

LIANE MARMO GAMBIRAZI

**LASER DE BAIXA POTÊNCIA NA PREVENÇÃO DE MUCOSITE EM
PACIENTES SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA COM
FLUOROURACIL E ÁCIDO FOLÍNICO**

São Paulo

2007

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

Liane Marmo Gambirazi

Laser de Baixa Potência na prevenção de mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia com Fluorouracil e Ácido Folínico

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia.

Área de Concentração: Diagnóstico Bucal

Orientador: Prof. Dr. Norberto Nobuo Sugaya

São Paulo

2007

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Gambirazi, Liane Marmo

Laser de baixa potência na prevenção de mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia com fluorouracil e ácido folínico / Liane Marmo Gambirazi; orientador Norberto Nobuo Sugaya. -- São Paulo, 2007.

108p.: fig., graf.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Diagnóstico Bucal) -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

1. Estomatite – Quimioterapia – Laser – Prevenção 2. Diagnóstico bucal

CDD 617.63
BLACK D65

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADO AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura:

E-mail:

FOLHA DE APROVAÇÃO

Gambirazi LM. Laser de Baixa Potência na prevenção de mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia com Fluorouracil e Ácido Folínico [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

São Paulo, 12/12/2007

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Maria Lúcia e William que sempre me ensinaram e incentivaram a persistir nos caminhos mais difíceis para atingir meus objetivos. Amo vocês!

Ao Fábio, meu irmão, que com paciência me ajudou na execução e informatização deste trabalho. Obrigado!

Ao Agnaldo, meu amor, agradeço sua compreensão, carinho, presença e incansável apoio ao longo do período de elaboração deste estudo. Te amo!

À Caroline, que com sua alegria sempre esteve presente durante os passos deste projeto.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Norberto Nobuo Sugaya pela disponibilidade, atenção e paciência durante a realização deste estudo, onde muito me ensinou.

À Dra. Silvana MTM Gotardo pela colaboração em Oncologia Clínica, responsável pelos pacientes estudados neste trabalho.

Aos Professores da Disciplina de Semiologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pela amizade e convivência científica compartilhada.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação em Semiologia, pela amizade e companheirismo durante o percurso de Pós-graduação.

Aos amigos Adriana Oliveira Terzi e Ângelo Rafael Tancredi que dividiram os conhecimentos e dificuldades apresentadas no decorrer deste curso.

A Oncoclin pelo auxílio à pesquisa.

Aos colegas da Oncoclin que colaboraram durante a coleta de dados dos pacientes, ajudando a orientar quanto a importância do acompanhamento estomatológico e prevenção dos efeitos colaterais em boca.

Aos pacientes que participaram da pesquisa de forma voluntária visando melhorias na qualidade de vida deles e de outros futuros pacientes.

À Iracema Mascarenhas Pires e Aparecida Ferreira Andrade que sempre me atenderam com carinho no decorrer do curso de Pós-graduação.

Aos estatísticos Profa. Dra. Maria Aparecida Mourão Brasil e Alessandro Deana.

"Grandes navegadores conquistam seu destino graças às tempestades".

Maria Luiza A M de Almeida e João F Teixeira

Rerum omnium magister usus - "A experiência é a mestra de todas as coisas".

Júlio César - A Guerra Civil

Constantia e fortitudine - "Com perseverança e coragem".

Imperador Carlos IV

"De tudo ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre começando,

A certeza de que é preciso continuar.

E a certeza de que podemos ser interrompidos antes de terminar.

Fazer da interrupção um novo caminho,

Fazer da queda um passo de dança,

Do medo uma escada,

Do sono uma ponte,

Da procura um encontro,

Da morte um renascer."

Fernando Pessoa

Gambirazi LM. Laser de Baixa Potência na prevenção de mucosite em pacientes submetidos à quimioterapia com Fluorouracil e Ácido Folínico [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

RESUMO

A mucosite oral constitui efeito colateral dose-limitante da quimioterapia, relativamente freqüente, desconfortável e potencialmente letal. O controle terapêutico é sintomático e ainda inexistente procedimento estabelecido para prevenir a sua manifestação. O objetivo deste estudo foi verificar a eficácia do laser de baixa potência na prevenção da mucosite oral e as influências de variáveis demográficas (idade e sexo), subjetivas (xerostomia e paladar) e objetivas (história médica), em pacientes portadores de adenocarcinoma de cólon, submetidos à quimioterapia com fluorouracil (5-FU) e ácido folínico (Leucovorin®). Quarenta e oito pacientes foram incluídos no estudo. 18 homens e 30 mulheres, na faixa etária dos 37 aos 78 anos com média de idade de 62,5 anos. Os pacientes foram endereçados, seqüencial e alternadamente, para dois grupos. Vinte e cinco pacientes compuseram o grupo submetido à aplicação preventiva de laser (grupo LP) e 23 pacientes receberam aplicação placebo (grupo C). A aplicação do laser, preventivo ou placebo, foi realizada na semana de infusão da quimioterapia, uma única vez, e os pacientes foram reavaliados após sete dias. O laser utilizado foi o AlGaInP, 660nm, fluência de $3\text{J}/\text{cm}^2$. Os graus de mucosite foram mensurados pela escala WHO, e a xerostomia e a dor por escala visual analógica (VAS). Os pacientes que desenvolveram mucosite receberam aplicação terapêutica de laser, independentemente a que grupo pertencesse. Vinte e um pacientes cumpriram os seis ciclos programados de quimioterapia (10 C e 11 LP), e 27 pacientes completaram apenas parte do protocolo (13 C e 14 LP). Houve ocorrência similar de mucosite oral entre os grupos, cuja freqüência variou em torno de 50% em cada ciclo, com a seguinte distribuição média: 22% de mucosite grau 1, 18% de grau 2, 10% de grau 3 e nenhum grau 4. Foram registrados 95 episódios de mucosite nos 188 ciclos de quimioterapia dos 48 pacientes incluídos no estudo. Nos 126 ciclos dos 21 pacientes que cumpriram todo o protocolo ocorreram 63 episódios de mucosite. A análise estatística não mostrou diferença significativa quanto à ocorrência de mucosite entre os grupos. Os pacientes do sexo feminino, pacientes acima de 60 anos de idade e a queixa de

xerostomia prévia à quimioterapia, embora tenham mostrado tendência a diferença em alguns ciclos, não mantiveram essa característica na análise integral dos resultados. Pacientes com queixa de alteração de paladar prévio à quimioterapia e história de diabetes mellitus e gastrite manifestaram quadros mais graves de mucosite que a média geral da população estudada. O efeito benéfico do laser terapêutico foi altamente significativo para os pacientes que desenvolveram mucosite oral. Concluiu-se que uma única aplicação de laser de baixa potência não foi efetiva para prevenir a mucosite oral na população estudada. Pacientes portadores de diabetes, gastrite, queixa de alteração de paladar e aqueles que manifestam graus mais severos de mucosite nos ciclos iniciais da quimioterapia merecem maior atenção no seguimento em função do pior prognóstico demonstrado neste estudo.

Palavras-Chave: Mucosite - Laser de baixa potência – Quimioterapia

Gambirazi LM. Low level laser therapy in oral mucositis prevention on patients submitted to fluorouracil and folinic acid chemotherapy [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2007.

ABSTRACT

Oral mucositis is a debilitating, dose-limited complication of chemotherapy, fairly common, debilitating and potentially lethal. Its treatment is symptomatic and there are no preventive guidelines available yet. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of low level laser therapy (LLLT) in oral mucositis prevention and the influence of demographic (age, gender), subjective (xerostomia, taste) and objective (medical history) factors as well. Forty-eight colorectal adenocarcinoma patients submitted to fluorouracil (5-FU) and folinic acid (Leucovorin®) chemotherapy protocol were enrolled in the trial, 18 men, 30 women, ranging from 37 to 78 y.o., mean 62,5 years. Two study groups were sequentially and alternately constituted. Twenty-five patients were submitted to a preventive laser treatment (LP group) and 23 received a placebo irradiation (C group). Laser treatment, effective or placebo, was delivered one time at the beginning of the chemotherapy infusion week. Every patient was re-evaluated seven days after. An AlGaInP device, 660nm, was utilized with 3J/cm² of fluency. Oral mucositis were graded according to WHO scale. Pain and xerostomia levels were evaluated through visual analogue scale (VAS). Patients who presented oral mucositis received therapeutic laser sessions, no matter to which group they were originally driven to. Twenty-one patients undergone all six cycles of the chemotherapy protocol planned (10C, 11LP) and 27 patients accomplished only partially the chemotherapy cycles (13C, 14LP). Oral mucositis were similarly distributed between the groups studied, around 50% in every cycle: 22% of grade 1 mucositis, 18% grade 2, 10% grade 3 and none grade 4. Ninety-five oral mucositis episodes were observed in the 188 cycles followed by the 48 patients in the study group; and 63 oral mucositis episodes were registered among the 21 patients followed through 126 chemotherapy cycles. Statistical analysis showed no difference between the groups on oral mucositis manifestation. The aspects of female gender, aged over 60 and xerostomia symptoms previous to chemotherapy, showed a slight difference in some cycles but no overall statistic significance was demonstrated. Patients with taste impairment previous to chemotherapy, history of diabetes and gastritis showed more severe pictures of mucositis than the overall population

studied. Laser treatment was highly effective for patients who exhibited high grade oral mucositis. We concluded that a unique LLLT irradiation was ineffective as a preventive procedure for oral mucositis in the population evaluated. In addition, patients with diabetes, gastritis, taste impairment and patients who develop severe pictures of mucositis at the beginning of chemotherapy regimens should receive more attention since they exhibited poor prognosis in this research.

Key-words: Mucositis – Low level laser – Chemotherapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 2.1 – Trabalhos publicados com a utilização do laser de baixa potência para tratamento e prevenção de mucosite oral	45
Quadro 4.1 – Parâmetros do Laser de Baixa Potência utilizado	49
Quadro 5.1 – Distribuição da casuística, segundo sexo, grupo e ciclos quimioterápicos acompanhados.....	59
Quadro 5.2 – Distribuição da casuística ao longo dos ciclos de quimioterapia, segundo os grupos e sexo.	59
Gráfico 5.1 – Distribuição da mucosites, segundo o grau, o grupo e os ciclos de quimioterapia (base 21 pacientes)	61
Gráfico 5.2 – Distribuição das mucosites, segundo o grau, o grupo e os ciclos de quimioterapia (base 48 pacientes)	62
Gráfico 5.3 – Comportamento dos graus de mucosite durante os seis ciclos de quimioterapia (base 21 pacientes).	64
Gráfico 5.4 – Comportamento dos graus de mucosite durante os seis ciclos de quimioterapia (base 48 pacientes)	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 5. 1 – Características gerais da casuística estudada.....	57
Tabela 5. 2 – Episódios de mucosite por sexo e grupo ao longo dos seis ciclos de quimioterapia.....	61
Tabela 5. 3 – Grupo de 21 pacientes que completaram os 6 ciclos	62
Tabela 5. 4 – Grupo total de pacientes com ciclos completos e parciais.....	62
Tabela 5. 5 – Distribuição de pacientes e ciclos segundo o grau de mucosite (WHO).....	63
Tabela 5. 6 – Graus de mucosite desenvolvidos durante os seis ciclos de quimioterapia, segundo grupo, sexo e idade.....	64
Tabela 5. 7 – Ocorrência de mucosite, segundo grau e história médica pregressa	66
Tabela 5. 8 – Distribuição dos pacientes com queixa de boca seca e alteração de paladar prévia ao tratamento quimioterápico relacionado aos graus de mucosite.....	66
Tabela 5. 9 – Aplicações de laser terapêutico segundo o grau de mucosite e ciclos de quimioterapia.....	67

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

MO	mucosite oral
LP	grupo laser preventivo
C	grupo controle
WHO	World Health Organization
OMS	Organização Mundial da Saúde
VAS	Visual analogic scale
EV	Endovenoso
J	Joules
cm ²	centímetros quadrados
Qt	Quimioterapia
Pós-Qt	Pós-quimioterapia
D	dia
HSV-1	Herpes simples vírus -1

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 Mucosite oral	16
2.2 Ocorrência de mucosite oral	18
2.3 Etiopatogenia	21
2.4 Quimioterapia	26
2.5 Manifestações clínicas	29
2.6 Tratamento	33
2.7 Laser de baixa potência	35
2.8 Laser de baixa potência e mucosite oral	37
3 PROPOSIÇÃO	46
4 MATERIAL E MÉTODOS	47
4.1 Casuística	47
4.2 Materiais	48
4.2.1 Aparelho de laser de baixa potência	48
4.2.2 Ficha clínica	50
4.3 Método	51
4.3.1 Procedimentos gerais	51
4.3.2 Grupo laser preventivo (LP)	52
4.3.3 Grupo controle (C)	53
4.3.4 Aplicação terapêutica nos quadros de mucosite	54
4.3.5. Análise estatística	55
5 RESULTADOS	56
5.1 Casuística	56
5.2 Mucosite	60
5.3 Laser Terapêutico	67
5.4 Análise estatística	68
5.4.1 Mucosite	68
5.4.2 Xerostomia	69
5.4.3 Paladar	69
5.4.4 Dor	69
5.4.5 Laser Terapêutico	70
6 DISCUSSÃO	71
7 CONCLUSÕES	92
REFERÊNCIAS	93
Apêndice A – Consentimento livre e esclarecido	101
Apêndice B – Ficha Clínica	102
Anexo A – Documento de aprovação do comitê de ética em pesquisa da FOU SP	107
Anexo B – Fotos	108

1 INTRODUÇÃO

A mucosite decorrente de tratamentos anti-neoplásicos constitui efeito colateral indesejável que compromete a qualidade de vida do paciente, além de, nas expressões mais graves, representar limitador da própria terapia planejada.

O controle clássico de mucosite é sintomático, baseando-se na aplicação de colutórios, anti-sépticos, antiinflamatórios e antifúngicos, o que nem sempre resulta em alívio satisfatório. A laserterapia de baixa potência tem demonstrado efeito importante na redução da sintomatologia provocada pela mucosite e, mais recentemente, vem sendo aplicada com finalidade preventiva nos pacientes submetidos às terapias anti-neoplásicas ou preparatórias a transplantes.

A aplicação do laser de baixa potência com finalidade preventiva do desenvolvimento de mucosites têm apresentado resultados diversos na literatura, em função dos protocolos utilizados e das diferentes populações de pacientes tratados.

Dedicamos parte importante da atividade clínica, nos últimos cinco anos, ao atendimento de pacientes oncológicos sob quimioterapia, especialmente portadores de carcinomas de cólon. Essa prática nos tem ensinado a entender os problemas físicos e emocionais pelos quais passam os pacientes portadores de neoplasias malignas e, de outra parte, os benefícios que os cuidados de um profissional cirurgião-dentista habilitado podem proporcionar a essa população.

A mucosite originada da quimioterapia aplicada a portadores de adenocarcinoma de cólon é bastante elevada, justificando-se o desenvolvimento de medidas capazes de reduzir o desconforto por ela produzido, ou mesmo evitar a sua

instalação. Esta preocupação nos levou a desenhar um protocolo de aplicação preventiva do laser de baixa potência e verificar seu efeito em uma população de doentes com características bastante homogêneas: idade, doença de base e protocolo quimioterápico composto de fluorouracil e ácido folínico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Mucosite oral

A mucosite oral é reação tóxica inflamatória que afeta todo o trato gastrointestinal decorrente da ação de agentes anti-neoplásicos, especialmente quimioterápicos (SONIS, 1993; SONIS, 1998).

As células da mucosa possuem um alto índice de proliferação e se renovam em um período de 7 a 14 dias; o que as torna especialmente vulneráveis ao tratamento quimioterápico, devido à interferência da droga no ciclo celular, impedindo sua renovação e favorecendo o aparecimento da mucosite (BARACAT; FERNANDES; SILVA, 2000; BENSADOUN et al., 2001; PLEVOVA, 1999). A estomatotoxicidade direta é vista 5 a 7 dias após a administração de quimioterapia ou radioterapia. Em pacientes sem mielossupressão as lesões orais cicatrizam em 2 a 3 semanas (BENSADOUN et al., 2001).

O diagnóstico da mucosite é primariamente clínico e deve ser relacionado com o protocolo de tratamento a que o paciente está sendo submetido (SCULLY, SONIS; DIZ, 2006).

A manifestação da mucosite oral começa aproximadamente entre o 5º e o 10º dia pós-quimioterapia, com resolução espontânea, em mais de 90% dos pacientes, entre a segunda e terceira semana, quando também ocorre o restabelecimento na contagem dos leucócitos. O envolvimento da mucosa é freqüentemente bilateral e acomete primeiramente áreas não queratinizadas (EPSTEIN; SCHUBERT, 1999).

Epstein e Schubert (1999) relataram que a mucosite oral é dolorosa e debilitante, condição que pode interferir na quimioterapia e terapia da irradiação. As seqüelas afetam a qualidade de vida e podem prolongar o tempo de internação, elevando o custo do tratamento.

Histologicamente observa-se alterações vasculares que demonstram redução da espessura da túnica íntima, concomitante redução do tamanho do lúmen e destruição das fibras elásticas e musculares dos vasos sanguíneos. A perda da membrana basal do epitélio expõe o tecido conjuntivo. A mucosa ulcerada contribui para a exacerbação da dor. Desta forma, infecções bacterianas, virais e fúngicas podem complicar o quadro de mucosite e proporcionar infecções sistêmicas (BENSADOUN et al., 2001).

Sonis et al. (1990) desenvolveram um modelo em hamster com quimioterapia induzindo a mucosite. A mucosite se estabeleceu em 7 dias após a infusão do 5FU e teve completa cicatrização no 16º dia. O Nadir ocorreu no 10º dia após a infusão e sua recuperação foi concomitante com a reparação da mucosa oral. No 14º dia, os achados microscópicos eram epitélio escamoso estratificado com áreas de paraqueratose e necrose, largas áreas de ulceração, destruição epitelial com extensas deposições de fibrina. Colônias de microorganismos eram notadas em áreas de tecido conjuntivo em degeneração e necrose do epitélio. Esses achados histológicos eram similares aos achados em humanos submetidos à quimioterapia (GUGGENHEIMER et al., 1977; LOCKHART; SONIS, 1981a).

2.2 Ocorrência de mucosite oral

Genot e Klastersky (2005) relataram que a incidência de mucosite oral é de 5 a 15% nos pacientes submetidos ao regime de quimioterapia, mas esta incidência pode ser maior se o paciente utilizar quimioterápicos como 5-fluorouracil, antraciclinas e irinotecano. Segundo Poon et al. (1989) e Rocke et al. (1993) a mucosite é relatada em aproximadamente 40% dos pacientes tratados com fluorouracil e ácido folínico. Symonds (1998) relatou que aproximadamente 80% dos pacientes que receberam 5-FU apresentaram mucosite e um quarto destes pacientes apresentou mucosites severa.

Elting et al. (2003) apontaram que a incidência de mucosite oral é baixa em pacientes sob quimioterapia para tumores sólidos, porém a frequência com que esses tumores ocorre é alta, tornando-se significativo o impacto da mucosite nesses pacientes. Raber-Durlacher et al. (2000) realizaram trabalho para verificar a incidência e severidade da mucosite oral em 150 pacientes portadores de tumores sólidos, tratados com quimioterapia. Observaram que 87 episódios de mucosite ocorreram em 47 (31%) pacientes estudados. Cerca de um terço dos pacientes incluídos no trabalho apresentaram um ou mais episódios de mucosite oral, indicando a frequência relativa deste efeito colateral. Segundo Burt et al. (1998) a dose e o tipo de quimioterápico são predictivos para o desencadeamento da mucosite oral.

Sonis (1998) observou que pacientes da mesma idade, com o mesmo tipo de doença, recebendo a mesma dose e tipo de quimioterapia e com condição bucal equivalente não desenvolveram mucosite na mesma frequência, o que sugere uma

complexidade fisiológica significativa no desenvolvimento da mucosite, com elevada interferência da predisposição individual.

O desenvolvimento da mucosite está relacionado com a susceptibilidade do paciente e o tratamento empregado. Chansky, Benedetti e McDonald (2005) relataram que pacientes do sexo feminino desenvolveram maior risco de mucosite induzida por 5-fluorouracil.

