).
18. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral Mucositis. *Oral Diseases* 2006; 12:229-41.
19. Antunes HS, Azevedo AM, Bouzas LFS et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*, 2007;109:5:2250-56.

**Table I: Characteristics of patients**

<b>Variable</b>	<b>Laser-treated</b> n=18	<b>Sham-treated</b> n=16	<b>P value</b>
Age	40±21	41±19	0.87
Sex			
Men	10	11	0.66
Women	8	5	
Disease			
Solid Tumors	12	10	0.91
Lymphomas and Leukemia	6	6	
Leukocytes (mm <sup>3</sup> )	1040* (392 ;1820**)	2230 (195 ;4825)	0.46
Granulocytes (mm <sup>3</sup> )	100 (6.4 ;1378)	93 (0 ;2661)	0.78
Monocytes (mm <sup>3</sup> )	25 (2.9 ; 199)	14 (0 ;383)	0.91
Lymphocytes (mm <sup>3</sup> )	139 (17 ;438)	73.9 (0 ;1010)	0.91

\* median; \*\* percentiles (25; 75)

**Table II: Characteristics of tumors, treatment and oral assessment between groups**

Patient	Cancer Diagnoses	Treatment	Group	Oral assessment: A- Hygiene Protocol B- Teeth removal
1	Leukemia	Chemotherapy	Laser	A
2	Colon	Chemotherapy + Surgery	Laser	A
3	Leukemia	Chemotherapy	Sham	A
4	Pharyngeal	Chemotherapy + Surgery	Sham	A, B
5	Leukemia	Chemotherapy	Laser	A
6	Leukemia	Chemotherapy	Sham	A
7	Breast cancer	Chemotherapy + Surgery	Laser	A
8	Leukemia	Chemotherapy	Sham	A
9	Leukemia	Chemotherapy	Laser	A
10	Leukemia	Chemotherapy	Laser	A
11	Leukemia	Chemotherapy	Laser	A
12	Leukemia	Chemotherapy	Sham	A
13	Colon	Chemotherapy + Surgery	Laser	A
14	Non-hodgkin lymphoma	Chemotherapy	Sham	A
15	Colon and rectum	Chemotherapy + Surgery	Sham	A
16	Leukemia	Chemotherapy	Sham	A
17	Colon and rectum	Chemotherapy + Surgery	Laser	A
18	Lymphoma	Chemotherapy	Laser	A
19	Breast	Chemotherapy + Surgery	Laser	A
20	Colon	Chemotherapy + Surgery	Sham	A
21	Colon	Chemotherapy + Surgery	Laser	A
22	Breast	Chemotherapy + Surgery	Sham	A
23	Head and neck	Radiotherapy	Sham	A, B
24	Head and neck	Radiotherapy	Laser	A, B
25	Head and neck	Radiotherapy	Sham	A
26	Head and neck	Chemotherapy + Radiotherapy	Laser	A, B
27	Head and neck	Radiotherapy + Surgery	Sham	A
28	Head and neck	Chemotherapy +	Laser	A

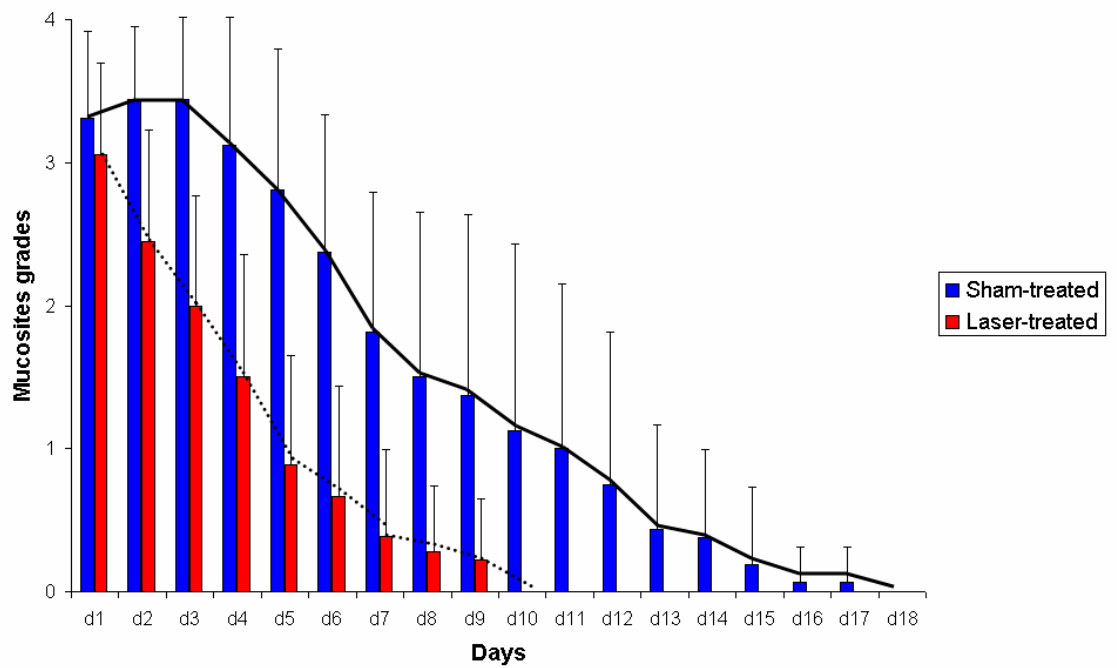
		Radiotherapy		
29	Head and neck	Chemotherapy + Radiotherapy	Laser	A
30	Head and neck	Chemotherapy + Radiotherapy	Sham	A, B
31	Head and neck	Chemotherapy + Radiotherapy	Sham	A
32	Head and neck	Chemotherapy + radiotherapy	Laser	A
33	Head and neck	Chemotherapy + Radiotherapy	Laser	A
34	Head and neck	Radiotherapy + Surgery	Sham	A

