

**UNIVERSIDADE DO VALE DO PARAÍBA
INSTITUTO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO**

Taís Zanin

**LASER DIODO 660nm NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
MUCOSITE ORAL EM HUMANOS INDUZIDA POR
RADIOTERAPIA E/OU QUIMIOTERAPIA**

SÃO JOSÉ DOS CAMPOS, SP.

2006

Taís Zanin

**LASER DIODO 660NM NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA
MUCOSITE ORAL EM HUMANOS INDUZIDA POR
RADIOTERAPIA E/OU QUIMIOTERAPIA**

*Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Bioengenharia, como
complementação dos créditos necessários
para obtenção do título de Mestre em
Engenharia Biomédica.*

Orientador: Prof. Dr. Aldo Brugnera Junior

Co-Orientadora: Fátima A. A. Zanin

SÃO JOSÉ DOS CAMPOS, SP.

2006

Z98a

Zanin, Tais

Laser diodo 660nm na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia e/ou quimioterapia/ Taís Zanin. São José dos Campos: UniVap, 2006.

1 Disco laser: color.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioengenharia do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, 2006.

1. Laser Diodo 2. Mucosite 3. Radioterapia 4. Quimioterapia I. Brugnera Junior, Aldo, Orient II. Zanin, Fátima, Co-Orient. III. Título

CDU:616.31-002

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processo fotocopiador ou transmissão eletrônica.

Assinatura da aluna:



Data:

20/12/06

**“LASER DIODO 660nm NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL
EM HUMANOS INDUZIDA POR RADIOTERAPIA E/OU QUIMIOTERAPIA”**

Taís Zanin

Banca Examinadora:

Profª. Dra. **CRISTINA PACHECO SOARES** (UNIVAP) Cristina P. Soares
Prof. Dr. **ALDO BRUGNERA JUNIOR** (UNIVAP) Aldo Brugnera Jr.
Profª. Dra. **FÁTIMA A. A. ZANIN** (UNICASTELO) Fátima A. A. Zanin
Prof. Dr. **ARTUR ABURAD CARVALHOSA** (UNIC) Artur Aburad

Prof. Dr. Marcos Tadeu Tavares Pacheco
Diretor do IP&D – UniVap

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, primeiramente a Deus que sempre iluminou meus caminhos e me deu forças para superar as dificuldades.

A meus pais, por lutarem pela minha educação, transpondo todas as dificuldades com muita dedicação e amor.

Aos meus Mestres, pela confiança, carinho e persistência.

Aos meus pacientes, pelo incentivo e sem os quais este trabalho não seria possível.

“Embora ninguém possa voltar atrás para fazer um novo começo,
qualquer um pode começar agora a fazer um novo fim”.

Chico Xavier

AGRADECIMENTOS

A Prof^a. Dra. Fátima Zanin, minha tia, pelo amor, paciência, dedicação e acompanhamento de todo o processo desde o início, acreditando na minha capacidade e compartilhando comigo seu conhecimento científico; tornando esse trabalho possível.

Ao Prof. Dr. Aldo Brugnera Junior, pela amizade, atenção e suas sábias conclusões.

Ao Prof. Dr. Artur Aburad de Carvalhosa, pelo estímulo, amizade e confiança.

Ao Prof. Paulo Henrique de Souza Castro, pela oportunidade de estagiar no Hospital do Câncer de MT, dando um novo sentido à minha vida.

Aos companheiros de trabalho do Serviço de Odontologia do HC: Maria Carmen, Luiz Evaristo, Carlos Rodrigo, Fábio Lima, João Marcomini, Ana Carolina, Gilberto, Fernanda Bezerra e Vania.

A Rede Feminina de Combate ao Câncer de MT, em especial Dona Chiquinha, pelo carinho, respeito, solidariedade e humanidade com que trata á todos nós e aos pacientes.

Ao Dr. Rogério Leite, presidente do HC-MT, que acreditou, autorizou e incentivou nosso trabalho.

A Santa Casa de Misericórdia de Cuiabá, Dr. Sabino e em especial Dra. Maria Elisabeth, pelo carinho, amizade e dedicação com que exerce sua profissão.

A Valéria Maeda, pelo carisma pessoal e colaboração para que tudo se resolvesse.

À minhas queridas, tia Neiva e Carla, pelo amor incondicional e apoio de sempre.

A minha prima Camila pela amizade e paciência na elaboração da minha apresentação oral.

Ao meu AMOR pelo companheirismo, compreensão nas horas ausentes, paciência e o carinho de sempre!