McCarthy et al. (1998) e Raber-Durlacher et al. (2000) relataram maior susceptibilidade no desenvolvimento de mucosite em pacientes acima de 50 anos de idade tratados com quimioterapia, devido possivelmente ao declínio da fisiologia da função renal, resultando no aumento da toxicidade dos quimioterápicos.

Sonis e Sonis (1979) reportaram que a mucosite oral ocorre com maior frequência em crianças do que em adultos. É postulado que o número de mitoses na camada basal do epitélio é maior em pacientes jovens do que em idosos, tornando as células epiteliais mais vulneráveis ao efeito citotóxico dos quimioterápicos. Pacientes jovens apresentam capacidade de reparação elevada, resultando em menor tempo de duração das lesões de mucosite.

Sonis et al. (2004) relataram que pacientes com doenças sistêmicas, como as auto-imunes ou diabetes mellitus tem maior probabilidade de desenvolver efeitos colaterais.

McCarthy et al. (1998) investigaram fatores associados a mucosite oral em pacientes recebendo 5-FU para tumores do trato digestivo. Fatores predictivos incluíram superfície corpórea, diabetes, fumantes, etilistas, fluxo salivar, higiene oral, presença de próteses, regime de drogas citotóxicas e anticorpo para herpes simples. Como resultado obteve-se que xerostomia e baixo nível de neutrófilos durante a

quimioterapia são fatores predictivos significantes para o desenvolvimento de mucosite.

Fatores de risco para o desenvolvimento da mucosite oral relacionados ao paciente: idade, sexo, saúde oral deficiente, status nutricional, microflora oral, inflamação e função da glândula salivar (BARASCH; PETERSON, 2003).

Carl (1993) estimou que cerca de 50% dos pacientes com câncer desenvolveram efeitos agudos ou crônicos, nas terapias de radiação e quimioterapia sistêmica. Citou ulcerações na mucosa, sangramento, infecções de origem bacteriana, fúngica ou viral, alterações ósseas, defeitos no desenvolvimento dental, deficiência nas glândulas salivares, cáries de irradiação e doenças periodontais. Nas mudanças salivares, relacionou a xerostomia com a área de tratamento, idade do paciente e observou inter-relação na dosagem de radiação.

O número de casos novos de câncer cólon e reto em 2006 foram estimados em 11.390 casos em homens e 13.970 em mulheres. Estes valores correspondem a um risco de 12 novos-casos em 100.000 homens e 15 novos casos em 100.000 mulheres. Os cânceres de cólon e reto ocupam o quarto lugar em homens e segundo lugar entre as mulheres, principalmente na região Sul, Sudeste e Centro-Oeste. No mundo, a incidência desses tumores é de 945 mil casos novos por ano, sendo a quarta causa de morte mais comum de câncer e a segunda em países desenvolvidos (estimativa 2006, incidência de câncer no Brasil, INCA, 2005).

2.3 Etiopatogenia

Epstein et al. (2002) descreveram que pacientes submetidos a quimioterapia apresentam concentrações destes agentes quimioterápicos na saliva, o que pode resultar em toxicidade direta à mucosa oral. Observaram redução no volume salivar, mudança nos constituintes da saliva, alteração da microflora oral e redução do nível de imunoglobulinas salivares. Outro mecanismo potencial inclui redução do volume de saliva e alterações em seus constituintes que pode afetar a reparação da mucosa, a fisiologia da microflora oral e a interação entre a flora oral e o epitélio.

Diversos agentes quimioterápicos foram identificados na saliva de pacientes tratados sistemicamente, entre eles: 5-FU, etoposide, melfalan, carboplatina e taxol (SLAVIK; WU; RILEY, 1993). Fatores que podem influenciar na passagem da droga para a saliva podem estar relacionados com propriedades de ligação proteica, peso molecular e lipossolubilidade (BARRET, 1987).

Milano et al. (1989) examinaram a saliva de 10 pacientes recebendo 5-FU durante cinco dias de infusão contínua para diversos tumores. Oito de 10 pacientes tiveram um aumento na concentração de 5-FU na saliva durante o curso de infusão.

Estudo com 63 pacientes recebendo 5-FU reportou baixas taxas de fluxo salivar durante a terapia e associação com o risco de mucosite (MCCARTHY et al., 1998). Jankovic et al. (1995) examinaram o efeito de quimioterápicos contendo antraciclinas ou 5-FU em anticorpos da saliva e mucosite em 40 pacientes com metástases de diferentes neoplasias. Mucosite foi observada em 55% dos pacientes. Os níveis de IgA em saliva não estimulada foram mais baixos do que nos controles e os níveis de IgG foram mais altos.

A principal imunoglobulina é a IgA e seus níveis diminuídos durante e após a quimioterapia pode suportar a hipótese que a ação de bactérias e seus produtos podem ser responsáveis pela exacerbação da mucosite. A patogênese da redução da secreção de imunoglobulinas permanece duvidosa. Não está claro se há alguma relação entre taxa de fluxo salivar e desenvolvimento de mucosite, mas há evidência que a diminuição de sIgA é associada com a maior prevalência de mucosite induzida por quimioterapia (EPSTEIN et al., 2002).

Antuniassi (2005) realizou estudo com 33 pacientes portadores de adenocarcinoma de cólon submetidos a quimioterapia com 5-FU e ácido folínico, durante 6 ciclos de quimioterapia. O objetivo do estudo foi de avaliar a ocorrência e grau de severidade da mucosite oral em relação aos pacientes sob este tratamento. Os resultados obtidos foram que pacientes com fluxo salivar reduzido antes e durante a quimioterapia desenvolveram mais mucosite, segundo as escalas OMAS e WHO, em comparação com pacientes de fluxos normais; pacientes com fluxo salivar reduzido tiveram mais ulcerações, considerando qualquer tamanho das lesões; pacientes com fluxo salivar reduzido antes do tratamento permaneceram com fluxo reduzido após o tratamento; a semimucosa do lábio inferior e as bordas laterais de língua foram os sítios de maior incidência de ulceração e de maior severidade das lesões.

Na cavidade bucal as células apresentam um elevado “turn-over”, o que garante a reposição do epitélio que se descama em função do atrito presente na boca. Sem a reposição desta população celular, ocorre exposição do tecido conjuntivo subjacente, resultando em dor intensa, ulcerações, dificuldade de alimentação e fala. Essa sintomatologia leva ao uso de antibióticos, aumento do período de internação hospitalar, aumento do risco de bacteremia, podendo

aumentar a morbidade e mortalidade (BOROWSKI et al., 1994; SONIS 1998; SONIS et al., 2001).

Sonis e Costello (1995) avaliaram que a mucosite oral é decorrente de toxicidade dose-limitante, com presença de dor severa, destruição da mucosa oral e da barreira anatômica bucal, servindo como uma porta de entrada para a flora microbiológica.

Segundo Wilkes (1998), a toxicidade na cavidade oral proveniente da quimioterapia, pode ser classificada em toxicidade direta ou indireta. A toxicidade direta é representada pela mucosite que resulta do efeito da inibição da quimioterapia na replicação do DNA e proliferação celular da mucosa, resultando em redução da renovação da camada basal do epitélio. Com esses eventos, observa-se mucosa atrófica, quebra do colágeno e eventual ulceração (GUGGENHEIMER et al., 1977; LOCKHART; SONIS, 1981a). A alta taxa de replicação celular torna a mucosa oral susceptível a citotoxicidade associada aos quimioterápicos (SONIS; SONIS; LIEBERMAN, 1978). A toxicidade indireta surge como resultado do efeito da mielossupressão da quimioterapia e resulta do estado de imunossupressão do paciente. Esse efeito indireto na mucosa oral ocorre no 12º ao 14º dia após a exposição à droga, quando o paciente está no período de menor valor da contagem hematológica (WILKES, 1998).

A severidade da neutropenia progride até o Nadir, usualmente 14 dias após o início da terapia e, 3 a 4 dias após o pico de mucosite (LOCKHART; SONIS, 1981b; SONIS et al., 1990).

Sonis (1998) sugeriu uma caracterização da mucosite oral em quatro fases interdependentes e mediadas por citocinas diversas. A fase inflamatória seria o evento inicial, observando-se alterações vasculares em função da liberação de

citocinas como o fator- α de necrose tumoral e interleucina 1. Seguir-se-ia a fase epitelial, com as alterações teciduais decorrentes do impacto das terapias anti-neoplásicas sobre a divisão celular na camada basal do epitélio. Antimetabólitos como o 5-FU, são fase específicos, afetam a fase S, sendo mais estomatotóxicos do que as drogas que agem no ciclo celular em fase não-específica. A fase ulcerativa /bacteriana é a mais sintomática e a mais complexa, devido à infecção secundária das áreas ulceradas que, em geral, coincide com o pico de neutropenia do paciente. A fase de cicatrização consiste da recuperação epitelial, normalização de contagem de células sanguíneas e restabelecimento da flora microbiana local.

Sonis (2004) evoluiu seu modelo de seqüência de eventos na etiopatogenia da mucosite oral, considerando-a como um complexo processo biológico que ocorre em 5 fases: iniciação; super-regulação; sinalização e amplificação; ulceração e cicatrização. Iniciação: a injúria ao tecido ocorre rapidamente tão logo se inicia a quimioterapia e/ou a radioterapia, quando se inicia o processo da mucosite por ação direta no DNA. A quebra do DNA resulta em injúria que atinge a camada basal do epitélio e as células da submucosa. No entanto, neste estágio a mucosa apresenta-se normal, a cascata de eventos está apenas se iniciando. Super-regulação: nesta fase, múltiplos eventos ocorrem simultaneamente. Fatores oxidativos causam destruição do DNA levando a morte celular. Ativação de fatores de transcrição em resposta aos fatores oxidativos da quimioterapia ou radioterapia resultam em super-regulação gênica, incluindo os genes fator- α de necrose tumoral (TNF- α) e as interleucinas IL-1 β e IL-6 levando a injúria tecidual na camada basal do epitélio e apoptose das células da submucosa. A super regulação dos genes devido a radiação e quimioterapia induzem ativação do fator de transcrição, resultando na produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1 β e IL-6. Sinalização e

amplificação: a manifestação do efeito de destruição direta das células da mucosa adiciona atividade às citocinas pró-inflamatórias que amplificariam a injúria da mucosa iniciada pela quimioterapia e radioterapia. Os danos localizados nesta fase estão localizados na submucosa e camada basal do epitélio, de forma que, clinicamente, a aparência da mucosa é normal. Ulceração: é resultante da citotoxicidade nas células primordiais da camada basal se caracterizando por alterações atróficas que levam á ulceração. Nesta fase ocorre a colonização bacteriana que vai ativar os macrófagos teciduais aumentando as citocinas pró-inflamatórias, as quais vão amplificar e acelerar danos teciduais. Em pacientes neutropênicos, esta fase pode levar a bacteremia e sepsis pela invasão dos microorganismos através dos vasos da submucosa. Cicatrização: inicia-se com um sinal da matriz extracelular, o que leva a uma renovação do epitélio, diferenciação e restabelecimento da microflora. Isto pode acontecer simultaneamente à recuperação da medula óssea com o aumento de leucócitos. Após esta fase de cicatrização a mucosa oral parece se normalizar.

O esclarecimento dos mecanismos pelos quais os agentes quimioterápicos causam a mucosite oral pode possibilitar o controle da incidência e severidade deste efeito colateral, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e a eficiência do tratamento (EPSTEIN et al., 2002).

2.4 Quimioterapia

A classificação dos agentes antineoplásicos baseia-se na fase do ciclo celular em que atuam, mecanismo de ação e estrutura química. Os agentes de ação específica atingem as células que se encontram em uma mesma fase do ciclo celular. O ciclo citotóxico pode ser maior se esses agentes forem infundidos em doses fracionadas ou em infusão contínua. Os agentes de ação não específica atingem todas as células, independente da fase do ciclo de divisão em que se encontram (PAULA, 1997).

Os agentes antineoplásicos podem ser classificados em: alquilantes, antimetabólitos, antibióticos antitumorais, alcalóides e agentes hormonais. O 5-FU é um agente antimetabólito, cujo mecanismo de ação envolve a inibição da síntese de proteínas, substituindo metabólitos errôneos ou estruturas análogas durante a síntese do DNA, impedindo a duplicação e separação das cadeias de DNA (PAULA, 1997).

Muitos dos efeitos adversos do tratamento com antimetabólitos resultam da supressão da proliferação celular nos tecidos com atividade mitótica, como medula óssea e mucosa gastrintestinal. Pacientes tratados com esses agentes apresentam supressão de medula óssea, mucosites, diarreia e alopecia (DELAP, 1996).

As drogas antitumorais não fazem distinção entre as células malignas e células normais, potencialmente destruindo ambas. O básico apropriado para a quimioterapia em câncer é se maximizar a destruição das células tumorais e minimizar o dano às células normais. Infelizmente, muitas drogas antineoplásicas têm apenas uma pequena margem entre a dose tumoricida e a dose tóxica.

Combinações de drogas com diferentes mecanismos de ação estendem a atividade antitumoral e diminuem o risco de toxicidade, com a diminuição da dose efetiva de cada componente. Essas combinações de quimioterápicos incluem drogas ciclo-dependentes e ciclo-independentes, cobrindo ambas as fases proliferativa e vegetativa do ciclo celular (DREIZEN, 1990).

Drogas capazes de afetar a função da medula óssea são chamadas de mielossupressoras ou mielotóxicas. A medula óssea suprimida pelas drogas torna-se incapaz de repor os elementos sanguíneos circulantes, envelhecidos ou mortos, tendo como consequência a leucopenia, anemia e trombocitopenia. Pacientes que recebem quimioterápicos precisam ser monitorados para determinar a ocorrência e a duração da mielossupressão. O tempo transcorrido entre a aplicação da droga e o aparecimento do menor valor de contagem hematológica é chamado Nadir. A recuperação medular se segue a esse período até atingir valores próximos ao normal (BONASSA, 2000).

O Fluorouracil (5-FU) foi de uma primeira geração de drogas desenvolvidas entre os anos 40 e 60, mostrou-se eficiente na melhora da sobrevida de alguns casos mais avançados de câncer e excepcionalmente cura (GARICOCHEA; AZAMBUJA, 2002).

As fluoropirimidinas foram as primeiras drogas utilizadas para tratamento das neoplasias gastrointestinais e continuam sendo um importante quimioterápico para várias formas de câncer. A proliferação de células cancerosas pode sintetizar uma grande quantidade de ácidos nucleicos, proteínas, lipídios e outros constituintes vitais para a célula. A maioria dos antimetabólitos inibe a síntese de purinas ou nucleotídeos de pirimidinas necessárias para a síntese de DNA ou inibem diretamente as enzimas de replicação de DNA. Muitos antimetabólitos também

interferem com a síntese de ribonucleotídeos e RNA. Os efeitos dos antimetabólitos variam em diferentes órgãos e tecidos devido a peculiaridades do metabolismo celular (DELAP, 1996).

O uso de outras drogas citotóxicas combinadas como o ácido folínico, induzem a um aumento de citotoxicidade do 5-FU e conseqüente aumento do quadro de mucosite (LOPRINZI; DOSE, 1990).

Utilizam-se estratégias para aumentar a chance de resposta deste medicamento com o uso de mediadores biológicos como o ácido folínico, irinotecano, metotrexato, platinas ou radiação ionizante; mais recentemente e sofisticado seria o método de exame para verificar a compatibilidade genética individual em relação à droga (GARICOCHEA; AZAMBUJA, 2002).

Atualmente o esquema de administração mais usado com 5-FU consiste em doses EV, in bolus, durante 5 dias seguidos, com intervalos de 4 semanas ou com o aparecimento de mucosite e diarreia, como fatores limitantes da dose (GARICOCHEA; AZAMBUJA, 2002; TSALIC et al., 2003).

Na tentativa de maximizar a efetividade do 5-fluorouracil, muitos investigadores tentam modular a sua atividade pela adição de outros agentes. A combinação de 5-fluorouracil e ácido folínico é a mais usada, tendo em vista que a alta concentração de folatos reduzidos no interior das células acarreta uma maior inibição da enzima timidilato sintetase e uma maior inibição da síntese do DNA (SCHWARTSMANN; MORAES FILHO; SILVER, 1991).

O regime de fluorouracil e ácido folínico é ligeiramente superior ao uso de fluorouracil isolado para o tratamento de tumor de cólon avançado (POON et al., 1991).

2.5 Manifestações clínicas

Schubert et al. (1992) relataram que as alterações em mucosa oral de pacientes submetidos ao tratamento oncológico são resultados de uma interação complexa de diversos fatores que incluem a toxicidade direta e indireta decorrente do tratamento de radioterapia e/ou quimioterapia, microflora bucal, infecções virais e traumas.

Diversas escalas para mensuração da intensidade da mucosite oral são citadas na literatura (SCHUBERT et al., 1992; SONIS et al., 1999; WHO, 1979). Os estudos mais recentes têm optado pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) ou World Health Organization (WHO), que em 1979 classificou a mucosite oral em 4 graus: 0, 1, 2, 3 e 4. O grau zero representa nenhuma alteração. O primeiro grau representa aparecimento de ulceração e eritema. O segundo grau, eritema e úlcera causando dificuldade de ingestão de sólidos. O terceiro grau representa úlceras e impossibilidade de ingestão de sólidos. O quarto grau representa a impossibilidade de alimentação. É uma escala de fácil manipulação, aplicabilidade direta e validada.

A escala proposta por Sonis et al. (1999) avalia objetivamente sinais como eritema, tamanho e localização das ulcerações nos vários sítios da boca. Por esta escala a mucosite é clinicamente relevante quando ocorrem úlceras de 1 a 3 cm² ou maiores e/ou eritema severo.

As principais características clínicas relacionadas a mucosite oral, no aspecto do exame físico são: eritema, edema, sangramento, ulceração e formação de pseudomembranas. As áreas eritematosas podem associar-se a placas brancas

elevadas, descamativas e úlceras dolorosas que podem favorecer a instalação de infecções secundárias. Quando associadas a mielossupressão e ao trauma da mucosa, a contaminação das úlceras por bactérias, vírus e fungos torna-se mais freqüente e grave, podendo conduzir o paciente à morte (EPSTEIN; SCHUBERT, 1999; PLEVOVA, 1999;). Sensação de ardência e queimação é comumente referida. O estágio inicial desta injúria ocorre rapidamente, após a administração da radioterapia e quimioterapia, com alterações no DNA e outros componentes celulares. A quebra do DNA resulta em injúria celular na camada basal do epitélio e submucosa. Neste estágio, o aspecto clínico da mucosa é normal, mas a cascata de eventos se inicia na submucosa, resultando seqüencialmente em destruição (RUBENSTEIN et al., 2004; SONIS, 2004). A dor associada a mucosite é dependente do grau de destruição tecidual, excitação dos receptores da dor, intensidade dos componentes inflamatórios e mediadores da dor (EPSTEIN; SCHUBERT, 1999).

Segundo Raber-Durlacher et al. (2000) e Scully, Sonis e Diz (2006) a mucosite instala-se entre 7 e 10 dias após o início da quimioterapia. Os primeiros sinais clínicos consistem de eritema na mucosa, com sensação de ardência, seguindo-se o aparecimento de úlceras, com conseqüente desconforto, uso freqüente de opióides e, em muitos casos, exigindo a alteração da dieta dos pacientes. A qualidade de vida e os custos dos pacientes que desenvolvem a mucosite oral são significantes em relação aos que não desenvolvem, principalmente nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea onde aumenta o período de internação, febre, consumo de analgésicos, antibióticos e nutrição parenteral.

Os sítios mais freqüentemente afetados na boca são representados pelas mucosas de revestimento, não-queratinizadas: lábios, língua (ventre e bordas), mucosas jugais, palato mole e assoalho da boca. A gengiva, o dorso da língua e o palato duro são menos afetados, provavelmente devido à sua menor renovação celular (DONNELLY et al., 2003; KÖSTLER et al., 2001; SONIS, 1998; SONIS et al., 2001).