**Table III: Different effect size according to chemotherapy and radio or chemo-radiotherapy allocation on the laser and sham group.**

OM (days)	Chemotherapy n=22	Radiotherapy or Chemo-radiotherapy n=12
Laser-treatment	5,5±1,2	9,5±1,0
Sham-treatment	9,3±2,0	15,1±1,9
Effect size (days)	3,8	5,6
P value	<0,001	<0,001

**Table IV: Duration of OM between laser and sham groups**

	Laser-treatment n=18	Sham-treatment n=16
OM (days)	6.8±2.2	11.5±3.5
Effect (days)	4.7( 95% CI 2.6 - 6.8)	
P value	<0.001	



**Figure 1: Grade of OM from start of laser or sham treatment until complete healing of the lesions.**



- -

**APLICAÇÃO DO LASER DE BAIXA INTENSIDADE INFRAVERMELHO NO  
TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA E  
RADIOTERAPIA  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PLACEBO-CONTROLADO EM ADULTOS**

Alessandra Kuhn MSD<sup>1,2</sup>, Giovana Vacaro MD<sup>2</sup>, Denise Almeida MD<sup>2</sup>, Álvaro Machado MD<sup>2</sup>, Pedro B. Braghini MD<sup>2</sup>, Marco A. Shilling MD<sup>2</sup>, Lieverson Guerra MD<sup>2</sup>, Algemir Lunardi Brunetto MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>2</sup> Unidade de Oncologia do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Brasil

**\* Correspondência:**

Algemir Lunardi Brunetto, MD, PhD

Unidade de Oncologia Pediátrica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, 3<sup>o</sup> andar leste

cep: 90035-007 PORTO ALEGRE/BRASIL

Tel/Fax:+55(51) 3330 8087

Email: [abrunetto@hcpa.ufrgs.br](mailto:abrunetto@hcpa.ufrgs.br)

## RESUMO

**OBJETIVO:** O estudo foi conduzido para determinar o quanto o Laser de Baixa Intensidade (LBI) pode reduzir a duração da mucosite oral (MO) induzida por quimioterapia e/ou radioterapia.

**PACIENTES E MÉTODOS:** Um ensaio clínico randomizado placebo controlado foi desenvolvido utilizando o LBI ou controle (*sham-treatment*). Pacientes dos 18 aos 78 anos de idade sob tratamento quimioterápico e/ou radioterápico entre os meses de outubro de 2005 e maio de 2006 foram elegíveis tão logo desenvolvessem MO. Os pacientes receberam intervenção por 5 dias. O grupo LBI foi tratado com Laser de GaAlAs, comprimento de onda: 830nm (infravermelho), potência: 100mW, dose: 4J/cm<sup>2</sup> e o grupo controle com o *sham-treatment*. O grau de MO foi avaliado clinicamente através da escala da *WHO-NCI-CTC*.

**RESULTADOS:** trinta e quatro pacientes desenvolveram MO e foram submetidos à análise; 22 (65%) pacientes possuíam diagnóstico de tumores sólidos e 12 (35%) de leucemia ou linfoma . A média de idade foi de 41 ± 20 anos. Dezoito pacientes foram randomizados no grupo laser e 16 no grupo *sham-treatment*. A MO foi mensurada quando os sintomas foram manifestados em cada paciente, sendo a duração e o grau de MO graduados em diariamente até a completa cicatrização das lesões. No dia 7, 32% dos pacientes apresentavam MO no grupo laser e 94% no grupo *sham* (P=0,001). No grupo tratado com laser a média de duração da MO foi de 6,8 ± 2,2 dias e no grupo *sham* 11,5± 3,5 dias (P<0,001).