Aos amigos, Júlio, Maria Inês, Sidney Sato, Glauber, Ivo, Leonardo, Rafael, Alison, Sérgio e Angélica, pela disponibilidade em ajudar, solidariedade e todos os bons momentos de convivência.

Aos Profs. da Pós-Graduação em Bioengenharia da Univap, pela atenção e conhecimento transmitido.

Aos meus pacientes pelo carinho e incentivo.

LASER DIODO 660NM NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM HUMANOS INDUZIDA POR RADIOTERAPIA E/OU QUIMIOTERAPIA

RESUMO

A mucosite é uma lesão oral aguda resultante do efeito tóxico que acomete os pacientes submetidos a radioterapia e quimioterapia, para tratamento de câncer na região de cabeça e pescoço, dos pacientes submetidos a quimioterapia, 40% desenvolvem mucosite em graus variáveis; a frequência aumenta quando associado à radioterapia. A laserterapia é indicada na prevenção e tratamento destas complicações orais, podendo ser utilizada isoladamente ou associada ao tratamento medicamentoso convencional proporcionando alívio da dor e reparação da ferida. Este trabalho multidisciplinar teve o objetivo de mostrar a eficiência da laserterapia no tratamento e prevenção da mucosite oral, realizado em 44 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço do Hospital do Câncer de Mato-Grosso, Brasil. O grupo controle foi composto por 42 pacientes. A terapia com laser foi realizada duas vezes por semana conjugada à radioterapia e /ou quimioterapia. Foi utilizado o laser diodo $\lambda 660\text{nm}$, $P = 30\text{mW}$, spot size 0,3cm (Bio Wave, Kondortech -Brasil), e dose de 2 J/cm^2 por ponto. Conclusão: a laserterapia foi efetiva na prevenção e tratamento dos efeitos orais agudos induzidos pela rádio e quimioterapia, proporcionando controle da inflamação, manutenção da integridade da mucosa e maior conforto ao paciente melhorando sua qualidade de vida.

Palavras Chaves: Radioterapia, Quimioterapia, Mucosite, Laserterapia.

PREVENTION AND TREATMENT OF ORAL MUCOSITIS WITH DIODE LASER 660 NM IN HUMAN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER SUBMITTED TO RADIOHERAPY AND/OR CHEMOHTERAPY.

ABSTRACT

Mucositis is a severe oral lesion resulting from the toxic effects that affect patients submitted to radiotherapy and chemotherapy in order to treat cancer in the head and neck region. 40% of all patients submitted to chemotherapy develop mucositis in variable levels; the incidence is even higher when it is associated with radiotherapy. Laser therapy is indicated to prevent as well as treat these oral complications, and may be used isolatedly or associated with a conventional drug treatment, producing pain relief and wound repair. The objective of this multidisciplinary study was to show the efficiency of laser therapy in treating and preventing oral mucositis. It was carried out with 44 patients suffering from head and neck cancer at the Hospital do Cancer de Mato Grosso, Brazil. The control group was composed by 42 patients. Laser therapy was applied twice a week and conjugated to radiotherapy and/or chemotherapy. It used Diode laser $\lambda 660\text{nm}$, $P = 30\text{mW}$, spot size $0,3\text{cm}$ (Bio Wave, Kondortech -Brasil), 2 J/cm^2 per point. Conclusion: laser therapy was efficient in preventing and treating severe oral effects induced by radio and chemotherapy, producing control of inflammation, maintenance of mucosa integrity and more comfort to patients, improving their quality of life.

Key words: Radiotherapy, Chemotherapy, Mucositis, Laser therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AL: Acelerador Linear

EEM: Espectro Eletromagnético

GRAY (Gy): Unidade de dose absorvida do Sistema Internacional de Medidas (SI) e é definida em termos de energia deposita pelo feixe de irradiação à medida que ele passe pelo tecido de interesse. Um rad é a absorção de 0,01 joule por quilograma do meio, ou seja $1 \text{ rad} = 0,01 \text{ J/KG}$. No sistema SI 100 rads é chamado de 1gray e portando.

1rad – 1 cGy

HZ: Hertz

InGaAIP: Índio-Gálio-Alumínio-Fósforo

LASER He/Ne: Laser de Hélio/Neônio

LBP: Laser de Baixa Potência

MeV: é um múltiplo de eV sendo que $1 \text{ MeV} = 1,602 \times 10^{-13} \text{ J}$.

MO = Mucosite Oral

NCI: National Câncer Institute

nm: nanômetro submúltiplo do sistema métrico equivalente a 10^{-9} metros.