A depender da severidade do quadro, a nutrição se prejudica podendo resultar em anorexia, caquexia, desnutrição e desidratação, interferindo com os processos de regeneração tecidual (DONNELLY et al., 2003; SONIS, 1998; SONIS et al., 2001). Complicações da mucosite podem requerer hospitalização, nutrição parenteral e uso de narcóticos; o que gera grande impacto na qualidade de vida do paciente. Essas lesões podem resultar em interrupção do tratamento, redução da dose ou submeter o paciente à prescrição de outros medicamentos (SONIS; SONIS, 1978).

Mielossupressão e inflamação conduzem à quebra das barreiras da mucosa, facilitando a entrada de patógenos nos tecidos orais. Essas infecções oportunistas são causadas por vírus, fungos e bactérias que aumentam o risco de infecções sistêmicas (LOCKART; SONIS, 1981b).

Nicolatou-Galitis et al. (2006) investigaram a incidência de herpes simples em 60 pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço. Realizou-se papanicolau e fosfatase alcalina nas mucosites graus 2, 3 e 4 para identificação imunohistoquímica de HSV-1. A incidência de herpes simples durante a radioterapia foi de 29,1% e nesses casos as lesões de mucosite foram agravadas pela presença do vírus.

Herpes simples vírus-1 (HSV-1) é um importante ativador de NF- κ B, desta forma quando as lesões de mucosite são infectadas por este vírus o quadro se exacerba. O herpes simples exerce função nas células do epitélio da mucosa e proporciona a formação de vesículas intra-epiteliais. Essas vesículas se rompem com facilidade e a ulcera é recoberta com um exsudato fibrinoso (SONIS, 2002).

Saral et al. (1981) e Schubert et al. (1990) pesquisaram a presença do herpes simples nos pacientes imunossuprimidos devido à quimioterapia e durante o transplante de medula óssea. O vírus foi encontrado com uma frequência de 40 a 60% nas mucosites destes pacientes. A infecção pelo herpes simples exacerba ou algumas vezes causa as ulcerações no período de imunossupressão após a quimioterapia. Djuric et al. (2007) realizaram estudo com 40 pacientes sob quimioterapia para diferentes neoplasias. A presença de HSV-1 foi detectada em 28 pacientes (70%) antes do início da quimioterapia e destes, 25% manifestaram complicações orais. O exame de controle foi realizado duas semanas após o início da quimioterapia, quando a presença de herpes simples foi identificada em 35 pacientes (87,5%), dos quais 23 (65,7%) apresentaram alterações na mucosa. HSV-2 não foi identificado em nenhum paciente.

Infecções fúngicas superficiais com *Candida albicans* ocorrem freqüentemente em pacientes recebendo corticosteróides, quimioterapia e radioterapia. Tem sido reportado que 57% a 89% dos pacientes com câncer demonstram cultura positiva para espécies de cândida. Infecções orais podem originar infecções sistêmicas em pacientes imunossuprimidos (PIZZO, 1993).

A microflora oral pode ter papel na progressão da destruição da mucosa, como sugerido em estudos da flora com bactérias gram-negativas, na mucosite radioinduzida e uma pobre higiene oral é associada a mucosites mais severas.

Intensiva higiene oral tem sido documentada para redução da mucosite oral, em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, enquanto não é acrescentado o risco de bacteremia (BOROWSKI et al., 1994).

Sonis (2004) relatou que pacientes com graus severos de mucosite tiveram seu tempo de internação prolongado com aumento do risco de infecções, o que também ocasionou custos elevados. O planejamento do tratamento oncológico pode sofrer alterações como interrupção da radioterapia, redução das doses dos quimioterápicos ou modificação dos agentes antineoplásicos devido a toxicidade da mucosite.

2.6 Tratamento

Nos últimos anos pequeno progresso tem ocorrido no desenvolvimento de estratégias para prevenir ou reduzir mucosite oral. Nos trabalhos para prevenção e tratamento da mucosite não existe uma padronização nos procedimentos clínicos para manutenção da saúde bucal (RUBENSTEIN et al., 2004).

A manutenção da saúde e higiene bucal representam fatores cruciais para a redução de mucosite oral severa, visando a redução de bactérias aeróbicas e anaeróbicas da cavidade oral (BONNAURE-MALLET et al., 1998).

O tratamento da mucosite oral é primariamente paliativo utilizando bochechos, anestésicos tópicos, agentes de revestimento e analgésicos (EPSTEIN; SCHUBERT, 2003). Dentre estes incluem a administração de antimicrobianos tópicos, vitaminas, fatores de crescimento, aminoácidos suplementares, crioterapia e

mais recentemente laser de baixa potência (SONIS, 1998; SCHUBERT, FRANQUIN; NICCOLI-FILHO, 1994). Houve sucesso recente no desenvolvimento de fator de crescimento de queratinócito humano recombinante (KGF-1, palifermin) para prevenção, agindo na redução da severidade e duração de mucosite (SPIELBERGER et al., 2004). Vários métodos paliativos foram utilizados na tentativa de reduzir os sinais e sintomas resultantes da mucosite, como sucralfato, clorexidina, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor), nitrato de prata, prostaglandina, antioxidantes, porém nenhum destes métodos mostrou-se significativamente eficaz na redução da severidade ou da incidência desta complicação. Outros métodos como antifúngicos, G-CSF local, corticosteróides e laser de baixa potência tem mostrado opções promissoras no tratamento e prevenção das mucosites orais (BENSADOUN et al., 1999).

Na crioterapia oral, os pacientes mantêm cubos de gelo na cavidade oral durante a administração do 5-FU, visando o combate à manifestação da mucosite via redução da perfusão vascular no epitélio oral e conseqüente diminuição da exposição ao quimioterápico. Esses estudos sugerem um potencial papel da secreção da saliva no desenvolvimento da mucosite causada pela quimioterapia quando a toxicidade da mucosa está relacionada com o uso de drogas com período curto de meia-vida (LOPRINZI; FOOTE; MICHALAK, 1995; ROCKE et al., 1993).

Glutamina oral tem mostrado eficiência na redução de bacteremia e injúria da mucosa devido ao uso do metotrexate. Baixas doses de glutamina durante e após a quimioterapia reduz a duração e severidade da mucosite (ANDERSON; SCHROEDER; SKUBITZ, 1998).

Nos últimos 15 anos o laser de baixa potência tem sido estudado para reduzir o grau da mucosite oral e aliviar os sintomas. Essa modalidade terapêutica mostrou

a influência na cicatrização da membrana da mucosa através da aceleração ou replicação dos miofibroblastos da cavidade oral, aparentemente sem apresentar efeitos colaterais (BENSADOUN et al., 1999; POURREAU-SCHNEIDER et al., 1990).

2.7 Laser de baixa potência

Os lasers de baixa potência, “soft lasers”, lasers terapêuticos, LILT (low-intensity laser therapy), laser de bioestimulação ou de biomodulação, são utilizados excluindo-se a possibilidade de manifestação de efeitos térmicos e a interação da luz com o tecido poderá promover alterações que culminem em efeitos analgésicos, antiinflamatórios, antiedematosos e cicatrizantes (KARU; PYATIBRAT; KALENDO, 2004).

Os efeitos da energia dos fótons absorvidos pelas células no tecido irradiado, em terapias com laser em baixa intensidade, são os efeitos fotoquímicos, fotofísicos e/ou fotobiológicos, excluindo-se os efeitos térmicos, pois esta terapia não promove aquecimento. Estes efeitos resultam na ativação da microcirculação local, promovem aumento da atividade fibroblástica, reduzem ou eliminam edemas, estimulam linfócitos, ativam mastócitos, aumentam a produção de hormônio ACTH, aumentam o ATP mitocondrial, aumentam a proliferação celular, bem como a atividade de síntese do RNA e estimulam a produção de DNA; desta forma auxiliam no processo de cicatrização e diminuição de quadros de dor (KARU, 1989; KARU, 1999; SONIS, 1993).

Nos últimos anos diversos estudos clínicos e laboratoriais mostraram o uso do laser de baixa potência como promotor de biomodulação (KARU; PYATIBRAT; KALENDO, 2004). Foram realizados vários estudos para determinar os efeitos biológicos do laser de He-Ne para cicatrização de feridas e alívio da dor (KUBASOVA et al., 1995). Fibroblastos respondem ao laser, aumentando a divisão celular e aumentando a produção de colágeno (POURREAU-SCHNEIDER et al., 1990), bem como a estimulação de citocromos mitocondriais. Nos tecidos gengivais as aplicações de laser podem estimular a síntese de DNA e podem transformar fibroblastos em miofibroblastos, os quais promovem a cicatrização (POURREAU-SCHNEIDER et al., 1990).

Acredita-se que a radiação do laser de baixa potência é absorvida intracelularmente pelos cromóforos nas mitocôndrias e que a transferência de energia é responsável pela maioria dos efeitos biológicos observados (BORTOLETTO et al., 2004). No entanto é possível que o laser de baixa potência seja absorvido por outras organelas intracelulares ou moléculas específicas. Baseados nos modelos da patobiologia da mucosite, a radiação pode ser útil para reduzir os efeitos nas espécies reativas de oxigênio ou possivelmente contribuir para o processo que reduz os níveis de citocinas pró-inflamatórias ou prevenir a apoptose no epitélio ou células da submucosa expostas a terapia antineoplásica. A habilidade de diferenciar moléculas e tecidos em absorver o laser de baixa potência depende do comprimento de onda. Comprimento de ondas mais curto (632-660nm) tem mostrado um depósito de energia nas camadas superficiais dos tecidos irradiados, enquanto comprimento de onda maior (780-901nm) penetra mais profundamente. Essas características não se apresentam somente relacionadas à absorção, assim comprimentos de onda mais curtos (632-660nm) podem ser mais eficientes na

prevenção da mucosite do que comprimentos de onda mais longos, o que foi demonstrado pelo estudo de Schubert et al. (2007). É importante determinar as diferenças da resposta biológica entre os diferentes comprimentos de onda 600 e 660nm em relação a prevenção da mucosite oral. A mucosite resulta de um número complexo de reações que ocorrem nos tecidos epiteliais e subepiteliais da mucosa oral (COWEN et al., 1997; SONIS, 2002).

Os trabalhos mais antigos e numerosos realizados para prevenção ou redução da mucosite oral e dores associadas à terapia antineoplásica foram com laser de Hélio-Neônio (He-Ne), com comprimento de onda de 632.8nm (BARASCH et al., 1995; CIAIS et al., 1992; COWEN et al., 1997). Atualmente tem se estudado os lasers de diodo com comprimento de onda variando de 650nm a 905nm. Essas terapias não apresentam toxicidade e são atraumáticas para o paciente (RUBENSTEIN et al., 2004).

2.8 Laser de baixa potência e mucosite oral

Schubert et al. (2007) estudaram a eficácia do laser de baixa potência, comparando dois comprimentos de onda, na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Acompanharam 70 pacientes, que receberam condicionamento pré-transplante com altas doses de quimioterapia, radioterapia (TBI - Total Body Irradiation) ou a combinação das duas. Os pacientes foram divididos em três grupos: placebo, laser 650nm GaAIAs (40mW) e laser 780nm GaAIAs (60mW). O laser utilizado foi da MMOptics, São Carlos, São Paulo,

Brasil (Mucolaser IA). Todos os pacientes foram avaliados antes do início do tratamento e receberam cuidados de higiene oral. A terapia com laser se iniciou no primeiro dia do condicionamento e foi realizada diariamente até o terceiro dia após o transplante, desta forma, o número de dias de aplicação variou de 7 a 13, de acordo com o regime de tratamento. Em cada sessão de laser foram tratadas seis regiões anatômicas: mucosa labial inferior, mucosas bucais direita e esquerda, superfície lateral da língua direita e esquerda, ventre de língua e assoalho bucal. A dose de energia dispensada foi de $2\text{J}/\text{cm}^2$. A escala utilizada foi a “oral mucositis index” (OMI) para mensuração da severidade da mucosite e escala visual analógica (VAS) para mensuração da dor. O laser com comprimento de onda de 650nm foi mais eficiente na redução da severidade da mucosite oral e na dor quando comparado com o laser de 780nm. O laser foi bem tolerado pelos pacientes e não apresentou efeitos colaterais (SCHUBERT et al., 1992; SCHUBERT et al., 2007).

Antunes et al. (2007) avaliaram os efeitos clínicos do laser de baixa potência na prevenção e redução da severidade de mucosite oral em 38 pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Os pacientes tinham idade igual ou acima de 18 anos; foram divididos em dois grupos, onde um dos grupos recebia aplicação de laser e o outro grupo era o placebo. Todos os pacientes receberam cuidados bucais prévios ao transplante. A aplicação do laser se iniciou no primeiro dia de condicionamento (D-7) e parou no dia da recuperação dos neutrófilos. O dentista era o único membro da equipe que sabia a qual grupo o paciente pertencia. O laser utilizado foi o diodo de InGaAlP, comprimento de onda de 660nm, diâmetro da fibra óptica de $0,196\text{cm}^2$, potência real dispensada de 46.7mW e densidade de energia de $4\text{J}/\text{cm}^2$. A aplicação foi realizada de forma pontual, com 16,7 segundos por ponto, totalizando 15 pontos por região. As regiões previamente tratadas foram

lábio superior e inferior, mucosa bucal, ventre e lateral da língua, assoalho bucal, palato duro e mole. Os pacientes do grupo controle que desenvolveram mucosite grau IV pela classificação da WHO ou úlceras com área igual ou maior que 12cm de acordo com a escala OMAS, foram tratados com o laser com densidade de energia de $8\text{J}/\text{cm}^2$ por ponto. Os pacientes do grupo laser que evoluíram com eritema ou ulcerações permaneceram recebendo $4\text{J}/\text{cm}^2$. Nos pacientes do grupo controle ocorreu um atraso no início da manifestação da mucosite oral, mas não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Esse resultado estatístico foi relacionado a aplicação de laser terapêutico com $8\text{J}/\text{cm}^2$ nos pacientes do grupo controle que evoluíram com mucosite grau IV ou lesões com área total de mucosite acima de 12cm, esses pacientes apresentaram recuperação seis dias após o início da aplicação de laser, quando os mesmos ainda apresentavam-se neutropênicos. Neste estudo não foi encontrada diferença na diminuição da dor e no uso de morfina devido ao uso do laser preventivo.

Cruz et al. (2007) avaliaram a influência do laser de baixa potência na prevenção e redução da mucosite oral. Foram avaliados 60 pacientes submetidos a altas doses de quimioterapia ou condicionamento para transplante de medula óssea. A idade era entre três e 18 anos. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com os quimioterápicos utilizados e dentro de cada grupo foram randomizados para receber ou não a aplicação de laser preventivo. Todos os pacientes receberam orientação de higiene bucal. O laser utilizado foi da MMOptics, comprimento de onda de 780nm, potência de 60mW e fluência de $4\text{J}/\text{cm}^2$. A aplicação foi realizada em cinco áreas da cavidade bucal: mucosa jugal, mucosa labial, bordas de língua, palato mole e região sublingual. A aplicação foi realizada durante cinco dias consecutivos desde o início da quimioterapia. Os pacientes foram

avaliados nos dias 1, 8 e 15, utilizou-se a escala WHO per NCI-CTC para avaliação de mucosite. Os resultados mostraram não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao uso preventivo do laser de baixa potência para mucosite oral. Foram observados que os pacientes que escovaram mais os dentes tiveram menos mucosite oral no oitavo dia após quimioterapia, mas no 15º dia de controle esse resultado não apresentou diferença entre os grupos. Cruz et al. (2007) aplicaram rigoroso cuidado de higiene oral para todos os pacientes incluídos no estudo e relacionaram com os baixos graus de mucosite encontrados, tanto nos pacientes que realizaram a aplicação preventiva de laser como no grupo controle. Em estudos realizados em adultos mostrando os benefícios do laser na prevenção de mucosite não haviam analisado a influência da higiene oral.

Migliorati et al. (2001) estudaram 11 pacientes para avaliar a utilidade da terapia a laser em baixa intensidade no controle da dor associada a mucosite oral em transplante de medula óssea. O laser GaAlAs (mucolaser), com comprimento de onda de 780nm, potência de 60mW e densidade de energia de $2\text{J}/\text{cm}^2$, foi o eleito para sessões diárias de 35 minutos, iniciadas D-5 ao transplante e continuadas até D+5, pós-transplante. A severidade de mucosite foi clinicamente acompanhada usando-se a tabela da WHO e a dor foi medida através da escala visual análoga (VAS). A maioria dos pacientes associaram a aplicação diária do laser com a mucosite oral, como satisfatória para o alívio da dor, nenhum interrompeu tratamento em virtude de mucosite, não houve presença de infecção ou sangramento, apesar de altas doses de quimioterapia.

Cowen et al. (1997) realizaram estudo com laser de baixa potência para prevenção de mucosite com 30 pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Os pacientes foram divididos em dois grupos, laser preventivo (L+) e placebo

(L-). O laser utilizado foi de He-Ne, com comprimento de onda de 632,8nm, potência de 60mW, densidade de energia de 1,5j/cm². Foram realizadas aplicações diárias durante cinco dias (D-5 a D-1) em cinco regiões da cavidade bucal. Cada região anatômica recebeu aplicação em 15 pontos, com tempo de duração de 10 segundos por ponto. A energia totalizada por sessão foi de 54J. O grupo laser preventivo apresentou redução na intensidade, severidade, tempo de duração da mucosite oral. Esse grupo apresentou maior número de dias de mucosite grau 0 e 1 do que o grupo placebo que apresentou quantidades maiores de graus severos de mucosite. O grupo laser teve quantidade reduzida do uso de morfina, melhor produção de saliva e habilidade de deglutição. A aplicação de laser postergou o início da mucosite, reduziu a severidade e a duração dos quadros. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa entre os dias (D+2 e D+7).

Barasch et al. (1995) realizaram estudo com laser de baixa potência para prevenção de mucosite em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Vinte pacientes receberam aplicação de laser na mucosa oral, em apenas um dos lados direito ou esquerdo; o lado contra-lateral serviu como controle. Os escores de mucosite foram menores para o lado tratado versus o lado não tratado. A aplicação de laser foi realizada durante 5 dias consecutivos, teve início um dia após o término do condicionamento. O laser utilizado foi de emissão contínua, comprimento de onda de 632,8nm, potência de 25mW e fibra óptica com 0,8cm² de diâmetro, sem contato direto. As aplicações foram realizadas em cinco regiões da cavidade oral: mucosa jugal, mucosa labial, ventre e lateral de língua, palato mole e assoalho da boca. Cada região recebeu 40 segundos de emissão contínua por cada cm² de área. A densidade de energia utilizada foi de 1J/cm². A incidência de mucosite foi igual nos

dois lados da mucosa, mas a severidade foi reduzida do lado tratado. Houve diferença estatística entre o lado tratado e não tratado.

Nes e Posso (2005) realizaram um estudo para avaliar o efeito analgésico do laser de baixa potência na mucosite oral induzida pela quimioterapia. Foram selecionados 13 pacientes adultos sob tratamento oncológico. Os pacientes foram tratados durante cinco dias consecutivos, a dor foi mensurada antes e depois de cada aplicação de laser através da escala VAS. O laser utilizado foi de AsGaAl, com comprimento de onda de 830nm, potência de 250mW e diâmetro do spot de 0,60mm. A energia aplicada foi de 35J/cm², de forma pontual. Os resultados foram significativos e mostraram que a dor reduziu em 67%, quando comparado os níveis de dor antes e após a aplicação do laser no mesmo dia. Pode-se observar também uma redução da dor no mesmo indivíduo durante os cinco dias consecutivos de tratamento. A melhora no decorrer dos dias foi associada também ao uso de analgésicos e a melhora do quadro clínico do paciente.