**CONCLUSÃO:** nosso estudo demonstrou evidências que a laserterapia em adição com um protocolo de higiene oral pode reduzir a duração da MO induzida por quimioterapia e/ou radioterapia. Em decorrência destes achados, esta modalidade de tratamento pode ser difundida e aplicada no intuito de promover qualidade de vida aos pacientes durante o tratamento oncológico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Laser, Mucosite oral, Quimioterapia, Radioterapia

## INTRODUÇÃO

A mucosite oral (MO) é uma toxicidade comum associada à quimioterapia e radioterapia de cabeça e pescoço [1]. A MO severa está associada à dor e desconforto predispondo o paciente a um aumento da necessidade de medicação analgésica e de utilização de nutrição parenteral, bem como, aumento no período de internação hospitalar e conseqüente acréscimo nos custos de assistência a este paciente [2]. Este tipo de toxicidade pode afetar a eficácia do plano de tratamento antineoplásico pela necessidade de interrupção da radioterapia, redução da dose e esquema de quimioterapia além de modificação nos intervalos de administração da terapia antineoplásica [3].

Apesar da freqüência e significado clínico, não há um meio totalmente efetivo para a prevenção da MO. Intervenções têm sido limitadas à utilização de soluções orais paliativas, barreiras protetoras, agentes antimicrobianos tópicos, crioterapia e analgésicos [4,5]. Um guia para a prevenção e tratamento da MO foi desenvolvido pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology* sugerindo a necessidade de mais estudos nesta área [6].

A eficácia do LBI para a MO ainda não está totalmente comprovada embora alguns estudos sugiram a estimulação de processos metabólicos relacionados com a cicatrização de lesões. Entre suas ações podem ser citadas um acréscimo na formação de tecido de granulação, neopitelialização, incremento na síntese e proliferação de fibroblastos e aumento da neovascularização. Doses diárias de LBI estão indicadas para uma melhor eficácia do tratamento [7].

A maioria dos estudos comprovando a eficácia do LBI na prevenção da MO foram realizados em pacientes adultos [8,10,11]. Barasch *et al.* [8] utilizou o laser na prevenção da

MO em uma amostra de 20 pacientes adultos. A aplicação do laser foi realizada em um dos lados da mucosa oral, enquanto o outro lado recebeu aplicação do placebo, servindo como controle. A aplicação do laser foi iniciada a partir do último dia de condicionamento e seguiu por cinco dias consecutivos. Esse estudo mostrou efeitos positivos, havendo diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) da dor e dos índices de MO no lado da boca que recebeu o laser. Cowen *et al.* [9] em ensaio clínico randomizado, duplo cego, reportou a eficácia do laser na prevenção da MO induzida por altas doses de quimioterapia em pacientes submetidos à TCPH. Participaram do estudo 30 pacientes adultos os quais receberam tratamento com o laser ou *sham*. Tanto o índice de MO quanto a MO cumulativa foram significativamente reduzidas nos pacientes que receberam o laser. Benzadoun *et al.* [7] realizaram um estudo randomizado para a prevenção de MO em pacientes adultos recebendo radioterapia para tratamento de câncer de cabeça e pescoço. Foi observada redução da média do grau de MO no grupo que recebeu o laser além de redução da dor e melhora na capacidade de deglutição quando comparados ao grupo *sham*.

Embora os estudos acima sugiram que o LBI usado profilaticamente possa reduzir a severidade da MO, proporcionar analgesia e melhorar a capacidade de deglutição, tais resultados ainda são controversos. Os resultados da utilização do LBI na prevenção da MO em crianças não reproduzem os efeitos benéficos do laser nos adultos [10].

Entretanto, o LBI em outros tipos de estomatites têm demonstrado efeito analgésico, bem como, aceleração de sua cicatrização [11-13]. Em estudo prospectivo desenvolvido pela nossa equipe para o tratamento da MO em pacientes adultos utilizando o laser infravermelho demonstrou-se uma redução significativa no tempo de duração da MO ( $P=0.0037$ ) e diminuição da dor, após 7 ( $P=0.008$ ) e 15 dias ( $P=0.0009$ ) quando comparado ao grupo *sham*. Este estudo, entretanto, teve como limitação a aplicação do laser a cada 48h e a ausência de randomização entre os grupos.