Ciais et al. (1992) estudaram o laser de baixa potência para prevenção e tratamento da mucosite induzida por quimioterapia. Foram estudados 67 pacientes com tumores de origens variadas, submetidos a protocolos quimioterápicos a base de 5-FU. Os pacientes foram divididos em três grupos: grupo controle - não recebeu aplicação de laser, grupo terapêutico - recebeu laser se desenvolveu mucosite e volta para seu grupo de origem e grupo que recebeu laser preventivo antes de cada um dos ciclos. O laser utilizado foi o de He-Ne, emissão contínua, comprimento de onda 632nm, potência de 25mW, durante 3 minutos. As áreas tratadas foram lábios superior e inferior, dois lados da língua, quatro quadrantes gengivais e palato. Cada sessão usou dose total de 54J com densidade de energia de 0,75 J/cm². A aplicação preventiva foi realizada durante os cinco dias do ciclo de quimioterapia. No grupo

controle, 21 pacientes realizaram 53 ciclos de quimioterapia, onde em 30 ciclos (57%) dos casos não apresentaram mucosite, 23 ciclos (43%) dos casos apresentaram mucosite e com 15 casos considerados severos ou muito severos, os quais receberam laser terapêutico. No grupo terapêutico, 21 pacientes realizaram laser terapêutico, onde em 50 ciclos (18%) dos casos não manifestaram mucosite, enquanto 23 ciclos (82%) apresentaram mucosite, oito entre eles grau 1 ou 2 e 15 com graus mais severos. No grupo preventivo, 25 pacientes participaram de 101 ciclos com aplicação de laser preventivo; 95 ciclos (94%) dos casos não apresentaram mucosite, nos seis ciclos que desenvolveram mucosite nenhum foi considerado severo. Desta forma, puderam observar mucosite em 43% na população controle e apenas 6% de mucosite no grupo tratado.

Arun Maiya, Sagar e Fernandes (2006) avaliaram 50 pacientes com carcinoma de cavidade oral sob radioterapia. Os pacientes foram divididos em dois grupos: estudo e controle. O grupo de estudo foi tratado com laser de Hélio-Neônio, comprimento de onda de 632,8nm, potência de 10 mW e densidade de energia de 1,8J/cm². A aplicação de laser foi realizada durante a radioterapia. Os resultados mostraram que no grupo estudado a média da dor e os graus de mucosite foram significativamente menores que no grupo controle.

Bensadoun et al. (1999) realizaram estudo com laser de baixa potência de He/Ne na prevenção de mucosite em pacientes submetidos a radioterapia exclusiva. Os 30 pacientes portadores de carcinoma de orofaringe, hipofaringe e de cavidade oral foram divididos em dois grupos: um com aplicação de laser e outro com aplicação placebo. Os pacientes receberam aplicação durante 5 dias consecutivos durante todo o período da radioterapia. O laser foi aplicado em 9 áreas da cavidade oral, nas regiões mais posteriores. O laser utilizado foi de emissão contínua,

comprimento de onda de 632,8nm, potência de 60mW e 25mW, a média de densidade de energia foi de $2\text{J}/\text{cm}^2$, com tempo de aplicação de 33s por ponto. A aplicação de laser realizada durante as 7 semanas de radioterapia reduziu significativamente o grau de mucosite e a intensidade da dor. No grupo tratado, o pico de severidade da mucosite se instalou mais tardiamente do que no grupo placebo e o tempo de duração do quadro de mucosite reduzido. Com este estudo os autores concluíram que irradiações com laser em baixa intensidade são capazes de reduzir a severidade e duração da mucosite oral associada com a radioterapia.

Paper	Pacientes	Doença de base	Tipo laser, regime	Resultado	Grupos
Schubert et al. 2007	70 pacs;	TMO	GaAIAs, 650nm (40mW) e 780nm (60mW); 2J/cm ² ; 7 a 13 dias	650nm mais efetivo que o 780nm	Placebo Laser 650 Laser 780
Antunes et al. 2007	38 pacs, idade igual ou maior 18 anos	TMO	InGaAlP; 660nm; 46,7mW; 4J/cm ² ; + de 10 dias	Melhora na evolução da sintomatologia, sem significância estatística	Placebo Laser
Cruz et al. 2007	60 pacs, 13-18anos	TMO	Não citado; 780nm; 60mW; 4J/cm ² 5 dias	Não houve diferença significativa	3 grupos de quimioterápicos, randomizados para receber ou não laser preventivo.
Migliorati et al. 2001	11 pacs	TMO	GaAIAs; 780nm; 60mW; 2J/cm ² ; 10 dias	Bom alívio da sintomatologia dolorosa	Grupo único
Cowen et al. 1997	30 pacs;	TMO	He-Ne; 632,8nm; 60mW; 1,5J/cm ² ; 5 dias	Melhora significativa do ponto de vista estatístico, com menor severidade dos quadros e menor duração.	Placebo Laser preventivo
Barasch et al. 1995	20 pacs	TMO	HeNe; 632,8nm; 25mW; 1J/cm ² ; 5 dias	Melhora estatística comparando-se o lado tratado com o não tratado	Um lado da mucosa aplicação e o outro lado controle
Nes e Posso, 2005	13 pacs	Pacs neoplasias diversas sob quimioterapia	AsGaAl; 830nm; 250mW; 35J/cm ² ; 5 dias	Resultados significativos para redução da dor	Não teve grupo controle
Ciais et al. 1992	67 pacs; quimio com 5-FU	Neoplasias diversas	He-Ne; 632nm; 25mW; 0,75J/cm ² ; 5 dias	6% de mucosite no grupo preventivo e 43% no grupo geral	Controle Terapêutico Laser preventivo
Arun Maiya, Sagar e Fernandes, 2006	50 pacs	Neoplasia de boca	HeNe, 632,8nm, 10mW, 1,8J/cm ² , durante a radioterapia	Resultados significativos para a redução da dor e severidade da mucosite.	Grupo controle Grupo laser
Bensadoun et al. 1999	30 pacs, radioterapia	Neoplasia de boca e orofaringe	HeNe; 632,8nm; 60 ou 25mW; 2J/cm ² ; 7 semanas	Redução significativa do grau de mucosite e intensidade da dor	Placebo Laser

Quadro 2.1 – Trabalhos publicados com a utilização do laser de baixa potência para tratamento e prevenção de mucosite oral

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar a eficácia da aplicação preventiva do Laser de Baixa Potência de AlGaInP a 660nm na expressão de mucosite em pacientes portadores de adenocarcinoma de cólon submetidos ao tratamento quimioterápico com fluorouracil (5-FU) e ácido folínico (Leucovorin®), utilizando grupo controle e metodologia simples-cego, buscando ainda investigar as influências de variáveis demográficas (idade e sexo), subjetivas (xerostomia e paladar) e objetivas (história médica).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Casuística

A população estudada constituiu-se de pacientes portadores de adenocarcinoma de cólon, que utilizaram protocolo quimioterápico composto de Fluorouracil e ácido folínico (Leucovorin®), em doses calculadas de acordo com a superfície corpórea. O protocolo utilizado foi de 425 mg/m² de fluorouracil e 20 mg/m² de ácido folínico, ambos infundidos por via endovenosa em cinco dias consecutivos (D1 – D5) por aproximadamente duas horas diárias. Foram realizados seis ciclos com intervalo de 28 dias entre eles, segundo protocolo “Mayo Clinic Regimen” (TSALIC et al., 2003). O trabalho foi realizado em uma clínica particular de quimioterapia (Oncoclin).

Os pacientes foram distribuídos de forma seqüencial e alternados entre dois grupos, na razão de alocação de 1/1: grupo controle (C), onde os pacientes não receberam aplicação preventiva do laser de baixa potência; e grupo laser preventivo (LP) onde tal aplicação foi proporcionada.

A pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da FOUSP (Parecer 179/03 e Protocolo 152/03) (Anexo A).

Os critérios de inclusão utilizados foram: pacientes adultos, portadores de adenocarcinoma de cólon, submetidos ao tratamento quimioterápico descrito e

anuência aos termos do formulário de consentimento livre e esclarecido (apêndice A).

Foram excluídos do estudo os pacientes que não completaram o primeiro ciclo de quimioterapia devido a óbito ou abandono de tratamento.

4.2 Materiais

4.2.1 Aparelho de laser de baixa potência

O aparelho de laser de baixa potência utilizado foi o Twin-Laser, MMOptics, São Carlos, Brasil, com comprimento de onda de 660nm, vermelho visível, potência de 40mW, meio ativo semiconductor diodo AlGaInP, diâmetro da ponteira de 0,04cm² e frequência de modo contínuo (Quadro 4.1) (Anexo B, figura 6).

1. Equipamento	Laser de Baixa Potência – Twin Laser - MM Optics
2. Comprimento de onda	660nm
3. Densidade de Energia ou dose ou fluência ou exposição radiante	3J/cm ²
4. Potência	40mW ou 0,04W
5. Área do feixe	0,04cm ²
6. Densidade de Potência ou irradiância ou intensidade	1 W/cm ²
7. Energia por ponto	0,12J
8. Tempo de Aplicação por ponto	3 s
9. Número total de pontos por segmento da mucosa/região	15 a 30 pontos*
10. Número total de pontos (boca toda)	100 a 200 pontos*
11. Distância entre os pontos	1 cm
12. Energia aplicada por região	1,8 a 3,6 J
13. Energia total aplicada	12 a 24J
14. Tempo total	Média de 20min
15. Freqüência	Modo contínuo

* O número de pontos variou de acordo com a extensão da área da mucosa irradiada.

Quadro 4.1 – Parâmetros do Laser de Baixa Potência utilizado

4.2.2 Ficha clínica

Na ficha clínica utilizada foram coletados dados de identificação do paciente, história da doença, protocolo terapêutico em curso, história médica e estomatológica, hábitos, estado geral do paciente e características objetivas das condições de saúde bucal. A mesma ficha foi utilizada para o acompanhamento do paciente durante o período de tratamento para registro das variáveis objetivas e subjetivas observadas no estudo (apêndice B).

Para avaliação de sintomatologia foi utilizada escala visual analógica (VAS), representada por uma linha horizontal de dez centímetros impressa em folha de papel branco, solicitando-se ao paciente que marcasse sobre a linha o grau de desconforto correspondente (dor/xerostomia), sendo que a extremidade esquerda correspondia à ausência de sintomas e a extremidade direita correspondia à sintomatologia extrema ou à pior imaginável. Essas explicações foram fornecidas a cada paciente, oralmente, até que houvesse compreensão clara do procedimento. As respectivas medidas foram transferidas às planilhas de dados.

4.3 Método

4.3.1 Procedimentos gerais

Os pacientes foram atendidos individualmente em sala de exame privativa, em ambiente tranqüilo e reservado para coleta dos dados.

Procedido ao exame clínico completo, todos os pacientes receberam orientação quanto aos cuidados de higiene bucal; manutenção das próteses, quando pertinente, e indicação de profissional para execução dos procedimentos odontológicos necessários. Como cuidados de higiene oral foi recomendado o uso de escova macia de cabeça pequena quatro vezes ao dia e fio dental à noite para os pacientes dentados. Para os desdentados foi orientado o uso de escova macia para higienização da mucosa oral e língua. Os pacientes portadores de próteses removíveis foram orientados quanto à remoção e escovação das mesmas com escova dura e limpeza das próteses com soluções bacteriostáticas ou bactericidas.

Recomendou-se a realização de bochechos com anti-séptico bucal sem álcool (cloreto de cetilpiridínio monohidratado) duas vezes ao dia, a cada 12 horas após escovação. Creme dental fluoretado não abrasivo ou creme dental infantil foram indicados em caso de ardência bucal. A higienização da língua pode ser realizada com o uso de escova ou raspador de língua, de acordo com a preferência do paciente.

Durante os ciclos, os pacientes tiveram investigadas as variáveis subjetivas (xerostomia, dor ou ardência e paladar) e objetivas (sinais de mucosite e

classificação), em todas as consultas, na semana de infusão dos quimioterápicos (semana Qt) e na semana subsequente à infusão de quimioterapia (semana pós-Qt).

A intensidade da xerostomia e o grau de desconforto bucal (dor ou ardência) foram avaliados pela escala VAS, em todas as consultas de acompanhamento, ao início e final da consulta clínica. Na semana Qt a escala VAS foi apresentada (uma para cada variável clínica) antes e após a aplicação ou simulação do laser. Na semana pós-Qt a escala VAS também foi apresentada ao início e no final da consulta, investigando as variáveis subjetivas. Diante da manifestação de mucosite foi aplicado laser com finalidade terapêutica.

Todos os equipamentos e procedimentos de segurança relativos à utilização do aparelho de laser foram seguidos no desenvolvimento da pesquisa, tais como o uso obrigatório de óculos de proteção conforme o comprimento de onda utilizado, para o operador, o paciente e demais profissionais presentes no ambiente. A ponteira do laser foi desinfetada com álcool 70% e revestida com filme de PVC para cada atendimento.

4.3.2 Grupo laser preventivo (LP)

No grupo Laser Preventivo (LP), ao início dos ciclos de quimioterapia (semana Qt), os pacientes foram submetidos à aplicação de irradiação laser em sete sítios da cavidade bucal: lábio superior e inferior, mucosa jugal direita e esquerda, ventre lateral de língua direito e esquerdo e palato mole. A aplicação foi realizada em contato, de forma pontual, em 15 a 30 pontos de cada sítio (dependendo da

extensão da área exibida em cada paciente) observando-se distância de cerca de 1cm entre cada ponto, durante três segundos e densidade de energia aplicada de $3\text{J}/\text{cm}^2$ (Anexo B, figura 5). O procedimento foi repetido ao início dos seis ciclos programados de quimioterapia. Foram despendidos cerca de 50 minutos, em cada sessão, para a coleta dos dados do protocolo de pesquisa e a aplicação do laser propriamente.

4.3.3 Grupo controle (C)

Na semana de início da quimioterapia (semana Qt), os pacientes do grupo controle (C) foram submetidos à aplicação preventiva simulada do laser de baixa potência, nos mesmos sete sítios-alvo utilizados no grupo LP. A fibra óptica da radiação laser permaneceu desconectada do corpo do laser. O paciente ouvia o som do marcador de tempo do aparelho, sem receber nenhuma radiação. Esse tratamento placebo foi realizado em todos os ciclos nos pacientes componentes do grupo controle. De forma semelhante ao grupo laser preventivo, cada sessão utilizou o tempo de 50 minutos, aproximadamente, para a coleta dos dados do protocolo e a aplicação placebo do laser.

4.3.4 Aplicação terapêutica nos quadros de mucosite

Diante da manifestação de mucosite na semana pós-Qt, os pacientes, independentemente do grupo a que pertenceram, receberam irradiação de laser em baixa intensidade com finalidade terapêutica. Essa aplicação foi dispensada com os mesmos parâmetros utilizados para a aplicação preventiva, conforme descrição anterior, restringindo-se a irradiação às áreas da mucosa afetadas, tanto do ponto de vista objetivo quanto contemplando a queixa subjetiva dos pacientes. Foi realizada uma aplicação de laser para os casos de mucosite grau 1 e 2 e, foram realizadas 2 aplicações nos casos de mucosite grau 3, essas duas aplicações aconteceram em dois dias da semana pós-Qt, consecutivos ou não. Os pacientes foram orientados a solicitar novas aplicações terapêuticas do laser em caso de sintomatologia persistente. O tempo despendido nas sessões de laser terapêutico variou de acordo com a intensidade dos quadros e distribuição das lesões de mucosite presentes.

Na ausência de queixa ou sinais suspeitos os pacientes receberam reforço das recomendações gerais e orientação para retornarem para o início do ciclo seguinte de quimioterapia.

Após a avaliação da semana pós-Qt e eventual aplicação terapêutica do laser de baixa potência, os pacientes foram mantidos em seus grupos de origem e orientados a retornarem para o início do próximo ciclo quimioterápico, quando foram submetidos à mesma seqüência de procedimentos: avaliação das variáveis e aplicação do laser LP ou C na semana Qt, e avaliação das variáveis e laser terapêutico, quando requerido na semana pós-Qt.

4.3.5. Análise estatística

A análise estatística teve o objetivo de verificar o efeito preventivo do laser de baixa potência nos pacientes submetidos à quimioterapia; foram comparados os graus de mucosite do grupo Controle (C) com o grupo Laser Preventivo (LP), a diferença dos graus de mucosite entre homens e mulheres, entre pacientes com idade igual ou abaixo e acima de 60 anos, entre os pacientes com e sem xerostomia, e o comportamento do sintoma de boca seca, de dor, de perda de paladar ao longo dos ciclos de quimioterapia. O laser terapêutico foi avaliado para o alívio da dor nos quadros de mucosite desenvolvidos pelos pacientes.

Os testes aplicados foram o de Mann-Whitney, pareado de Wilcoxon, McNemar e χ^2 (qui-quadrado) conforme exigências dos dados. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Casuística

Cinquenta e um pacientes, 32 mulheres e 19 homens, na faixa etária dos 37 aos 82 anos de idade, com média de 62,9 anos, iniciaram o estudo após concordarem e assinarem o consentimento livre e esclarecido. Três pacientes foram excluídos do estudo, um homem do grupo preventivo e duas mulheres do grupo controle; dois em virtude de óbito anterior à conclusão do primeiro ciclo de quimioterapia e uma paciente por mudança do protocolo no início do primeiro ciclo.

O grupo estudado foi constituído de 48 pacientes, com 188 ciclos realizados de quimioterapia: 23 no grupo C (Controle), oito homens, distribuídos na faixa etária dos 37 aos 78 anos, média de 58,6 anos e 15 mulheres, na faixa etária dos 47 aos 82 anos, média de 63,5 anos; e 25 no grupo LP (Laser Preventivo), 10 homens distribuídos na faixa etária dos 42 aos 73 anos, média de 60,2 anos e 15 mulheres na faixa etária dos 50 aos 78 anos de idade, média de 64,9 anos. Em relação à etnia, avaliamos 16 homens e 28 mulheres leucodermas e 2 homens e 2 mulheres não brancos.

A distribuição da casuística entre os grupos e as características obtidas na anamnese encontram-se na Tabela 5.1.

A história médica pregressa dos pacientes registrou 20 casos (41,7%) de hipertensão arterial (sete homens e 13 mulheres), nove casos (18,8%) de diabetes mellitus (dois homens e sete mulheres), cinco casos (10,4%) de gastrite (um homem

e quatro mulheres) e 18 pacientes (nove homens e nove mulheres) sem relato de doença sistêmica (37,5%) (Tabela 5.1).

Dez pacientes (quatro homens e seis mulheres) queixaram-se de boca seca previamente ao início da quimioterapia, e igual número de pacientes, com mesma distribuição entre os sexos, queixou-se de alterações no paladar, também antes do início das infusões quimioterápicas (Tabela 5.1).

Tabela 5.1 - Características gerais da casuística estudada.

	Homens	Mulheres	Total
Faixa etária (anos)	37 - 78	47 - 78	37 - 78
(média)	(59,5)	(64,2)	(62,5)
≤ 60 anos (n)	10	10	20
> 60 anos (n)	8	20	28
Branco (n)	16	28	44
Não branco (n)	2	2	4
Grupo LP (n)	10	15	25
Grupo C (n)	8	15	23
Queixa de BS (sim/não)	4/14	6/24	10/38
Alteração de paladar (sim/não)	4/14	6/24	10/38
Hipertensão arterial (n)	7	13	20
Diabetes mellitus (n)	2	7	9
Gastrite (n)	1	4	5
História médica irrelevante (n)	9	9	18

n = Número da pacientes

Vinte e um pacientes foram controlados e tratados durante todo o período do planejamento terapêutico, ou seja, seis ciclos de quimioterapia, ao longo de aproximadamente sete meses: 10 pacientes do grupo C, sendo dois homens com média de idade de 66 anos e oito mulheres com média de idade de 65,8 anos e 11 do grupo LP, seis homens com média de idade de 61,6 anos de idade e cinco mulheres com média de 69,6 anos de idade (Quadro 5.1).

Vinte e sete pacientes apesar de não terem completado os seis ciclos planejados de quimioterapia tiveram os dados incluídos nos resultados desde que completaram, ao menos, um ciclo de quimioterapia, composto pela semana de infusão e a semana pós infusão de quimioterapia (pós-Qt). Foram 13 pacientes do grupo controle, seis homens com média de idade de 56,1 anos e sete mulheres, com média de idade de 60,8 anos; e 14 pacientes do grupo LP, quatro homens com média de 58 anos de idade e 10 mulheres com média de 62,6 anos de idade. Esse conjunto de pacientes que contribuiu apenas com dados de alguns dos ciclos quimioterápicos caracterizou-se por pacientes que foram incluídos tardiamente no protocolo de pesquisa (12) ou foram desligados do grupo pela modificação no protocolo quimioterápico (9) ou migração (6) para outro serviço (Quadros 5.1 e 5.2).