Desta forma, decidiu-se por realizar um ensaio clínico randomizado placebo-controlado para determinar o quanto o LBI infravermelho aplicado a cada 24h pode reduzir a MO induzida por quimioterapia e radioterapia.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Este estudo foi desenvolvido na Unidade de Oncologia do HSVP após aprovação do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Hospital São Vicente de Paulo de Passo Fundo. De outubro de 2005 a maio de 2006 foram elegíveis todos os pacientes com câncer que desenvolveram MO. Antes do início da quimioterapia e/ou radioterapia todos os pacientes da UO receberam assistência oral de rotina, bem como, um protocolo de higiene oral envolvendo a remoção de dentes sépticos e instruções de escovação dentária com a utilização de escova dental macia e creme dental sem abrasivos após as refeições. Além disso, foi recomendada a utilização de enxaguatório bucal a base de clorexedine a 0,12% duas vezes ao dia (após o café da manhã e à noite antes de dormir). Durante o tratamento antineoplásico os pacientes receberam avaliação e reforço das orientações de higiene oral.

### **Randomização**

Uma vez diagnosticada a MO os pacientes receberam intervenção por 5 dias consecutivos de acordo com o tratamento ao qual estavam alocados: quimioterápicos e radio±quimioterápicos. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos:

Grupo A: Aplicação do Laser de GaAlAs modelo Thera Lase II produzido pela DMC Equipamentos (São Carlos, São Paulo, Brasil) com comprimento de onda de 830nm, infravermelho, potência de 100mW e dose de 4J/cm<sup>2</sup>. O aparelho de laser foi operado por um dentista devidamente treinado da UO. O dentista que aplicava o laser não participava da

avaliação e graduação da MO. Todas as normas internacionais para a utilização deste tipo de equipamento foram utilizadas neste estudo e fazem parte da rotina do nosso serviço.

GRUPO B: Controle - aplicação do aparelho sem acionamento da chave de liberação do laser (*sham treatment*).

Todos os pacientes receberam avaliação oral diária desde antes do início da aplicação do laser ou *sham* até a completa cicatrização das lesões. Os pacientes de ambos os grupos receberam tratamento sintomático da dor.

### **Definição e graduação da MO**

A MO foi graduada pelo mesmo investigador, um dentista cego à randomização usando a escala da *WHO-CTC-NCI*: 0= sem mucosite; I= úlceras ou eritema indolores, dor leve na ausência de lesões; II= eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue se alimentar ou deglutir; III= edema doloroso, edema ou úlceras necessitando de hidratação intravenosa; IV= ulcerações graves ou necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral ou entubação profilática [15]. Os graus de MO foram mensurados diariamente desde o seu diagnóstico até a completa cicatrização das lesões.

### **Análise Estatística dos Dados**

A análise estatística dos resultados foi realizada através da estatística descritiva de média, mediana, desvio padrão e percentis para variáveis como idade, localização e graus de MO, contagem de elementos sanguíneos, adequação oral e diagnóstico dos tumores. A distribuição por sexo foi expressa por frequência e porcentagem, as características dos tumores entre os grupos foram analisadas pelo teste  $X^2$  e a contagem de elementos sanguíneos

entre os grupos através do teste de Mann Whitney. Concordâncias e diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste T-Student. Foi realizada regressão linear múltipla para verificar a associação independente do uso do laser na duração da MO levando-se em conta o sexo, a idade, o dia após a quimioterapia em que foi diagnosticada a MO, o grau encontrado (no momento do diagnóstico e após 7 dias da intervenção).

Diferente magnitude do efeito de acordo com a alocação dos pacientes em quimioterapia e radio± quimioterapia entre os grupos laser e *sham* foram mensurados pelo teste T.

Foi utilizado o nível de significância de 5% sendo a análise dos dados realizada através do programa SPSS, versão 14.0 [16].

## **RESULTADOS**

Um total de 34 pacientes desenvolveram MO e foram submetidos à análise; vinte e um eram homens (62%), 22 (65%) possuíam o diagnóstico de tumores sólidos e 12 (35%) de leucemias ou linfomas. 12/22 dos tumores sólidos eram de cabeça e pescoço sendo tais pacientes submetidos à radioterapia ou quimioradioterapia associada ou não à cirurgia. Os pacientes submetidos a radioterapia receberam uma dose total de 45 a 74,4 Gy prescrita de acordo com a *International Commission on Radiation Unit and Measurements*. Nenhum paciente com diagnóstico de leucemia ou linfoma recebeu radioterapia.

A média de idade foi de 41 ( $\pm$  20) anos. Dezoito pacientes foram randomizados no grupo laser e dezesseis no grupo controle (*sham-treatment*). As características dos pacientes estão detalhadas na tabela I. Os grupos laser e *sham* foram similares em relação a distribuição por sexo, doenças e conta leucocitária. Características dos tumores, tratamentos e adequação oral estão expostos na tabela II.

## Mucosite Oral

A aplicação do LBI foi bem tolerada e não houveram efeitos colaterais associados ao seu uso. O palato mole (75%), as porções ventrais e laterais da língua (52%) e os lábios (40%) foram as regiões mais afetadas.

A mediana do grau de MO no momento do diagnóstico foi de 3 (2; 4) entre os grupos laser e *sham* e enquanto a média foi de 3,1 e 3,4 respectivamente. Nenhum paciente apresentou grau I.

A duração da MO foi inicialmente mensurada comparando-se a alocação entre os pacientes em quimioterápicos e quimio-radioterápicos. Os pacientes submetidos a quimioterapia tiveram uma duração da MO de  $5,5 \pm 1,2$  e  $9,3 \pm 2,0$  entre os grupos laser e *sham* respectivamente ( $P < 0,001$ ), com um efeito terapêutico de 3,8 dias. Já os pacientes radioterápicos  $\pm$  quimioterapia tiveram uma duração da MO de  $9,5 \pm 1,0$  e  $15,1 \pm 1,9$  entre os grupos laser e *sham* respectivamente ( $P < 0,001$ ) com um efeito terapêutico de 5,6 dias sendo superior ao grupo tratado com quimioterapia somente (tabela III)

Os graus de MO desde o seu diagnóstico até a sua completa cicatrização estão expostos na figura 1. No grupo laser houve um declínio diário nos graus da MO com completa cicatrização das lesões no dia 10 após o seu diagnóstico. No grupo *sham* houve um aumento inicial nos graus de MO nos dias 2 e 3 seguindo-se com um gradual declínio das lesões até uma completa cicatrização após 18 dias ( $P < 0,001$ ).

No dia 7, 32% dos pacientes apresentavam MO no grupo laser e 94% no grupo *sham* ( $P = 0,001$ ). No grupo tratado com laser a média de duração da MO foi de  $6,8 \pm 2,2$  dias e no grupo *sham*  $11,5 \pm 3,5$  dias ( $P < 0,001$ ). Tais resultados demonstram uma superioridade de efeito terapêutico do grupo laser de 4,7 dias no processo de cicatrização da MO como pode ser verificado na tabela IV.



## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos no estudo dos pacientes adultos confirmam os achados do estudo dos pacientes pediátricos demonstrando que o LBI pode reduzir significativamente a duração da MO induzida por quimioterapia e/ou radioterapia. No estudo pediátrico a duração da MO foi significativamente menor ( $P=0,004$ ) nos pacientes que receberam o laser (média de 5,8 dias) quando comparada ao grupo controle (média de 8,9 dias) com uma superioridade de efeito terapêutico de 3,1 dias [17]. No presente estudo realizado em pacientes adultos, o grupo laser teve uma média de duração da MO de  $6,8 \pm 2,2$  dias e o grupo que recebeu o tratamento *sham*  $11,5 \pm 3,5$  dias ( $P<0,001$ ). A magnitude do efeito terapêutico na redução da duração da MO nos pacientes tratados com laser foi maior no estudo dos pacientes adultos quando comparados aos resultados obtidos no estudo pediátrico ( $4,7 \times 3,1$  dias).

Estudos prévios têm demonstrado que a MO induzida por quimioterapia inicia-se aproximadamente uma semana após completado o ciclo quimioterápico, variando de acordo com a dose e combinação das drogas utilizadas; se mantendo de 1 a 3 semanas de acordo com o grau da MO apresentado. Já na MO induzida por radioterapia as lesões iniciam-se após 2 a 3 semanas do início da radioterapia persistindo geralmente por 3 a 5 semanas podendo permanecer por até 7 semanas [18].

Vários estudos têm demonstrado o papel do laser na MO induzida por quimioterapia e radioterapia [7-10]. Em estudo realizado por Ness & Posso [11] os autores investigaram o efeito do LBI no alívio da dor em pacientes adultos com MO induzida por quimioterapia. Os pacientes foram tratados durante 5 dias e a dor foi mensurada antes e após cada aplicação do laser. Houve um significativo ( $P=0,007$ ) decréscimo na dor relatada diariamente quando expressa antes e depois cada aplicação, confirmando que o LBI pode aliviar a dor em pacientes que desenvolveram MO, no entanto a duração da MO não foi mensurada neste estudo.

Antunes *et al.* [19] investigaram os efeitos clínicos do LBI na prevenção e redução da severidade da MO induzida por condicionamento quimioterápico prévio a transplante de células progenitoras hematopoiéticas. No grupo laser 95% dos pacientes tiveram MO menor ou igual a grau 2, incluindo 63% com grau 0 e 1, enquanto no grupo controle 32% dos pacinets tiveram MO menor ou igual a grau 2 (P=0,002) [19].

Este é o primeiro estudo utilizando o LBI no tratamento da MO utilizando o laser de GaAlAs com doses diárias de 4J/cm<sup>2</sup> em pacientes adultos. Embora os grupos tratados neste estudo foram heterogêneos em relação ao diagnóstico de suas doenças e aos regimes quimioterápicos adotados, estas diferenças não interferiram nos resultados deste estudo.