	Homens		Mulheres		Total
	Número (N)	faixa etária (anos) (média)	Número (N)	faixa etária (anos) (média)	
C ciclos completos	2	54-78 (66,0)	8	56 - 77 (65,8)	10
C ciclos parciais	6	37 – 67 (56,1)	7	47 – 71 (60,8)	13
LP ciclos completos	6	56 – 73 (61,6)	5	63 – 78 (69,6)	11
LP ciclos parciais	4	42 – 73 (58,0)	10	50 – 76 (62,6)	14
Total	18	37 -78 (59,5)	30	47 – 78 (64,2)	48

C = grupo controle; LP = grupo laser preventivo

Quadro 5.1 – Distribuição da casuística, segundo sexo, grupo e ciclos quimioterápicos acompanhados.

Ciclos	Homens (18)		Mulheres (30)		Total (48)
	C	LP	C	LP	
1	8	10	15	15	48
2	5	7	14	14	40
3	4	7	10	11	32
4	4	6	9	6	25
5	2	6	9	5	22
6	2	6	8	5	21
Total ciclos	25	42	65	56	188

C = grupo controle; LP = grupo laser preventivo

Quadro 5.2 – Distribuição da casuística ao longo dos ciclos de quimioterapia, segundo os grupos e sexo.

5.2 Mucosite

Entre os pacientes que cumpriram os seis ciclos planejados de quimioterapia (21), quatro (19%) não apresentaram qualquer sinal de mucosite em nenhum dos ciclos, dois (9,5%) apresentaram apenas um episódio de mucosite, três (14,2%) sofreram três episódios e 12 pacientes (57,1%) exibiram três ou mais episódios de mucosite em diversos graus de severidade. Destes últimos pacientes, dois apresentaram mucosite em todos os ciclos de quimioterapia a que foram submetidos (Tabela 5.2). Neste grupo de pacientes que cumpriu 126 ciclos de quimioterapia (semana de infusão – Qt e semana pós Qt), observamos 63 ciclos sem sinais de mucosite (50%), 27 ciclos (21,4%) com mucosite grau 1, 26 ciclos (20,6%) com mucosite grau 2, 10 ciclos de mucosite grau 3 (7,9%) e nenhuma ocorrência de mucosite grau 4 (Tabela 5.3, Gráfico 5.1). Para o total de 48 pacientes, a distribuição de mucosites foi a seguinte: 22% de grau 1; 18% de grau 2; 10% de grau 3; nenhum grau 4 e 49% de grau 0 (Tabela 5.4, Gráfico 5.2). Ocorreram 95 episódios de mucosite nos 188 ciclos de quimioterapia cumpridos pela casuística. As mesmas informações para os grupos LP e C encontram-se na Tabela 5.5.

O grupo de 27 pacientes que cumpriu parcialmente o planejamento quimioterápico contribuiu com dados referentes a 62 ciclos de quimioterapia. Oito desses pacientes (29,6%) não exibiram mucosite em nenhum dos ciclos, nove (33,3%) apresentaram um único episódio de mucosite, oito (29,6%) apresentaram dois episódios e dois pacientes (7,4 %) exibiram três ou mais episódios de mucosite em diversos graus de severidade (Tabela 5.2). Nos 62 ciclos de quimioterapia destes

27 pacientes, não ocorreu mucosite em 29 ciclos (47,5%), houve mucosite grau 1 em 14 ciclos (22,9%), grau 2 em nove ciclos (14,7%) e grau 3 de mucosite em outros nove ciclos (14,7%).

Observamos um total de 95 episódios de mucosite nos 188 ciclos de quimioterapia dos 48 pacientes incluídos no estudo. Nos 126 ciclos realizados pelos 21 pacientes que cumpriram todo o protocolo, ocorreram 63 episódios de mucosite.

Tabela 5.2 - Episódios de mucosite por sexo e grupo ao longo dos seis ciclos de quimioterapia.

Episódios de mucosite	H LP N (n)	M LP N (n)	Total LP N (n)	H C N (n)	M C N (n)	Total C N (n)	Total Geral N (n)
0	4 (1)	1 (0)	5 (1)	4 (1)	3 (2)	7 (3)	12 (4)
1	0 (0)	3 (1)	3 (1)	3 (0)	5 (1)	8 (1)	11 (2)
2	2 (1)	5 (0)	7 (1)	1 (1)	3 (1)	4 (2)	11 (3)
3	1 (1)	1 (0)	2 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	3 (2)
4	2 (2)	1 (0)	3 (2)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	4 (3)
5	1 (1)	3 (3)	4 (4)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	5 (5)
6	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Total	10 (6)	15 (5)	25 (11)	8 (2)	15 (8)	23 (10)	48 (21)

N (n): N= número de pacientes da casuística; (n)= número de pacientes do grupo que completou os seis ciclos da quimioterapia programada.

LP= grupo laser preventivo; C= grupo controle; H= homens; M= mulheres

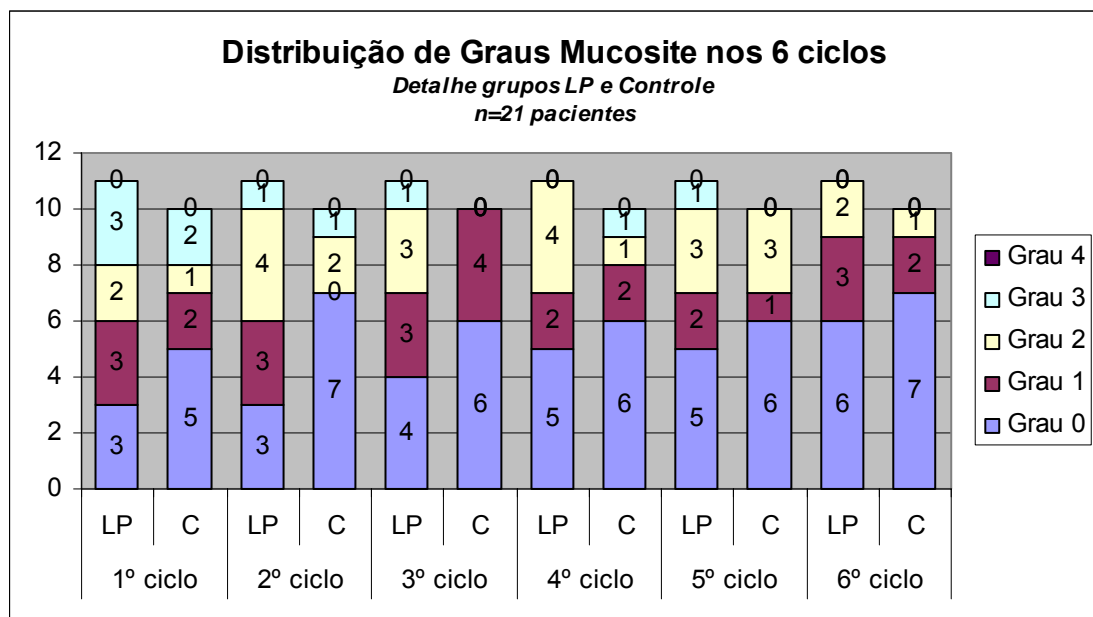


Gráfico 5.1 – Distribuição da mucosites, segundo o grau, o grupo e os ciclos de quimioterapia (base 21 pacientes)

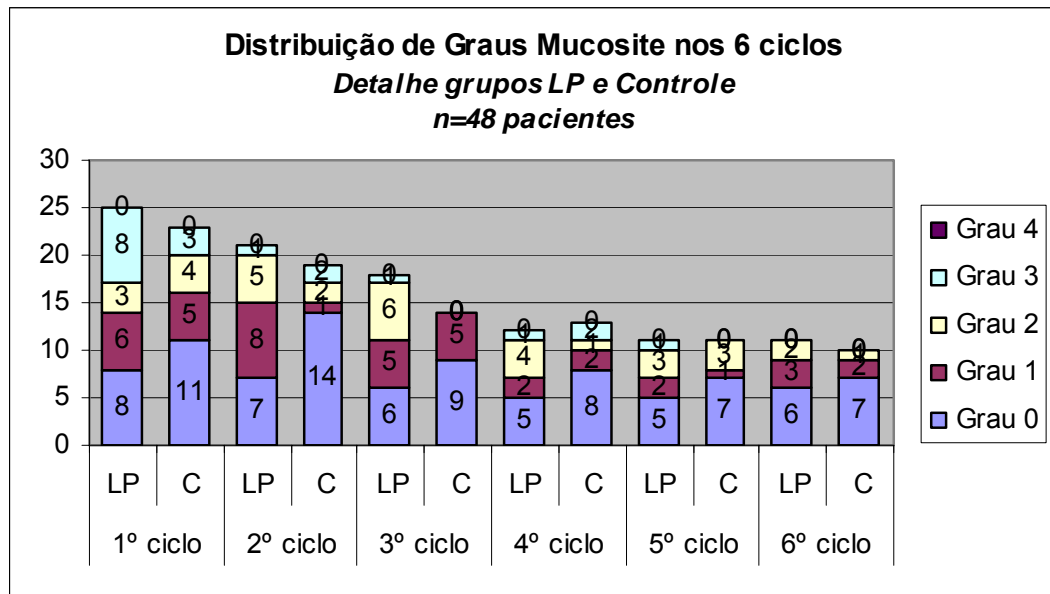


Gráfico 5.2 – Distribuição das mucosites, segundo o grau, o grupo e os ciclos de quimioterapia (base 48 pacientes)

Tabela 5.3 - Grupo de 21 pacientes que completaram os 6 ciclos

	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	5º ciclo	6º ciclo	126 ciclos	
Grau 0	8	10	10	11	11	13	63	50%
Grau 1	5	3	7	4	3	5	27	21%
Grau 2	3	6	3	5	6	3	26	21%
Grau 3	5	2	1	1	1	0	10	8%
Grau 4	0	0	0	0	0	0	0	0%
N	21	21	21	21	21	21	126	100%

Tabela 5.4 - Grupo total de pacientes com ciclos completos e parciais

	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	4º ciclo	5º ciclo	6º ciclo	188 ciclos	
Grau 0	19	21	15	13	12	13	93	49%
Grau 1	11	9	10	4	3	5	42	22%
Grau 2	7	7	6	5	6	3	34	18%
Grau 3	11	3	1	3	1	0	19	10%
Grau 4	0	0	0	0	0	0	0	0%
N	48	40	32	25	22	21	188	100%

Tabela 5.5 - Distribuição de pacientes e ciclos segundo o grau de mucosite (WHO)

Graus de mucosite	Pacientes LP 25* (11)**	Pacientes grupo C 23* (10)**	Total pacientes. 48* (21)**	Ciclos LP (98)	Ciclos C (90)	Total ciclos (188)
0	18 (10)	18 (9)	36 (19)	37	56	93
1	12 (6)	10 (6)	22 (12)	26	16	42
2	13 (9)	8 (5)	21 (14)	23	11	34
3	9 (4)	4 (2)	13 (6)	12	7	19
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	0

* = n de pacientes que cumpriram ao menos um ciclo de quimioterapia

** = n de pacientes que cumpriram todos os seis ciclos programados

Os graus de mucosite ao longo dos seis ciclos de quimioterapia nos 21 pacientes que cumpriram todo o protocolo encontram-se na Tabela 5.6, onde se percebe que os maiores graus de mucosite ocorreram, em geral, nos primeiros ciclos aplicados. Além disso, os pacientes que manifestaram mucosite mais severa (graus 2 ou 3) nos primeiros ciclos foram também aqueles que apresentaram maior número de episódios e maior severidade no decorrer do tratamento. O contrário sucedeu entre os indivíduos que não manifestaram graus severos de mucosite nos dois primeiros ciclos. A evolução dos graus de mucosite dos grupos de 21 e 48 pacientes encontra-se, respectivamente, nos Gráficos 5.3 e 5.4 (ver figuras 1-4, Anexo B).

Tabela 5.6 - Graus de mucosite desenvolvidos durante os seis ciclos de quimioterapia, segundo grupo, sexo e idade

Grupo	Sexo	Idade	Graus de mucosite
C	f	56	0,0,0,0,0,0
C	f	56	2,0,0,0,2,1
C	f	58	3,3,1,3,2,2
C	f	63	0,0,0,2,2,0
C	f	65	1,2,1,0,0,1
C	f	76	3,2,1,1,1,0
C	f	76	0,0,0,0,0,0
C	f	77	0,0,0,1,0,0
C	m	54	1,0,1,0,0,0
C	m	78	0,0,0,0,0,0
LP	f	63	1,0,1,1,1,1
LP	f	64	1,2,3,2,3,0
LP	f	66	3,3,2,2,2,2
LP	f	77	0,0,0,0,2,0
LP	f	78	3,2,2,2,0,2
LP	m	56	0,1,1,0,2,1
LP	m	57	3,2,0,1,1,1
LP	m	57	0,0,0,0,0,0
LP	m	63	1,1,1,2,0,0
LP	m	64	2,1,2,0,0,0
LP	m	73	2,2,0,0,0,0

Graus de mucosite= seqüência dos graus de mucosite (escala WHO) apresentados ao longo dos seis ciclos de quimioterapia.

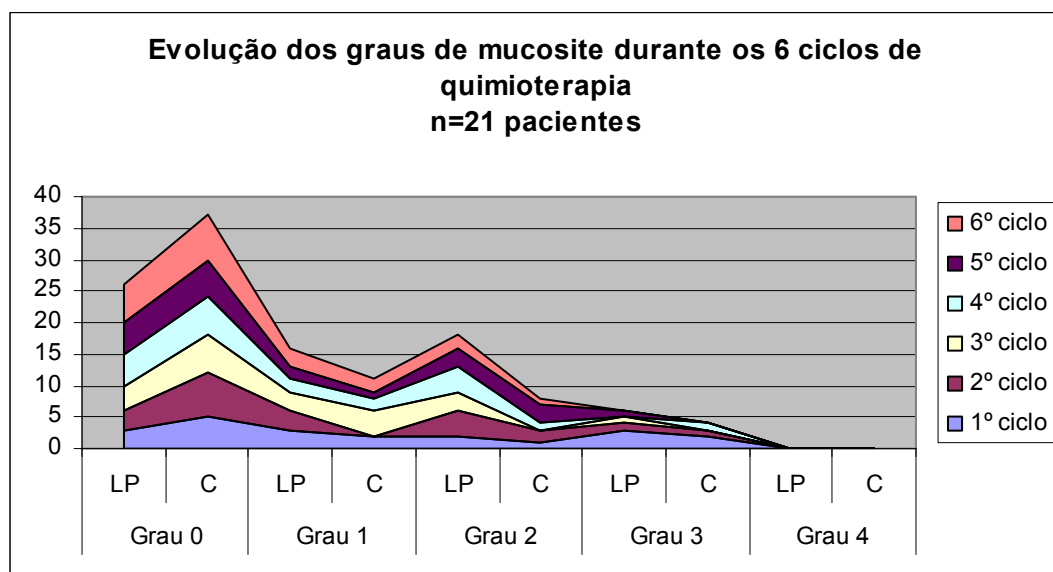


Gráfico 5.3 – Comportamento dos graus de mucosite durante os seis ciclos de quimioterapia (base 21 pacientes).

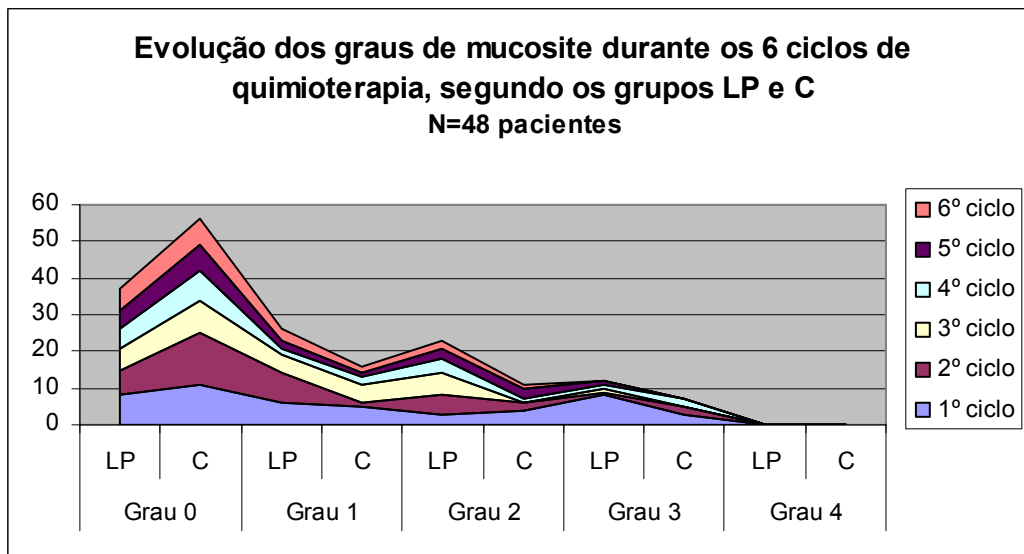


Gráfico 5.4 – Comportamento dos graus de mucosite durante os seis ciclos de quimioterapia (base 48 pacientes)

A ocorrência de mucosite nos pacientes portadores de doenças crônicas pregressas mostrou-se mais severa, principalmente nos portadores de diabetes mellitus e gastrite, enquanto nos pacientes sem registro de doenças sistêmicas a severidade da mucosite foi menor (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 - Ocorrência de mucosite, segundo grau e história médica progressa

Graus de mucosite	Geral*	HAS	DM	Gastrite	Total parcial#	SDS
0	93 (49,5%)	31 (41,3%)	4 (8,8%)	4 (19%)	39 (27,7%)	49 (61,2%)
1	42 (22,3%)	14 (18,7%)	9 (20%)	2 (9,5%)	25 (17,7)	16 (20%)
2	34 (18,1%)	18 (24%)	7 (15,6%)	7 (33,4%)	32 (22,7%)	11 (13,8%)
3	19 (10,1%)	12 (16%)	25 (55,6%)	8 (38,1%)	45 (31,9%)	4 (5%)
4	0	0	0	0	0	0
Total	188 (100%)	75 (100%)	45 (100%)	21 (100%)	141 (100%)	80 (100%)

*= total de ciclos estudados, HAS= hipertensão arterial, DM= diabetes mellitus, l#= total de pacientes portadores de alguma doença sistêmica, SDS= sem doença sistêmica

Os pacientes com queixa de alteração de paladar previamente ao início dos ciclos de quimioterapia apresentaram maior ocorrência de mucosite grau 3 (16,7%), quando comparados aos pacientes com queixa de xerostomia (8,8%) e à casuística geral (10,1%), que demonstraram porcentagens semelhantes de ocorrência nos diversos graus de mucosite observados. (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 - Distribuição dos pacientes com queixa de boca seca e alteração de paladar prévia ao tratamento quimioterápico relacionado aos graus de mucosite

Graus de mucosite	Geral (ciclos)	Boca seca		Alteração de paladar	
		10		10	
		Pacientes	Ciclos	Pacientes	Ciclos
0	93 (49,5%)	6	21 (46,7%)	6	12 (40%)
1	42 (22,3%)	5	12 (26,7%)	6	7 (23,3%)
2	34 (18,1%)	4	8 (17,8%)	4	6 (20%)
3	19 (10,1%)	3	4 (8,8%)	3	5 (16,7%)
4	0	0	0	0	0 (0%)
Total	188 (100%)		45		30

5.3 Laser Terapêutico

Trinta e seis pacientes receberam terapia de laser em baixa potência para alívio da sintomatologia associada à mucosite oral em algum dos ciclos de quimioterapia. Dezoito destes pacientes completaram os seis ciclos programados de quimioterapia e 18 cumpriram parte dos ciclos programados.

No grupo Laser Preventivo foram tratados 63 episódios de mucosite, 11 ocorrências grau 3, 21 grau 2, 24 grau 1 e 7 grau 0; enquanto no grupo Controle foram tratados 35 episódios de mucosite, 7 grau 3, 11 grau 2, 12 grau 1 e 5 grau 0 (Tabela 5.9).

O alívio da dor proporcionado aos pacientes em todos os casos tratados foi significativo e mensurado por meio da escala visual analógica (VAS).