Embora o número de pacientes seja pequeno para comparar os resultados da evolução da MO entre os grupos alocados de acordo com os tratamentos quimioterápicos ou radioterápicos ± quimioterápicos, houve um aparente efeito benéfico do LBI nos pacientes submetidos a radioterapia ± quimioterapia observando-se uma cicatrização mais rápida da MO quando comparados ao grupo que recebeu somente quimioterapia ( 5,6 x 3,8 dias de efeito terapêutico).

Em decorrência deste achados, o presente estudo demonstrou evidências que o LBI em associação como um rigoroso protocolo de higiene oral pode reduzir a duração da MO induzida por quimioterapia e radioterapia. Desta forma, tal método pode estar indicado para a promoção de qualidade de vida dos pacientes com câncer durante o tratamento oncológico.

Futuros estudos poderão ser realizados incluindo os benefícios desta modalidade de tratamento no controle da dor, na necessidade de utilização de narcóticos, na ingestão alimentar, na permanência do paciente internado e na diminuição do desenvolvimento de complicações durante o tratamento antineoplásico.

## AGRADECIMENTOS

Nós gostaríamos de agradecer ao CNPq-Brasil e a Empresa DMC Equipamentos (São Carlos, SP, Brazil) pelo suporte financeiro.

## REFERÊNCIAS

1. Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol* 2004;2:1:21-36.
2. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:405-12.
3. Trotti, A. *et al.* Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother. Oncol.* 2003;66:253-262.
4. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34:1:39-43.
5. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral Mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:2201-2205.
6. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer Supplement* 2004;100:2026-2046.
7. Bensadoun, RB et al. Low-energy He-Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. *Support Care Cancer* 1999;7:244-252.
8. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology* 2003; 39: 91-100.
9. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow

transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997;38:697-703.

10. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, *et al.* Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer Receiving Chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;435-440.

11. Nes AG & Posso MBS. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *International Nursing review* 2005;52:68-72.

12. Quadri T, Miranda L, Tunér J *et al.* The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2005;32:714-719.

13. Amorin JC, Souza GK, Barros LS *et al.* Clinical study of the gingival healing after gingivectomy and low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg* 2006; 24: 588-594.

14. Kuhn A, Wagner JCB, Brunetto AL *et al.* Low-intensity Laser Therapy in the Treatment of Mucositis Induced by Chemotherapy and Radiotherapy. *J Oral Laser Applications* 2005;5:231-235.

15. National Cancer Institute (NCI), National Institute Health (NIH), Common Toxicity Criteria (CTC), Version 2.0, March 1998.

16. SPSS Program for Windows, Rel. 14.0 2005. Chicago: SPSS Inc.

17. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P *et al* Low-Level Infrared Laser Therapy for treatment of chemotherapy induced mucositis: a randomized placebo-controlled study in children. *Pediatr Blood Cancer*, 2007 (*submitted for publication*).

18. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral Mucositis. *Oral Diseases* 2006; 12:229-41.

19. Antunes HS, Azevedo AM, Bouzas LFS *et al.* Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood*, 2007;109:5:2250-56.

**Tabela I: Características dos pacientes**

<b>Variável</b>	<b>Grupo laser</b> n=18	<b>Grupo sham</b> n=16	<b>Valor de P</b>
Idade	40±21	41±19	0,87
Sexo			
Masculino	10	11	0,66
Feminino	8	5	
Doença			
Tumor sólido	12	10	0,91
Linfomas e leucemias	6	6	
Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	1040* (392 ;1820**)	2230 (195 ;4825)	0,46
Granulócitos (mm <sup>3</sup> )	100 (6,4 ;1378)	93 (0 ;2661)	0,78
Monocitos (mm <sup>3</sup> )	25 (2,9 ; 199)	14 (0 ;383)	0,91
Linfócitos (mm <sup>3</sup> )	139 (17 ;438)	73,9 (0 ;1010)	0,91

\* mediana; \*\* percentis (25; 75)

**Tabela II: Características dos tumores, tratamentos e adequação oral entre os grupos**

Pacientes	Diagnóstico do câncer	Tratamento	Grupos	Adequação oral: A - Protocolo de higiene B - Extrações dentárias
1	Leucemia	Quimioterapia	Laser	A
2	Colon	Quimioterapia + Cirurgia	Laser	A
3	Leucemia	Quimioterapia	<i>Sham</i>	A
4	Faringe	Quimioterapia + Cirurgia	<i>Sham</i>	A, B
5	Leucemia	Quimioterapia	Laser	A
6	Leucemia	Quimioterapia	<i>Sham</i>	A
7	Mama	Quimioterapia + Cirurgia	Laser	A
8	Leucemia	Quimioterapia Quimioterapia	<i>Sham</i>	A
9	Leucemia	Quimioterapia	Laser	A
10	Leucemia	Quimioterapia	Laser	A
11	Leucemia	Quimioterapia	Laser	A
12	Leucemia	Quimioterapia	<i>Sham</i>	A
13	Colon	Quimioterapia + Cirurgia	Laser	A
14	Linfoma não-Hodgkin	Quimioterapia	<i>Sham</i>	A
15	Colon e reto	Quimioterapia + Cirurgia	<i>Sham</i>	A
16	Leucemia	Quimioterapia	<i>Sham</i>	A
17	Colon and reto	Quimioterapia + Cirurgia	Laser	A
18	Linfoma	Quimioterapia	Laser	A
19	Mama	Quimioterapia + Cirurgia	Laser	A
20	Colon	Quimioterapia + Cirurgia	<i>Sham</i>	A
21	Colon	Quimioterapia + Cirurgia	Laser	A
22	Mama	Quimioterapia + Cirurgia	<i>Sham</i>	A
23	Cabeça e pescoço	Radioterapia	<i>Sham</i>	A, B
24	Cabeça e pescoço	Radioterapia	Laser	A, B
25	Cabeça e pescoço	Radioterapia	<i>Sham</i>	A
26	Cabeça e pescoço	Quimioterapia + Radioterapia	Laser	A, B
27	Cabeça e pescoço	Radioterapia + Cirurgia	<i>Sham</i>	A

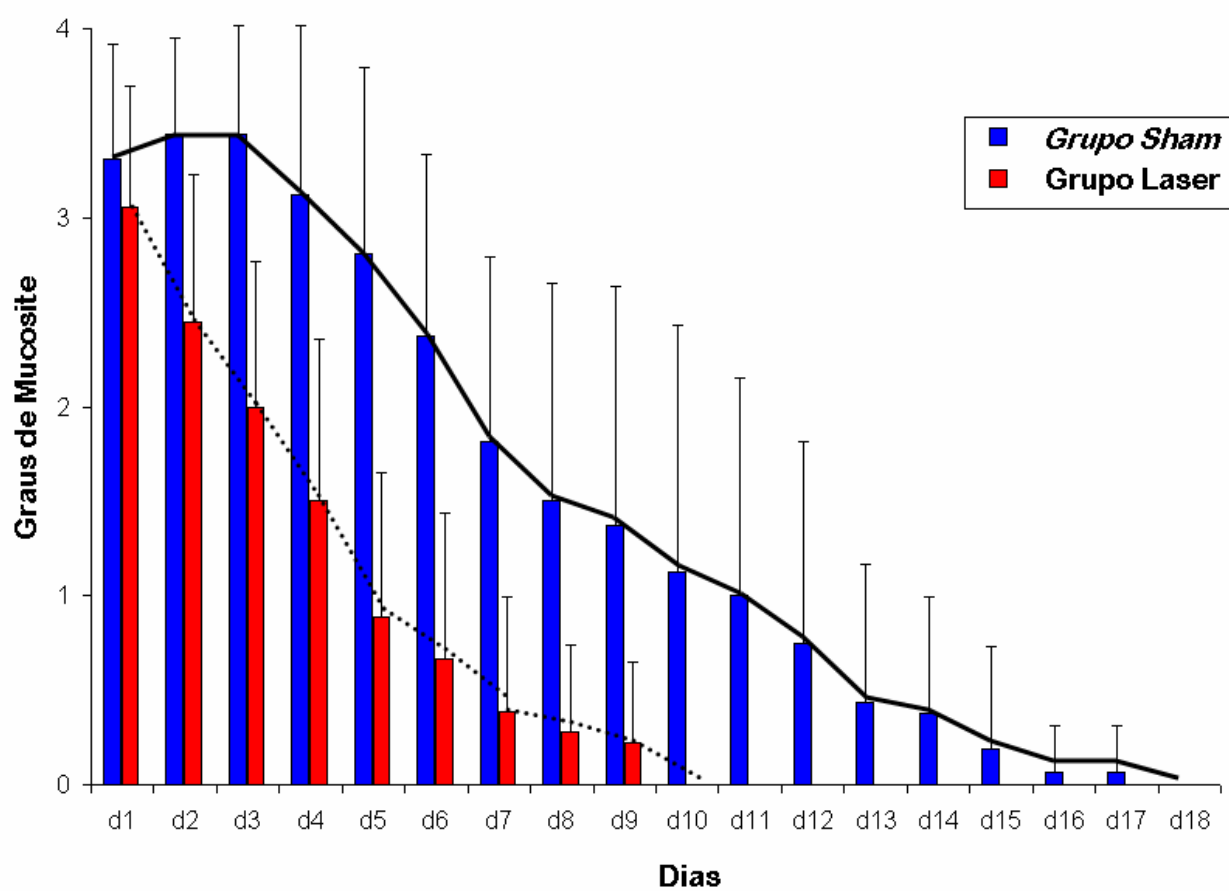
28	Cabeça e pescoço	Quimioterapia Radioterapia	+	Laser	A
29	Cabeça e pescoço	Quimioterapia Radioterapia	+	Laser	A
30	Cabeça e pescoço	Quimioterapia Radioterapia	+	<i>Sham</i>	A, B
31	Cabeça e pescoço	Quimioterapia Radioterapia	+	<i>Sham</i>	A
32	Cabeça e pescoço	Quimioterapia Radioterapia	+	Laser	A
33	Cabeça e pescoço	Quimioterapia Radioterapia	+	Laser	A
34	Cabeça e pescoço	Radioterapia + Cirurgia		<i>Sham</i>	A