Tabela 5.9 - Aplicações de laser terapêutico segundo o grau de mucosite e ciclos de quimioterapia

Graus de mucosite	Ciclo 1 LP/C	Ciclo 2 LP/C	Ciclo 3 LP/C	Ciclo 4 LP/C	Ciclo 5 LP/C	Ciclo 6 LP/C	Total LP/C
0	0/0	1/2	1/0	2/2	1/0	2/1	7/5
1	5/4	8/1	4/4	2/2	2/0	3/1	24/12
2	2/4	5/2	5/0	4/1	3/3	2/1	21/11
3	7/3	1/2	1/0	1/2	1/0	0/0	11/7
Total	14/11	15/7	11/4	9/7	7/3	7/3	63/35

5.4 Análise estatística

5.4.1 Mucosite

O teste de Mann-Whitney utilizado para verificar a existência de diferença na ocorrência de mucosite entre os grupos LP e C nos seis ciclos de quimioterapia demonstrou significância para a ocorrência de mucosite apenas na semana pós-QT do terceiro ciclo de quimioterapia (11 pacientes do grupo LP contra apenas 5 do grupo controle). Mostrou, também, diferença estatística na ocorrência de mucosite entre homens e mulheres, apenas no primeiro ciclo de quimioterapia (21 mulheres contra 8 homens). Entre as faixas etárias (menor ou igual e maior que 60 anos de idade) a diferença ocorreu no período pós-QT do segundo ciclo (15 pacientes acima de 60 anos de idade com mucosite, contra apenas quatro pacientes abaixo dos 60 anos).

O teste pareado de Wilcoxon foi utilizado para avaliar diferença entre a semana QT e pós-QT nos grupos LP e C e mostrou diferença estatística para ambos os grupos em todos os ciclos, à exceção do grupo C, no terceiro ciclo (ocorrência de apenas 5 casos de mucosite grau 1 na semana pós-QT).

5.4.2 Xerostomia

O teste de McNemar e o teste do qui-quadrado, utilizados para avaliar a presença e ausência do sintoma de boca seca entre a semana Qt e pós-Qt, nos grupos LP e Controle, não apontaram diferença estatística em nenhum dos seis ciclos de quimioterapia.

O teste pareado de Wilcoxon foi utilizado para avaliação da diferença na qualificação do sintoma de boca seca, segundo escala VAS, entre os dados da semana Qt e da semana pós-Qt dos grupos LP e C. No grupo LP houve diferença nos ciclos 1,3 e 4; enquanto no grupo C as diferenças foram evidenciadas nos ciclos 3, 4 e 5.

5.4.3 Paladar

A perda de paladar entre a semana Qt e a semana pós-Qt nos grupos LP e C foi analisada pelo teste de McNemar e mostrou os seguintes resultados: diferença estatística nos ciclos 1, 2, 3 e 4; não se observando significância nos ciclos 5 e 6.

5.4.4 Dor

O sintoma dor/desconforto foi avaliado ao início e no final de todas as consultas, nas semanas Qt e pós-Qt. Lembrando que a aplicação da irradiação laser, preventivo ou placebo, foi realizada apenas na semana QT.

O teste pareado de Wilcoxon apontou diferença estatística nas comparações na semana Qt no grupo LP, antes e após a irradiação, nos ciclos 1,3 e 4. Na semana pós-Qt, grupo LP, ciclos 1,2,3,4,5 e 6. Na semana Qt grupo controle ciclo 2. Na semana pós Qt, grupo controle, ciclo 1,2,3 e 4.

5.4.5 Laser Terapêutico

Trinta e seis pacientes, entre os que desenvolveram mucosite, foram submetidos a tratamento com o laser de baixa potência, dezoito pacientes do grupo que completou os seis ciclos de quimioterapia e 18 entre os que cumpriram parcialmente o protocolo terapêutico. Aplicamos o teste pareado de Wilcoxon para avaliação do resultado desta terapêutica considerando a melhora da sintomatologia, mensurada por escala VAS, obtendo os seguintes resultados:

No grupo controle houve melhora significativa ao nível de 5% em 12 pacientes com mucosite grau 1 e sete pacientes com mucosite grau 3. Onze pacientes com mucosite grau 2, submetidos ao laser com finalidade terapêutica mostraram melhora significativa ao nível de 1%.

No grupo laser preventivo houve melhora significativa ao nível de 1% em 24 pacientes com mucosite grau 1, 21 pacientes com mucosite grau 2 e 11 pacientes com mucosite grau 3.

6 DISCUSSÃO

A prática profissional concentrada na assistência a pacientes de clínica oncológica sob tratamento anti-neoplásico proporciona o convívio com as complicações produzidas pelas terapias aplicadas, especialmente as decorrentes da quimioterapia. Observa-se que a população tratada de adenocarcinoma de cólon e submetida a protocolo contendo fluorouracil (5-FU) manifesta mucosite oral com relativa frequência.

O 5-FU, apesar de representar uma das primeiras drogas utilizadas para tratamento de neoplasias gastrintestinais, ainda é utilizado de forma eficiente para diversos tipos de câncer (DELAP, 1996; GARICOCHEA; AZAMBUJA, 2002). Trata-se de um antimetabólito que interfere na duplicação e separação das cadeias do DNA (DELAP, 1996; DREIZEN, 1990). A combinação com outras drogas potencializou a sua efetividade, apesar de também ocasionar maiores efeitos colaterais indesejáveis (LOPRINZI; DOSE, 1990; POON et al., 1991; SCHWARTSMANN; MORAES FILHO; SILVER, 1991). O protocolo quimioterápico aplicado aos pacientes acompanhados neste trabalho contemplou as tendências mais atuais na utilização do 5-FU, ao optar pela administração em “bolus” e combinação ao ácido folínico, mantendo-se estreito controle hematológico para adequação e seguimento do tratamento (GARICOCHEA; AZAMBUJA, 2002; POON et al., 1991).

Vários autores investigaram a presença de quimioterápicos, administrados por via endovenosa, na saliva, sugerindo possível toxicidade local (BARRET, 1987; EPSTEIN et al., 2002; MILANO et al., 1989; SLAVIK; WU; RILEY, 1993). Outros

relacionaram efeitos sobre a composição e fluxo salivares associados à quimioterapia como possível causa de interferência na expressão da mucosite oral (EPSTEIN et al., 2002; JANKOVIC et al., 1995; McCARTHY et al., 1998). Embora esses fatos possam contribuir com a instalação e severidade dos quadros de mucosite associada à quimioterapia, certamente os mecanismos envolvidos estão decisivamente ligados à imunidade e processos de reparo tecidual individuais, desde que os resultados, em uma população com mesma doença de base e protocolo terapêutico, exibiram indivíduos sem expressão de mucosite em seis ciclos; indivíduos com mucosite em todos os ciclos quimioterápicos aplicados e toda a gama de combinações entre esses dois pólos.

Diversos autores ressaltam a importância do controle da microbiota bucal e a sua interferência no sentido do agravamento da mucosite oral (EPSTEIN; SCHUBERT, 1999; LOCKART; SONIS, 1981b; PLEVOVA, 1999; SCHUBERT et al., 1992). Os trabalhos que avaliaram a influência de um bom controle de higiene bucal na expressão de mucosites associadas a tratamentos anti-neoplásicos suportam esse fato (BOROWSKI et al., 1994; BONNAURE-MALLET et al., 1998). Os pacientes examinados neste trabalho foram inicialmente instruídos acerca da importância da manutenção de uma adequada higiene oral e submeteram-se a uma avaliação estomatológica completa, por parte da pesquisadora, sendo indicadas as necessidades terapêuticas pertinentes.

Quanto ao aspecto da interferência de agentes microbianos na expressão da mucosite, seria intuitivo considerar uma correlação positiva, entretanto, excluídos os casos de mucosite grau quatro, onde pode haver quadros dramáticos com disseminação da infecção e morte do paciente, não há, na prática, uma preocupação com identificação ou pesquisa de microrganismos especificamente envolvidos na

expressão de mucosite. Alguns autores estudaram a interferência de infecções virais e fúngicas relativamente à expressão de mucosite, entretanto não avaliamos estes aspectos neste trabalho, apenas controlando expressões de candidose pseudomembranosa aguda, que não constituíram ocorrência importante (DJURIC et al., 2007; NICOLATOU-GALITIS et al., 2006; PIZZO, 1993 SARAL et al., 1981; SCHUBERT et al., 1990; SONIS, 2002). Na clínica onde foi desenvolvido o projeto, os pacientes são orientados a comunicar qualquer intercorrência durante o tratamento, não sendo procedidas quaisquer investigações microbiológicas rotineiras, entretanto, indica-se aos pacientes colutório à base de cloreto de cetilpiridínio, sem álcool, como auxiliar na higiene bucal. A manifestação clássica da mucosite oral consiste de eritema e ulcerações inespecíficas, o que torna bastante difícil o diagnóstico clínico de doenças infecciosas, como candidose eritematosa ou uma manifestação atípica de infecção herpética, que eventualmente afetam indivíduos imunossuprimidos.

Elting et al. (2003), afirmaram que a ocorrência de mucosite é baixa em pacientes sob quimioterapia para tumores sólidos. Carl (1993), afirmou que cerca de 50% dos pacientes submetidos a terapias anti-neoplásicas desenvolvem efeitos colaterais importantes. Burt et al. (1998) afirmam que a dose e o tipo de quimioterápico permitem prever o desencadeamento de mucosite oral. Sonis (1998) sugeriu complexidade fisiológica individual significativa no desenvolvimento de mucosite. Os resultados obtidos nesta pesquisa apontaram um elevado índice de ocorrência de mucosite ao se considerar todo o período da quimioterapia. A previsibilidade de mucosite dependeria de estudos prospectivos com cada protocolo quimioterápico em uso. A influência do equipamento individual é inegável, desde que observamos pacientes sem nenhum sinal de mucosite durante todos os ciclos

cumpridos e, ao contrário, outros com episódios de mucosite em todos os ciclos quimioterápicos, concordando com as observações de Sonis (1998), desde que o protocolo quimioterápico aplicado foi o mesmo para todos os pacientes do estudo.

A prevalência de neoplasias sólidas é importante tanto em termos nacionais quanto internacionais (INCA, 2005) e a utilização da quimioterapia como recurso terapêutico é ainda crescente, com a incorporação de novos fármacos e rápidas alterações nos protocolos em uso. Neste trabalho, com cerca de dois anos de duração, observamos e desligamos pacientes do grupo estudo, em virtude de modificação em seu regime quimioterápico.

O fluorouracil (5-FU) tem sido incluído entre as drogas com elevado potencial de toxicidade (GENOT; KLASTERSKY, 2005). Symonds (1998), afirmou que 80% dos pacientes que recebem 5-FU desenvolvem algum grau de mucosite. Poon et al. (1989) e Rocke et al. (1993) referem números um pouco menores, afirmando que aproximadamente 40% dos pacientes tratados com fluorouracil (5FU) e ácido folínico desenvolvem mucosite oral. Na casuística estudada, entre os 21 pacientes que se submeteram aos seis ciclos de quimioterapia planejados, apenas quatro pacientes (19%) não desenvolveram mucosite em algum dos ciclos cumpridos, ou seja, 81% desta população manifestaram mucosite durante o tratamento quimioterápico. Em cada ciclo, em média, houve cerca de 50% de indivíduos acometidos por mucosite oral em algum grau (1 a 3, escala WHO), sendo que os quadros mais severos (graus 2 e 3) constituíram cerca de 30% das ocorrências.

Na perspectiva do conforto do paciente, a mucosite oral é um dos efeitos colaterais mais indesejáveis da quimioterapia. O fato de se manifestar precocemente e persistir por até duas semanas (BARACAT; FERNANDES, SILVA, 2000; BENSADOUN et al., 2001; EPSTEIN; SCHUBERT, 1999; SONIS, 1993; SONIS,

1998; PLEVOVA, 1999) impõe ao paciente, que deve cumprir seis ciclos de quimioterapia, e desenvolve mucosite, um estresse adicional considerável.

A possibilidade de se obter efeito preventivo com o laser de baixa potência traria benefício importante a uma população relativamente numerosa (INCA, 2005), incentivando o desenvolvimento deste trabalho. Outras condições interessantes que levaram à proposição deste projeto consistiram do controle de uma população relativamente homogênea do ponto de vista da doença de base e tratamento aplicado, além das facilidades de instalações (proporcionadas pela clínica de oncologia que nos possibilitou o acesso aos pacientes – Oncoclin) e equipamentos disponíveis.

A literatura abriga diversos trabalhos que ensaiaram a aplicação do laser de baixa potência com a intenção de prevenir a instalação da mucosite oral conseqüente à quimioterapia (ANTUNES et al., 2007; BARASCH et al., 1995; COWEN et al., 1997; CRUZ et al., 2007; MIGLIORATI et al., 2001; SCHUBERT et al., 2007). Entretanto, a maioria deles foi realizada em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea, onde o indivíduo recebe condicionamento quimioterápico único, que por sua vez é bastante diverso daquele utilizado pelos pacientes portadores de carcinoma de cólon.

Também pudemos observar alguns trabalhos utilizando laser de baixa potência na prevenção de mucosite em pacientes submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço, onde a mucosite oral ocorre nas áreas de maior incidência da radiação (ARUN MAIYA; SAGAR; FERNANDES, 2006; BENSADOUN et al., 1999; BENSADOUN et al., 2001). Também não se obteve efeito preventivo, embora tenha havido redução da severidade e duração dos quadros de mucosite entre os

pacientes submetidos à laserterapia por cinco dias consecutivos (BENSADOUN et al., 1999).

A metodologia aplicada nesta investigação seguiu alguns parâmetros utilizados em trabalhos semelhantes já publicados e outros constituíram iniciativa pioneira, como o ensaio de uma única aplicação de laser com finalidade preventiva, em virtude da escassez de publicações que tivessem controlado pacientes portadores de neoplasias sólidas e, conseqüentemente, submetidos ao protocolo quimioterápico correspondente (CIAIS et al., 1992; NES; POSSO, 2005).

As informações literárias que dispúnhamos, à época do início deste projeto, acerca da efetividade da aplicação preventiva do laser em baixa intensidade eram bastante variadas e pouco numerosas, a maioria relacionadas a pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. O laser utilizado inicialmente nos estudos de mucosite oral foi o de Hélio-Neônio (He-Ne). Ciais et al. (1992), realizaram um estudo pioneiro com este laser para prevenção e tratamento da mucosite em pacientes sob quimioterapia incluindo o 5-fluorouracil. Barasch et al. (1995) investigaram o uso do laser na prevenção de mucosite de pacientes submetidos ao TMO. Cowen et al. (1997) também realizaram estudo com laser de He-Ne na prevenção de mucosite oral em pacientes transplantados, entretanto os parâmetros de aplicação foram variados, assim como o regime de aplicação. Pesquisas mais recentes utilizaram laser tipo AsGaAl (MIGLIORATI et al., 2001; NES; POSSO, 2005; SCHUBERT et al., 2007), sendo que Antunes et al. (2007) utilizaram o mesmo tipo de laser aplicado neste estudo. Não são muito claras as razões associadas às mudanças do tipo de laser empregado nessas pesquisas, mas acreditamos que a evolução tecnológica tenha papel preponderante neste campo.

O aparelho utilizado foi escolhido em virtude de haver experiência anterior do pesquisador com o equipamento, em aplicações voltadas ao controle sintomático de mucosites decorrentes de quimioterapia. Além disso, as características técnicas do aparelho foram consideradas adequadas aos propósitos da pesquisa – potência, comprimento de onda, densidade de energia dispensada em relação ao tempo de aplicação, confiabilidade dos parâmetros expostos e facilidade de aplicação (ANTUNES et al., 2007; SCHUBERT et al., 2007).

A seleção do comprimento de onda utilizado, de 660nm, baseou-se em publicações anteriores, especialmente no trabalho de Schubert et al. (2007) que estudaram a eficácia do laser de baixa potência comparando dois comprimentos de onda, na prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Constataram que o comprimento de onda de 650nm foi mais eficiente na redução da severidade da mucosite oral e na dor quando comparado com o laser de 780nm.

O comprimento de onda e a fluência ideal para a utilização do laser na prevenção da mucosite oral ainda não estão estabelecidas. Barasch et al. (1995) e Cowen et al. (1997), administraram laser de HeNe (632nm) e densidade de energia de 1 e 1,5J/cm², respectivamente com o benefício de redução nos graus de mucosite e menor tempo de cicatrização. Schubert et al. (2007), utilizaram a fluência de 2J/cm², utilizando o comprimento de onda de 650nm para obter uma deposição apropriada de energia no tecido epitelial. Antunes et al. (2007) aplicaram o laser de baixa potência de diodo (InGaAlP) com 660nm e 4J/cm². Em muitos estudos a fluência varia entre 1 e 5 J/cm² e o benefício máximo está em uma densidade de energia de 3J/cm² (BORTOLETTO et al., 2004). Atualmente, as aplicações de laser de baixa potência com finalidade terapêutica nas mucosites orais utilizam

densidades de energia maiores que as citadas para prevenção. Antunes et al. (2007) utilizaram fluência de $8\text{J}/\text{cm}^2$ e Nes e Posso (2005) aplicaram $35\text{J}/\text{cm}^2$. Notamos que houve um aumento da densidade de energia utilizada para prevenção e tratamento da mucosite oral nos últimos 15 anos, desta forma, seguimos a evolução de conceitos e aplicamos, neste estudo, $3\text{J}/\text{cm}^2$, conforme descrito anteriormente na seção de materiais e métodos. As aplicações terapêuticas, proporcionadas para tratamento de mucosites orais instaladas, na casuística avaliada obedeceram aos mesmos parâmetros utilizados na aplicação preventiva do laser.

A aplicação por pontos, ao invés do sistema de varredura, foi preferida em função de um maior controle da área irradiada e da entrega ou distribuição equitativa da energia por toda a área de mucosa tratada, com o controle do tempo de aplicação e área de influência proporcionada pelo diâmetro da ponteira utilizada. Alguns trabalhos da literatura também utilizaram esta forma de aplicação (ANTUNES et al., 2007; SCHUBERT et al., 2007), mas infelizmente outros estudos não expuseram claramente a metodologia de aplicação do laser, o que impede comparação precisa.

O protocolo de tratamento antineoplásico aplicado à casuística estudada compôs-se de seis ciclos de quimioterapia, com o seguimento de cada paciente por aproximadamente sete meses, o que ocasionou a perda de parte considerável da casuística inicial. De outro lado, essa característica prospectiva possibilitou uma análise única, considerando-se a literatura visitada, do comportamento de um grupo homogêneo de pacientes, ao longo de ciclos repetidos de um mesmo protocolo quimioterápico, quanto à manifestação de mucosite oral. À parte a frustração de não termos obtido resultados preventivos significantes, adquirimos experiência para analisar com maior propriedade as conseqüências da quimioterapia aplicada ao

tratamento de neoplasias sólidas, especialmente a combinação 5-FU/ácido folínico, e propor estratégias de manejo e pesquisa de forma bem mais embasada.

Os pacientes do grupo estudo foram examinados na semana de infusão quimioterápica e na semana posterior, sete dias após a primeira consulta, em todos os ciclos programados. Existiria a possibilidade teórica de que o paciente controlado uma semana após a aplicação, preventiva ou placebo, do laser de baixa potência, poderia desenvolver graus mais severos de mucosite nos dias subseqüentes. A experiência acumulada nos diz o contrário, ou seja, observamos que pacientes portadores de carcinoma de cólon e submetidos ao protocolo quimioterápico em questão, quando desenvolvem mucosite, esta se inicia já ao término do período de infusão. De forma análoga, pacientes examinados no final do período de infusão e controlados uma semana após, poderiam ter desenvolvido uma mucosite grau 1 e não apresentar qualquer sinal clínico à consulta de controle e terem sido classificados como grau 0. Essas possibilidades foram previstas e a forma adotada para controle dessas informações foi a de aplicar anamnese dirigida nas consultas subseqüentes, nos ciclos posteriores. Além disso, todo paciente foi orientado a contatar a pesquisadora, a qualquer tempo, caso necessitasse de suporte informativo ou terapêutico, diante do surgimento ou agravamento da sintomatologia. Não houve registro de qualquer ocorrência que pudesse alterar significativamente a tabulação dos resultados.