**Tabela III: Diferente magnitude do efeito entre os grupos laser e sham de acordo com a alocação em quimioterápicos e radio ou quimio-radioterápicos**

MO (dias)	Quimioterapia n=22	<i>Radioterapia ou Quimio- radioterapia</i> n=12
Grupo Laser	5,5±1,2	9,5±1,0
Grupo <i>Sham</i>	9,3±2,0	15,1±1,9
Magnitude do efeito (dias)	3,8	5,6
Valor de P	<0,001	<0,001

**Tabela IV: Duração da MO entre os grupos laser e sham**

	Grupo Laser n=18	Grupo <i>Sham</i> n=16
MO (dias)	6,8±2,2	11,5±3,5
Efeito (dias)	4,7( 95% CI 2,6 – 6,8)	
Valor de P	<0,001	



**Figura 1:** Graus de MO desde o início do tratamento com laser ou *sham* até a completa cicatrização das lesões.



## **APÊNDICE**

**APÊNDICE I:**

**Parecer da Comissão de Ética Médica do HSVP - Passo Fundo**

**APÊNDICE II:**  
**Parecer da Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do**  
**HCPA - Porto Alegre**

**APÊNDICE III:**

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**APÊNDICE IV:**

**FICHA ANAMNÉSICA DO PACIENTE:**

**-Nome do paciente:**

**-Sexo:**

**-Endereço:**

**-Fone:**

**-Profissão:**

QUIMIOTERAPIA ( )

RADIOTERAPIA ( )

**-Tipo de Câncer:** \_\_\_\_\_

-Paciente de Ambulatório: ( )

-Paciente Internado: ( ) Data da Internação: \_\_\_\_\_ Data da Alta: \_\_\_\_\_

**-Protocolo Quimioterápico:**

\*Tipo de Medicamento Utilizado: \_\_\_\_\_

\*Número de sessões previstas: \_\_\_\_\_

\*Intervalo de tempo entre as sessões: \_\_\_\_\_

**-Protocolo Radioterápico:**

\*Dose: \_\_\_\_\_

\*Número de sessões previstas: \_\_\_\_\_

\*Intervalo de tempo entre as sessões: \_\_\_\_\_

**LASERTERAPIA:**

- Sessão de Quimioterapia / Radioterapia na qual se iniciou a Laserterapia: \_\_\_\_\_

- Data de início da Laserterapia \_\_\_\_\_

- Comprimento de onda utilizado: ( ) A                      ( ) B

- **Localização da MO:**

**ANEXO V:**

**AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO:**

**LEGENDA DOS GRAUS DE MUCOSITE SEGUNDO WHO-NCI-CTC:**

- 
- 0 – Sem mucosite
- I – Úlceras indolores, eritema ou inflamação leve na ausência de lesões;
- II – Eritema doloroso, edema ou úlceras, mas consegue se alimentar ou deglutir;
- III – Eritema doloroso, edema ou úlceras necessitando de hidratação intravenosa;
- IV – Ulcerações graves ou necessidade de suporte nutricional enteral ou parenteral ou entubação profilática.
- 

**Fonte:** WHO - Common Toxicity Criteria (CTC). National Cancer Institute (NCI), National Institute Health (NIH), Version 2.0, March 1998.

**Avaliações durante a laserterapia:**

**1-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( ) sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**2-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**3-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**4-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**5-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:



**Avaliações após Laserterapia:**

**6-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**7-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**8-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**9-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica

- Higiene oral:

**10-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**11-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**12-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**13-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica



- Higiene oral:

**18-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**19-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**20-Graus de Mucosite encontrados:** ( ) zero ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV

- Sessão de Quimioterapia/ Radioterapia número:
- Data:
- Tipo de Alimentação adotada: ( ) dieta livre ( ) dieta líquida/ pastosa ( )  
sonda nasogástrica
- Higiene oral:

**Percepção do paciente quanto ao tratameto:** \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)