Entendemos por irradiação preventiva do laser de baixa potência, sua aplicação sobre a mucosa oral dos pacientes submetidos à quimioterapia para tratamento adjuvante do adenocarcinoma de cólon, na ausência de qualquer sinal ou sintoma clínico de mucosite instalada. A idéia de se realizar uma única aplicação com finalidade de prevenir a mucosite decorrente da quimioterapia em curso, ao

início de cada ciclo quimioterápico, visou verificar a efetividade desta medida, vislumbrando um ganho terapêutico importante a um custo relativamente baixo, tanto material quanto de trabalho profissional.

Além dos aspectos econômicos envolvidos; como a redução de deslocamento dos pacientes; a distribuição física da clínica que suportou o projeto, que dispõe de três unidades de atendimento em diferentes bairros da capital, para onde os pacientes foram agendados, e a necessidade de se manter uma única pesquisadora avaliadora dos quadros também interferiram no método empregado.

A terapêutica da mucosite oral não é ainda completamente satisfatória e também não existe procedimento preventivo eficiente e estabelecido (ANDERSON; SCHROEDER; SKUBITZ, 1998; BENSADOUN et al., 1999; EPSTEIN; SCHUBERT, 2003; LOPRINZI; FOOTE; MICHALAK, 1995; ROCKE et al., 1993; RUBENSTEIN et al., 2004; SCHUBERT; FRANQUIN; NICCOLI-FILHO, 1994; SONIS, 1998; SPIELBERGER et al., 2004).

O laser de baixa potência surgiu como uma alternativa promissora nesse rumo da prevenção da mucosite oral (BENSADOUN et al., 1999; BORTOLETTO et al., 2004; COWEN et al., 1997; KARU, 1989; KARU, 1999; KARU; PYATIBRAT; KALENDO, 2004; PORREAU-SCHNEIDER et al., 1990; SCHUBERT et al., 2007; SONIS, 1993; SONIS, 2002) e, desde então vem sendo aplicado em diferentes populações de pacientes e diversos protocolos terapêuticos. É certo que esses protocolos ainda se caracterizam por uma grande dose de empirismo, desde que muito ainda se desconhece em relação aos mecanismos moleculares envolvidos tanto na expressão das mucosites, quanto na ação do laser de baixa potência. O conforto obtido com as aplicações terapêuticas do laser de baixa potência nas expressões de mucosite e a possibilidade de se evitar, com essa ferramenta, a

instalação de quadros severos e potencialmente letais, justifica a manutenção dessa linha de investigação, embora ainda carente de maior embasamento científico.

O período ideal de aplicação do laser com a finalidade de prevenção de mucosite ainda não está determinado. Diversos estudos avaliaram diferentes metodologias para prevenção de mucosite com laser de baixa potência em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Barasch et al. (1995) iniciaram o tratamento após o início do condicionamento quimioterápico, um dia antes da infusão e continuaram por mais três dias, totalizando 5 dias de tratamento. Cowen et al. (1997) iniciaram o tratamento com o laser no primeiro dia do condicionamento e continuaram até o último dia do mesmo, com total de 5 dias de aplicação. Schubert et al. (2007) estenderam o período de tratamento desde o primeiro dia do condicionamento até dois dias após o transplante, variando as aplicações entre 7 e 13 dias. Antunes et al. (2007) iniciaram o tratamento no princípio do condicionamento e continuaram até a recuperação dos neutrófilos, não especificando exatamente o número de dias do tratamento. Migliorati et al. (2001) realizaram a aplicação de laser durante 10 dias, desde cinco dias antes do transplante até cinco dias após o transplante. Cruz et al. (2007) avaliaram a utilização do laser com finalidade preventiva durante cinco dias, desde o primeiro dia da quimioterapia. Ainda se buscam as bases científicas que expliquem seus efeitos, capacidades e limitações; de forma que muitas das estratégias terapêuticas empregadas ainda se valem do processo da tentativa e erro, onde também nos incluimos.

A aplicação preventiva do laser de baixa potência em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO) pode ser proporcionada em vários dias seguidos, desde que se trata de um grupo de indivíduos que é mantido hospitalizado

por longo período, o que facilita o controle e o acesso. O protocolo de laser preventivo aplicado a esses pacientes consistiu, quase sempre, da irradiação diária desde o período pré-infusão até a semana seguinte à infusão quimioterápica. Evidentemente a intensidade da imunossupressão desenvolvida nesses pacientes é total e o coquetel de quimioterápicos bastante diverso daquele utilizado no grupo de pacientes acompanhados nesta investigação, além das influências do tipo de transplante (autólogo ou alogeneico) e outras condições individuais (BARASCH et al., 1995; COWEN et al., 1997). Esses fatos podem também influenciar nos resultados, desde que ainda se desconhecem muitos dos mecanismos envolvidos nos efeitos tóxicos da quimioterapia, suas inter-relações com os mecanismos fisiológicos de proteção do indivíduo e as características das alterações metabólicas proporcionadas pela irradiação laser em suas diferentes características disponíveis.

A aplicação diária da irradiação laser, durante todo o período de condicionamento nos pacientes TMO, pareceu-nos constituir manobra terapêutica, e não preventiva, visto que os sinais de mucosite se manifestam geralmente logo ao final do período de infusão, de forma que a manutenção da irradiação para além deste período representaria tratamento precoce. Embora inegável a importância de se evitar a instalação da mucosite, também há que se considerar o custo-benefício desse tipo de protocolo, levando-se em conta a incidência de mucosite para cada protocolo quimioterápico e a praticidade de se indicar esse tratamento a pacientes ambulatoriais.

Evidentemente se poderia contestar que a aplicação do laser após o início da infusão, conforme a metodologia utilizada na pesquisa, ainda que nos primeiros dias do ciclo da quimioterapia também combateria ou modificaria uma possível ação molecular dos quimioterápicos infundidos e, por este ponto de vista, também

constituindo terapêutica e não pura prevenção. Comparativamente aos ensaios com pacientes sujeitos ao transplante de medula óssea, aparentemente as irradiações preventivas invadiram o período de expressão clínica da mucosite (SONIS, 2004). Há que se considerar um relativo desconhecimento que ainda envolve as ações fotobiomoduladoras dos lasers de baixa potência. Ainda não estão esclarecidos os reais sítios de influência da irradiação, embora as interpretações dos efeitos clínicos sugiram que a energia seja absorvida pelos cromóforos nas mitocôndrias (BORTOLETTO et al., 2004), ou outras organelas e moléculas específicas, que se responsabilizariam pelos efeitos biológicos. Baseados nos modelos da patobiologia da mucosite, a radiação pode ser útil para reduzir os efeitos das espécies reativas de oxigênio, possivelmente contribuir para a redução nos níveis de citocinas pró-inflamatórias ou prevenir a apoptose das células expostas à terapia antineoplásica (SCHUBERT et al., 2007).

A expressão das mucosites observadas no estudo foi coerente com as descrições constantes da literatura (DONNELLY et al., 2003; EPSTEIN; SCHUBERT, 1999; KÖSTLER et al., 2001; RABER-DURLACHER et al., 2000; SCULLY; SONIS; DIZ, 2006; SONIS, 1998; SONIS et al., 2001) e, felizmente, não houve a ocorrência de mucosite grau 4 em nenhum dos ciclos de quimioterapia acompanhados, o que poderia acarretar hospitalização dos pacientes e mesmo interrupção do tratamento (SONIS, 2004; SONIS; SONIS, 1978).

Utilizamos a classificação da OMS (escala WHO) e concordamos que os parâmetros estabelecidos são bastante claros e de fácil assimilação, o que confere possibilidade de comparação confiável com outros trabalhos. Há referência a outras classificações que apresentam características diversas e avaliam aspectos objetivos distintos, mas acreditamos que a escala WHO confere praticidade e apresenta valor

prognóstico interessante, embora algumas vezes a avaliação clínica não concorde com a severidade dos sintomas expressa pelos pacientes, ou seja, alguns pacientes referem impossibilidade de alimentação diante de quadros pouco expressivos do ponto de vista objetivo, enquanto outros exibem quadro inverso. Apesar de haver margem para críticas dessa classificação, acreditamos que ela cumpre uma função bastante importante, que é a de premiar a nutrição do paciente, indicando de forma clara a necessidade de internação para provimento de alimentação adequada ou mesmo a necessidade de reavaliação do protocolo quimioterápico em uso (SCHUBERT et al., 1992; SONIS et al., 1999; WHO, 1979).

Vale mencionar que o efeito placebo foi quase indiferente nesta pesquisa, desde que obtivemos influência estatisticamente significativa, no quesito dor, apenas em uma única ocasião, na semana Qt do ciclo 2, com o grupo controle manifestando melhora da sintomatologia com a aplicação simulada do laser de baixa potência. Evidencia-se também por esse dado a inoperância de uma única aplicação do laser de AlGaInP na prevenção de mucosite decorrente da quimioterapia à base de 5-FU e ácido fólico.

Chansky, Benedetti e Mcdonald (2005) reportaram que mulheres apresentavam risco maior de desenvolver mucosite induzida pelo 5-FU. Os resultados obtidos concordaram parcialmente com esses autores, desde que observamos um maior número de episódios de mucosite entre as mulheres (Tabela 5.4), mas, do ponto de vista estatístico, esta diferença só foi significativa em um dos ciclos acompanhados (1º ciclo), com 21 mulheres exibindo mucosite contra apenas oito homens.

Relativamente à idade dos pacientes, Raber-Durlacher et al. (2000), observaram que pacientes acima dos 50 anos exibiram mais mucosite oral diante do

mesmo protocolo quimioterápico. Sonis e Sonis (1979) reportaram que crianças apresentam mais mucosite que adultos. A casuística acompanhada, composta exclusivamente por pacientes adultos e arbitrariamente dividida entre maiores e menores ou iguais a 60 anos de idade, contou com 58.3% de pacientes acima dos 60 anos. Estatisticamente só obtivemos significância no período pós-QT do segundo ciclo, registrando 15 pacientes acima de 60 anos de idade com mucosite, contra apenas quatro pacientes abaixo dessa idade.

Observamos que os pacientes portadores de diabetes e gastrite da casuística exibiram maior severidade de mucosite, o que poderia ser explicado pela deficiência de reparo tecidual dos diabéticos e a maior tendência de desenvolver quadros inflamatórios dos portadores de gastrite (McCARTHY et al., 1998; SONIS et al., 2004). Seriam indivíduos também merecedores de maior atenção quanto à sua predisposição de desenvolvimento de mucosite à quimioterapia. Destaca-se que se trata de um número relativamente reduzido de indivíduos (9 diabéticos, 5 com gastrite) e um número ainda menor cumpriu os seis ciclos quimioterápicos, de forma que esses resultados necessitam de investigação adicional.

Antuniassi (2005) e McCarthy et al. (1998), observaram que pacientes portadores de fluxo salivar reduzido, submetidos a protocolo quimioterápico com 5-FU, desenvolveram mais mucosite e em grau mais severo. Esse fato correlaciona-se com os trabalhos que avaliaram a concentração da sIgA, o fluxo salivar e a presença dos diversos quimioterápicos na saliva, em pacientes com manifestação de mucosite oral (EPSTEIN et al., 2002; BARRET, 1987; MILANO et al., 1989; SLAVIK; WU; RILEY, 1993). Nesta pesquisa não realizamos fluxometria salivar, examinamos apenas o sintoma de boca seca, avaliado por meio de anamnese e escala VAS. Houve diferença estatisticamente significativa ocasional, quanto à ocorrência de

mucosite e o sintoma de boca seca prévio à quimioterapia, com pacientes xerostômicos exibindo mais mucosite que os não xerostômicos (Mann-Whitney), entretanto, a análise global dos dados não demonstrou diferença expressiva (Tabela 5.10) quanto esse aspecto.

A avaliação da perda do paladar ao longo dos ciclos de quimioterapia foi procedida segundo questionamento simples aos pacientes quanto à sua qualidade. Os resultados mostraram perda acentuada do paladar na semana pós-Qt em ambos os grupos, LP e C, relativamente à semana Qt. A análise estatística mostrou significância quanto a este aspecto nos ciclos 1, 2, 3 e 4 (McNemar, 5%). Observamos também que nos ciclos finais (5 e 6) não houve diferença estatística entre a semana Qt e pós-Qt em virtude de uma piora do paladar na semana Qt. Acreditamos que a maior especialização histomorfológica dos botões gustativos pode estar relacionada ao fato, em virtude da recuperação mais lenta da integridade dessas estruturas, relativamente ao epitélio de revestimento superficial, com a sucessão de ciclos quimioterápicos (BARACAT; FERNANDES; SILVA, 2000; BENSADOUN et al., 2001; PLEVOVA, 1999). Tanto o paladar quanto a sensação de boca seca (xerostomia) sofrem piora com a infusão quimioterápica conforme apontaram as análises estatísticas comparativas entre as semanas Qt e pós-Qt, sendo que o paladar mostrou piora progressiva na seqüência dos ciclos, enquanto o sintoma de xerostomia flutuou entre os grupos LP e C.

Outro aspecto de destaque em relação ao paladar neste projeto consistiu da maior severidade de mucosite desenvolvida pelos pacientes que declararam perda ou alteração do paladar previamente ao início da quimioterapia (Tabela 5-10). Cerca de 37% dos ciclos quimioterápicos cumpridos por esse conjunto de pacientes registraram mucosites graus dois ou três, contra 28% dos ciclos na população total.

Foram apenas 10 indivíduos, mas não encontramos referências semelhantes na literatura consultada e também não dispomos de explicação para o fato. Seria necessária a investigação do perfil imunológico e das deficiências que esses pacientes apresentavam relativamente à queixa de disgeusia. Essa alteração gustativa é relativamente comum entre idosos portadores de síndrome de ardência bucal, onde são relacionados a fenômenos neuropáticos ainda não completamente esclarecidos, e poderia constituir coincidência ao ser analisado como fator isolado. Adicionalmente apenas dois desses indivíduos exibiam diabetes ou gastrite em sua história médica, duas das condições que também apresentaram correlação positiva para mucosite na investigação aqui conduzida.

Raber-Durlacher et al. (2000), analisando retrospectivamente 150 casos de pacientes portadores de tumores sólidos e submetidos à quimioterapia, identificaram que pacientes que já haviam se submetido a ciclos de quimioterapia em épocas passadas ou radioterapia em localização diferente da região de cabeça e pescoço, desenvolveram graus de mucosite menos severos ou apresentaram menor risco ao desenvolvimento de mucosite. Acreditam os autores que a explicação residiria em características individuais de equipamento imunológico e metabólico. Enxergamos alguma conexão dessa observação com os resultados observados na população seguida pelos seis ciclos de quimioterapia, onde houve redução da severidade média de mucosite nos ciclos finais de quimioterapia.

Também reforça a idéia anterior a aplicação do laser de baixa potência proporcionada terapeuticamente aos pacientes que desenvolveram mucosite em grau mais severo. A Tabela 5.11 lista as aplicações terapêuticas do laser ao longo dos ciclos de quimioterapia acompanhados na pesquisa. Observa-se claramente que houve uma redução progressiva da demanda pelo laser terapêutico até o quarto

ciclo, que se manteve estável no quinto e sexto ciclos de quimioterapia. A mesma tabela também demonstra que os indivíduos do grupo LP solicitaram maior número de aplicações terapêuticas do laser, em comparação aos indivíduos do grupo C. Desde que não houve diferença estatística significativa entre as ocorrências de mucosite nos grupos LP e C, podemos supor que a aplicação preventiva do laser na semana Qt, apesar da ausência de sinais clínicos de mucosite, pode ter proporcionado algum conforto sintomático que resultaram em efeito de memória e maior solicitação da aplicação terapêutica do laser pelos pacientes do grupo LP. Outro fato que pode ter influenciado este resultado foi a ocorrência (significativa) de maior grau de mucosite no terceiro ciclo (semana pós-Qt) no grupo LP.

Outra observação interessante que pode ser extraída dos resultados é a que demonstra que pacientes que desenvolveram graus mais severos de mucosite nos primeiros ciclos de quimioterapia foram também, os que desenvolveram maiores graus nos ciclos subsequentes. Assim sendo, seria mais eficiente e proveitoso, economicamente, manter protocolo de aplicações preventivas especialmente para esses pacientes, apenas controlando aqueles que não desenvolverem mucosite mais severa nesses primeiros ciclos, disponibilizando a estes a intervenção terapêutica do laser. É também estabelecido que os cuidados gerais de manutenção da saúde bucal, proporcionados por um estomatologista, são determinantes para um maior conforto e redução dos graus de severidade da mucosite oral associada à quimioterapia (CRUZ et al., 2007).

A incidência e distribuição de mucosite na casuística variaram, ao longo dos ciclos, em torno de 50%, observando-se uma maior porcentagem de pacientes com ausência de mucosite nos ciclos finais de quimioterapia e, comportamento inverso para os pacientes com grau mais elevado (grau 3), ou seja, observamos maior

severidade de mucosite nos primeiros dois ciclos de quimioterapia. Os dados exibidos nas Tabelas 5.5 e 5.6, referentes ao grupo de 21 pacientes que cumpriram todos os ciclos e o grupo total de pacientes acompanhados, demonstram essa tendência e também reforçam a observação de que as mucosites mais severas se desenvolvem normalmente nos primeiros ciclos, justamente os cumpridos pelos pacientes que contribuíram com dados parciais para este estudo (Gráficos 5.3 e 5.4).

Os resultados mostraram ausência de efeito, estatisticamente significativa, da aplicação isolada de uma sessão de laserterapia preventiva, em relação à manifestação de mucosite. Os trabalhos que mostraram efetividade do procedimento preventivo (ANTUNES et al., 2007; SCHUBERT et al., 2007) irradiaram os pacientes diariamente desde o início da quimioterapia até dias seguintes ao final da infusão quimioterápica, o que nos compele a considerar uma alteração no protocolo de laserterapia com finalidade preventiva. Para os pacientes internados, candidatos ao TMO, essa prática se mostra um pouco mais fácil, desde que o doente se encontra imobilizado no ambiente hospitalar. Parece-nos que a relação custo/benefício não é favorável à manutenção de aplicações preventivas do laser em pacientes ambulatoriais que necessitem deslocarem-se várias vezes ao local que disponibiliza o equipamento. Apesar dos resultados não suportarem o protocolo de aplicação preventiva utilizado neste trabalho, os pacientes que foram acompanhados externaram grande satisfação pelo cuidado e preocupação com a qualidade de vida a eles dispensada, o que pode ser percebido pelo elevado grau de aderência ao tratamento proposto.

A proposta de tratamento e controle de pacientes submetidos à quimioterapia, após este protocolo de pesquisa, deverá sofrer modificações, bem como novos regimes de aplicação preventiva devem ser desenhados e ensaiados. Uma primeira

medida seria a de se verificar se resultados semelhantes aos obtidos nas investigações com pacientes TMO seriam observados na população submetida ao protocolo 5-FU/ácido folínico, ao se ampliarem as irradiações laser para, por exemplo, todo o período de infusão quimioterápica. Verificar a significância de irradiações em dias alternados ou dias seguidos em parte do período de infusão, com relação à manifestação de mucosite, também seria interessante investigar.

Os maiores candidatos à modificação do regime de aplicações de laser de baixa potência com finalidade preventiva seriam os pacientes com manifestação de graus de mucosite severa nos ciclos iniciais, pacientes com queixa de alteração de paladar e pacientes com história médica positiva para diabetes e/ou gastrite, desde que identificamos exacerbada susceptibilidade ao desenvolvimento de mucosite severa nesses indivíduos. As mulheres e os indivíduos acima de 60 anos não mostraram maior tendência ao desenvolvimento de mucosite e apesar de referências contrárias expressas na literatura não mereceriam, segundo os resultados obtidos, cuidados preventivos especiais. Pacientes sem história médica relevante apresentaram menor risco para mucosite oral e poderiam ser apenas monitorados sem sofrerem irradiações preventivas, a menos que desenvolvam quadros graves logo ao início da quimioterapia com 5-FU.

Outro aspecto que merece consideração seria a aplicação de vários comprimentos de onda para atingir diferentes alvos moleculares e tecidos. A prevenção de mucosite oral poderá se mostrar mais eficaz com a utilização, por exemplo, de irradiação laser a 632 a 660nm especificamente para o epitélio de superfície, e de 780 a 820nm para tecidos subepiteliais, desde que trabalhos anteriores já demonstraram atividade distinta de diferentes tipos de laser com comprimentos de onda diversos (SCHUBERT et al., 2007; SONIS, 2004).

Acreditamos que uma contribuição importante deste projeto foi a condução de um estudo prospectivo que possibilitou o estabelecimento de um perfil comportamental da expressão de mucosite em população de portadores de adenocarcinoma de cólon submetidos a quimioterapia com 5-FU e ácido folínico, ao longo de seis ciclos terapêuticos, que pode ser utilizado como parâmetro para o manejo de pacientes de mesmo perfil e desenvolvimento de projetos de pesquisa utilizando os dados obtidos como base confiável de partida. Além disso, nos arriscamos a propor um protocolo de atendimento para pacientes portadores de adenocarcinoma de cólon submetidos a tratamento quimioterápico à base de fluorouracil e ácido folínico, considerando-se que observamos a ocorrência média de 30% de mucosites de grau mais elevado em cada ciclo quimioterápico acompanhado: multiplicar o número de irradiações preventivas do laser para pacientes portadores de diabetes, gastrite e história de alteração prévia do paladar; dispensar deste procedimento pacientes sem eventos importantes em sua história médica; incluir no protocolo de múltiplas irradiações preventivas os pacientes que apresentarem graus maiores de mucosite nos dois primeiros ciclos de quimioterapia.

7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitiram concluir que:

1. A utilização de uma única irradiação a laser de baixa potência (AlGaInP, 660nm), na semana de infusão, em pacientes portadores de adenocarcinoma de cólon, submetidos ao protocolo quimioterápico 5-FU e ácido folínico, não se mostrou eficaz na prevenção de mucosite oral, quando comparada a grupo controle não irradiado.
2. Pacientes portadores de diabetes, gastrite e queixa de alteração prévia ao tratamento em paladar devem receber maior atenção, pois desenvolveram quadros mais freqüentes e severos de mucosite oral, quando submetidos ao protocolo quimioterápico aplicado.
3. Pacientes que desenvolvem graus de mucosite mais severos (graus 2 e 3, WHO) nos ciclos iniciais de quimioterapia, também devem ser mais atentamente acompanhados, desde que apresentaram maior probabilidade de desenvolvimento de mucosites nos ciclos subseqüentes.

REFERÊNCIAS

Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adão CA, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. Low power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood* 2007 Mar;109(5):2250-5.

Antuniassi AR. Ocorrência e grau de severidade da mucosite oral em relação ao fluxo salivar de pacientes sob quimioterapia [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998 Oct;83(7):1433-9.

Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res* 2006 Oct;124(4):399-402.

Baracat FF, Fernandes JR HJ, Silva MJ. *Cancerologia atual: um enfoque multidisciplinar*. São Paulo: Roca; 2000.

Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol* 2003 Feb;39(2):91-100.

Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, D'Ambrósio JA, Nuki K, Schubert MM, et al. Helium-Neon Laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995;76(12):2550-6.

Barret AP. Clinical characteristics and mechanisms involved in chemotherapy-induced oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987 Apr;63(4):424-8.

Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, 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 Cancer* 1999 Jul;7(4):244-52.

Bensadoun RJ, Magné N, Marcy PY, Demard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001 Nov;258(9):481-7.

Bonassa EMA. Toxicidade hematológica. Enfermagem em terapêutica oncológica. São Paulo: Editora Atheneu; 2000 p.91.

Bonnaure-Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S, Guerin J, Bergeron C, LeGall E. Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998 Sep;34(10):1588-91.

Bortoletto R, Silva NS, Zangaro RA, Pacheco MT, Da Matta RA, Pacheco-Soares C. Mitochondrial membrane potential after low-power laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2004;18(4):204-6.

Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B(2):93-7.

Brasil. Instituto nacional do Câncer. Estimativa 2006. Brasília. Disponível em: www.inca.gov.br [31 out 2007].

Burt R, Dug J, Lothan ST, Santos G. Bone marrow transplantation. Seattle: RG Landes Company, 1998; cap.11, p.478-97.

Carl W. Local radiation and systemic chemotherapy: preventing and managing the oral complications. *J Am Dent Assoc* 1993 Mar;124(3):119-23.

Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer* 2005 Mar 15;103(6):1165-71.

Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, Pourreau-Schneider N, Martin PM, et al. Laser therapy in the prevention and treatment of mucositis caused by anticancer chemotherapy. *Bull Cancer* 1992;79(2):183-91.

Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, et al. Low energy Helium-Neon in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 Jul;38(4):697-703.

Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG Jr, Bruneto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Apr;48(4):435-40.

Delap RJ. Antimetabolic Agents. In: Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM. *Current Cancer Therapeutics*. 2^a ed. Current Medicine. Philadelphia: Churchill Livingstone 1996.

Djuric M, Pavlica D, Jankovic L, Milasin J, Jovanovic T. Presence of herpes simplex virus on the oral mucosa in patients undergoing chemotherapy. *Scott Med J* 2007 Feb;52(1):28-31.

Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003 Jul;3(7):405-12.

Dreizen S. Oral complications of cancer therapies. Description and incidence of oral complications. *NCI Monogr* 1990;(9):11-5.

Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003 Oct 1;98(7):1531-9.

Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002 Jul;94(1):39-44.

Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology* 2003 Dec;17(12):1767-79.

Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 Sep;88(3):273-6.

Garicochea B, Azambuja AA. 5-Fluorouracil: farmacologia e usos clínicos em câncer colo-retal. *Soc Brasi Canc* 2002;5(18):3-7.

Genot MT, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005 May;17(3):236-40.

Guggenheimer J, Verbin RS, Appel BN, Schmutz J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977 Jul;44(1):58-63.

Jankovic L, Jelic S, Filipovic-Ljeskovic I, Ristovic Z. Salivary immunoglobulins in cancer patients with chemotherapy-related oral mucosa damage. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995 May;31B(3):160-5.

Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys* 1989 May;56(5):691-704.

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

Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochem Photobiol Sci* 2004 Feb;3(2):211-6.

Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001 Sep-Oct;51(5):290-315.

Kubasova T, Horvath M, Kocsis K, Fenyo M. Effect of visible light on some cellular and immune parameters. *Immunol Cell Biol* 1995 Jun;73(3):239-44.

Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 1981a Dec;7(12):1019-25.

Lockhart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1981b; 48:21-8.

Loprinzi CL, Dose AM. Studies on the prevention of 5-fluorouracil-induced oral mucositis. *NCI Monogr* 1990;(9):93-4.

Loprinzi CL, Foote RL, Michalak J. Alleviation of cytotoxic therapy-induced normal tissue damage. *Semin Oncol* 1995 Apr;22(2 Suppl 3):95-7.

McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vicent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol* 1998 Nov;34(6):484-90.

Migliorati C, Massumoto C, Eduardo FP, Muller KP, Carrieri T, Haypek P, et al. Low-energy laser therapy in oral mucositis. *J Oral Laser Appl.* 2001;1:97-101.

Milano G, Thyss A, Santini J, Frenay M, François E, Schneider M, et al. Salivary passage of 5-fluorouracil during continuous infusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;24(3):197-9.

Nes AG, Posso MB. Patients with moderate chemotherapy-induced mucositis: pain therapy using low intensity lasers. *Int Nurs Rev* 2005 Mar;52(1):68-72.

Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou, Dardoufas K, Polychronopoulou A, et al. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2006 Jul;14(7):753-62.

Paula TA. Introdução à quimioterapia antineoplásica. In: *Câncer Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro: L&R Projetos, Consultoria e Administração Cultural Ltda., 1997. p. 33-4.

Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993 May 6;328(18):1323-32.

Plevova P. Prevention and treatment of chemotherapy - and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999 Sep;35(5):453-70.

Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989 Oct;7(10):1407-18.

Poon MA, O'Connell MJ, Wieand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991 Nov;9(11):1967-72.

- Pourreau-Schneider N, Ahmed A, Soudry M, Jacquemier J, Kopp F, Franquin JC, et al. Helium-neon laser treatment transforms fibroblasts into myofibroblasts. *Am J Pathol* 1990 Jul;137(1):171-8.
- Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer* 2000 Sep;8(5):366-71.
- Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, Kunselman SJ, Iverson RK, Finck G, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993 Oct 1;72(7):2234-8.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004 May 1;100(9 Suppl):2026-46.
- Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. *N Engl J Med*. 1981 Jul;305(2):63-7.
- Schubert MM, Franquin F, Niccoli - Filho W. Effects of low-energy laser (LEL) on oral mucositis: a phase I/II pilot study. In: *Proceedings of the 9th annual meeting, 1994 June, Bethesda: International Society for Oral Oncology, 1994.*
- Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 2007 Oct;15(10):1145-54.
- Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. Development of an oral mucositis index. *Cancer* 1992 May;69(10):2469-77.
- Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N, Meyers JD, Truelove EL. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 Sep;70(3):286-93.

Schwartzmann G, Moraes Filho MA, Silver R. Princípios da quimioterapia antineoplásica. In: Schwartzmann G, Katz A, Cunha FM, Vinholes J, Gansl RC, Simon SD. *Oncologia Clínica princípios e prática*. Porto Alegre: Editora Artes Médicas Sul Ltda.; 1991.

Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis* 2006 May;12(3):229-41.

Slavik M, Wu J, Riley C. Salivary excretion of anticancer drugs. *Ann N Y Acad Sci* 1993 Sep;694:319-21.

Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13(5):380-9.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998 Jan;34(1):39-43.

Sonis, ST. Oral complications of cancer therapy. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincott p.2385-93,1993.

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

Sonis ST, Costello KA. A database for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995 Jul;31B(4):258-60.

Sonis A, Sonis S. Oral complications of cancer chemotherapy in pediatric patients. *J Pedod* 1979 Winter;3(2):122-8.

Sonis ST, Sonis AL, Lieberman A: Oral complications in patients receiving treatment for malignancies other than the head and neck. *J Am Dent Assoc* 1978;97:486-72. 1978.

Sonis ST, Peterson DE, McGuire DB, Williams DA. Prevention of mucositis in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;(29):1-2.

Sonis S, Tracey C, Shklar G, Jenson J, Florine D. An animal model for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:437-43.

Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, Le Veque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer* 1999 May; 85(10):2103-13.

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004 May; 100(9 Suppl):1995-2025.

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004 Dec; 351(25):2590-8.

Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br J Cancer* 1998 May;77(10):1689-95.

Tsalic M, Bar-Sela G, Beny A, Visel B, Haim N. Severe Toxicity related to the 5-Fluorouracil/Leucovorin combination (The Mayo Clinic Regimen). A prospective study in colorectal cancer patients. *Am J Clin Oncol (CCT)* 2003;26(1):103-106.

Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998 Oct;25(5):538-51.

WHO - World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva. World Health Organization 1979;15-22.

Apêndice A – Consentimento livre e esclarecido

A presente pesquisa, a ser realizada pela cirurgiã-dentista Liane Marmo Gambirazi, CROSP 69006, tem como proposta avaliar “A eficácia da aplicação preventiva de soft laser na expressão da mucosite em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico”.

O objetivo deste trabalho é de verificar a redução da intensidade e frequência dos quadros de mucosite (inflamação aguda na mucosa oral, causada pela ação dos quimioterápicos), diminuindo a dor e desconforto dos pacientes.

Sua participação é espontânea, sendo que sua colaboração em nosso projeto de pesquisa certamente ajudará na condução e controle de pacientes com problemas semelhantes aos que V.S. possui. As etapas da pesquisa serão descritas a seguir, para que V.S. tome ciência do teor do protocolo a ser desenvolvido:

Na primeira consulta (antes ou durante o primeiro ciclo de quimioterapia), serão anotadas informações do prontuário de V.S. em uma ficha clínica (em anexo). Essas informações dirão respeito ao seu estado de saúde geral e bucal, tipo de tratamento realizado e medicamentos em uso atualmente. Serão realizados também exames intra e extra bucal. Além disso, V.S. receberá informações sobre cuidados ideais para saúde bucal recomendadas aos pacientes no início da quimioterapia.

Nos ciclos posteriores, os pacientes receberão acompanhamento clínico (exame intra e extra bucal) para verificar possíveis alterações da boca decorrentes do tratamento quimioterápico.

Durante todos os ciclos de quimioterapia será realizada a aplicação preventiva e terapêutica (se necessário) do laser na cavidade bucal.

Caso ocorram lesões de mucosite, V.S. receberá a aplicação terapêutica do laser e deverá preencher uma escala para comparação da intensidade da dor antes e após a aplicação do mesmo (Escala VAS).

Como benefícios do uso do laser de baixa potência, podemos citar maior conforto ao paciente devido ao alívio da dor e diminuição da resposta inflamatória, o que melhora sua alimentação e fala.

A utilização do laser de baixa potência tem se mostrado um método seguro e eficiente no tratamento da mucosite oral, não ocasiona efeitos colaterais no paciente, não é invasivo, não causa aquecimento dos tecidos e não representa nenhum risco à saúde de V.S., segundo pesquisas já desenvolvidas. Caso V.S. experimente qualquer reação que possa estar relacionada à aplicação do laser, esta será devidamente avaliada e toda assistência lhe será prestada no sentido do correto diagnóstico e tratamento do problema.

Será garantido à V.S. o sigilo de identificação, sendo que, em hipótese nenhuma, seu nome será divulgado por qualquer meio.

Após a leitura deste termo de consentimento, V.S. poderá solicitar todas as informações que julgar necessárias para pleno entendimento ao pesquisador responsável.

Se V.S. concordar com o exposto, assinará o presente termo de consentimento, podendo, a qualquer tempo, solicitar a retirada do material colhido e das informações do presente protocolo de pesquisa, sem alterar a qualidade do seu atendimento na Oncoclin.

São Paulo, _____

Pesquisadores responsáveis:
Liane Marmo Gambirazi
Norberto N. Sugaya

Paciente: _____

RG: _____

ASS. _____

Apêndice B – Ficha Clínica

Ficha de Anamnese Odontologia

Convênio:		Data:	<input type="checkbox"/> C
			<input type="checkbox"/> LP
Nome:			
RG:	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Etnia:	
idade:	nasc.: / /		
Naturalidade:	Nacionalidade:		
Tel:			
Diagnóstico:			
Data:			
Tratamento:	<input type="checkbox"/> Cirurgia	<input type="checkbox"/> Químio.	<input type="checkbox"/> Radioterapia
	Data:	Início: Término:	Início: Término:
Quimioterápicos:			
Estado Geral:		Pressão Arterial:	
Doenças Sistêmicas:			
Medicações em uso:			
Alergias:			
Hábitos e vícios:			
Tabagismo	tempo	frequência	
Etilismo	tempo	frequência	
Outros:			
Antecedentes familiares:			
Quando foi ao dentista pela última vez?			
Quantas vezes escova os dentes diariamente?			
Usa fio dental? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não			
Faz uso de prótese? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não		Escova a prótese? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	
Faz bochechos com antisséptico? <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não			Qual?

Nome:	
Sentia a boca seca antes? () sim () não	E outras mucosas?
Tem aftas freqüentemente? () sim () não	
Tem herpes bucal/labial? () sim () não	
Sente ardência/feridas na boca? () sim () não	
Há sangramento na gengiva? () sim () não	
Observações extra-orais:	
Nódulos cervicais:	
Exame intra-oral:	
Uso de prótese: () PT sup/inf () PPR sup/inf () PF sup/inf	
Tempo de uso:	
Odontograma:	
Legenda:	(X) Dente Ausente (RR) Raiz Residual (M) Mobilidade Classificada em GI, II ou III (•) Cárie ou Restauração fraturada
Presença de placa? () sim () não	Tártaro? () sim () não
Exudato? () sim () não	
Sangramento gengival: () à sondagem () espontâneo	
Condição de Higiene Bucal: () boa () regular () insatisfatória	
Presença de abscesso? () sim () não	
Lesões estomatológicas:	
Exames Complementares:	
() Radiografia Panorâmica	
() Radiografia Periapical . Área	
() Citológico	
() Biópsia	

Nome:

Rotina ambulatorial:

Data:	1º Ciclo QT	D...
Hemograma:	Hemoglobina:	
Data:	Leucócitos:	Plaquetas:
Condição da mucosa:		
Xerostomia:	VAS (antes):	VAS (depois):
Mucosite:	Grau: VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim () Não	Infecções oportunistas:
Data:	Reavaliação	
Condição da mucosa:		
Xerostomia:	VAS (antes):	VAS (depois):
Mucosite:	Grau: VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim () Não	Infecções oportunistas:
Obs.:		

Data:	2º Ciclo QT	D...
Hemograma:	Hemoglobina:	
Data:	Leucócitos:	Plaquetas:
Condição da mucosa:		
Xerostomia:	VAS (antes):	VAS (depois):
Mucosite:	Grau: VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim () Não	Infecções oportunistas:
Data:	Reavaliação	
Condição da mucosa:		
Xerostomia:	VAS (antes):	VAS (depois):
Mucosite:	Grau: VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim () Não	Infecções oportunistas:
Obs.:		

Nome:

Rotina ambulatorial:

Data:	3° Ciclo QT		D...
Hemograma:	Hemoglobina:		
Data:	Leucócitos:		Plaquetas:
Condição da mucosa:			
Xerostomia:	VAS (antes):		VAS (depois):
Mucosite:	Grau:	VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim	() Não	Infecções oportunistas:
Data:	Reavaliação		
Condição da mucosa:			
Xerostomia:	VAS (antes):		VAS (depois):
Mucosite:	Grau:	VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim	() Não	Infecções oportunistas:
Obs.:			

Data:	4° Ciclo QT		D...
Hemograma:	Hemoglobina:		
Data:	Leucócitos:		Plaquetas:
Condição da mucosa:			
Xerostomia:	VAS (antes):		VAS (depois):
Mucosite:	Grau:	VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim	() Não	Infecções oportunistas:
Data:	Reavaliação		
Condição da mucosa:			
Xerostomia:	VAS (antes):		VAS (depois):
Mucosite:	Grau:	VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim	() Não	Infecções oportunistas:
Obs.:			

Nome:

Rotina ambulatorial:

Data:	5° Ciclo QT	D...
Hemograma:	Hemoglobina:	
Data:	Leucócitos:	Plaquetas:
Condição da mucosa:		
Xerostomia:	VAS (antes):	VAS (depois):
Mucosite:	Grau: VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim () Não	Infecções oportunistas:
Data:	Reavaliação	
Condição da mucosa:		
Xerostomia:	VAS (antes):	VAS (depois):
Mucosite:	Grau: VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim () Não	Infecções oportunistas:
Obs.:		

Data:	6° Ciclo QT	D...
Hemograma:	Hemoglobina:	
Data:	Leucócitos:	Plaquetas:
Condição da mucosa:		
Xerostomia:	VAS (antes):	VAS (depois):
Mucosite:	Grau: VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim () Não	Infecções oportunistas:
Data:	Reavaliação	
Condição da mucosa:		
Xerostomia:	VAS (antes):	VAS (depois):
Mucosite:	Grau: VAS (antes):	VAS (depois):
Alteração de paladar:	() Sim () Não	Infecções oportunistas:
Obs.:		

Anexo A – Documento de aprovação do comitê de ética em pesquisa da FOUSP

Faculdade de Odontologia
Universidade de São Paulo



PARECER nº 179/03
Protocolo 152/03

O Grupo de Trabalho indicado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, **APROVOU** o protocolo de pesquisa ***"Eficácia da aplicação preventiva do laser de baixa potência na expressão de mucosite em pacientes submetidos a quimioterapia"***, de responsabilidade do Prof. Dr. Norberto Nobuo Sugaya.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais (parciais ou finais, em função da duração da pesquisa) referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 22 de outubro de 2003.

Profª Drª **ROSA HELENAMIRANDA GRANDE**
Coordenadora do CEP-FOUSP

Anexo B – Fotos



Figura 1 – Mucosite Grau 1



Figura 2 - Mucosite Grau 1



Figura 3 - Mucosite Grau 2



Figura 4 - Mucosite Grau 3 e Candidose Pseudomembranosa



Figura 5 - Aplicação de Laser Baixa Potência



Figura 6- Aparelho de Laser de Baixa Potência

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](#)