Qt: Quimioterapia

Rt: Radioterapia

SI: Sistema Internacional de Medidas

SUS: Sistema Único de Saúde

WALT: Word Association Laser Therapy

n: número de amostras (indivíduos)

p: quando o valor de p é menor ou igual a 0,05, dizemos que há diferença significativa para o efeito.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 Atendimento odontológico ao paciente portador de neoplasia maligna	19
2.2 Mucosite Oral.....	21
2.2.1 Fisiopatologia.....	23
2.2.2 Manifestações clínicas	27
2.2.3 Tratamento	28
2.3 Laser.....	29
2.3.2. Interação Laser Tecido	32
3 OBJETIVO.....	38
4 MATERIAL E MÉTODO	40
4.1 Ética e pesquisa em seres humanos	40
4.2 Análise dos Riscos, Benefícios e Retorno para População.....	40
4.3 Tipo de Estudo	40
4.4 Local de Estudo	41
4.5 População	41
4.6 Característica da População	42
4.7 Critérios de Inclusão e Exclusão	45
4.7.1 Critérios de Inclusão	45
4.7.2 Critérios de exclusão	45
4.8 Coleta de Dados.....	45
4.9 Aplicação do Laser.....	46
4.10 Radioterapia.....	48
4.11 Quimioterapia.....	48
4.12 Avaliação da mucosite oral.....	49
4.13 Avaliação da Dor	50
5 RESULTADOS.....	53
5.1 Análise estatística da incidência de mucosite utilizando-se a Escala de avaliação de mucosite oral NCI (National Cancer Institute, 1999).	53
5.2 Análise estatística da Escala analógica visual de avaliação da dor	55
5.3 Análise estatística da incidência de mucosite utilizando-se a Escala de BROWN, 1996.....	58
5.4 Análise estatística comparativa entre os escores da escala de avaliação N.C.I e Brown	60
6. DISCUSSÃO.....	63

7. CONCLUSÃO	70
--------------------	----

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
----------------------------------	----

ANEXOS	77
--------------	----

ANEXO A	78
---------------	----

ANEXO B	79
---------------	----

ANEXO C	80
---------------	----

ANEXO D	81
---------------	----

ANEXO F	83
---------------	----

ANEXO G:	84
----------------	----

ANEXO H	85
---------------	----

ANEXO I.....	86
--------------	----

ANEXO J	87
---------------	----

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho trata-se da avaliação da prevenção e tratamento da mucosite oral (MO) com a utilização do laser de baixa potência (LBP), em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento de rádio e quimioterapia, sendo, a MO o efeito colateral que traz maiores transtornos ao paciente, pois as discussões sobre o tratamento oncológico, que na maioria das vezes é mutilador, e o impacto na qualidade de vida do paciente são amplamente discutidas na literatura.

A mucosite oral (MO) consiste na resposta inflamatória da mucosa oral à ação das drogas antineoplásicas e à radiação ionizante liberada pelos Aceleradores Lineares (AL) que são utilizados no tratamento destas doenças. É caracterizada por hiperemia, edema, ulceração, dor, sialorréia, queimação e algumas vezes por hemorragia e infecção secundária. É um problema clínico de difícil controle podendo comprometer a deglutição e ingestão de alimentos assim como a higiene oral e a capacidade de comunicação do paciente (BONASSA, 1998; FONTELONGA, 2001) podendo em muitos casos levar à suspensão do tratamento.

A MO resulta da morte radio induzida da camada basal do epitélio da mucosa oral e se inicia cerca de duas semanas após início da Rt, em torno de 2.000 cGy, podendo também instalar-se na primeira semana, com dose de radiação em torno de 1.000 cGy. (GONÇALVES et al., 2001; MAGALHÃES et al., 2002; LABBATE et al., 2003). Constituindo assim um dos maiores fatores dose-limitante, podendo ocorrer muitas vezes a necessidade de pausa ou alteração do tratamento, interferindo no prognóstico da doença.

As associações da Rt e Qt aumentam, em muito, a incidência de MO com taxas variando de 80% a 100% dos casos (DIDIER, 1997; TROTRI, 2000).

A radioterapia (Rt) é um dos tratamentos de eleição fundamental para pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça

e pescoço e pode ser usada isoladamente ou em associação com a cirurgia e/ou quimioterapia.

A Rt é sempre acompanhada de complicações durante a vigência ou mesmo após o término do tratamento principalmente com relação à mucosa da boca e alterações das glândulas salivares as quais se manifestam como mucosite oral e xerostomia (SALVAJOLI, 1999).

Em relação ao paciente, fatores como idade, condição clínica e estado dental têm sido comumente apontados. A saúde bucal seria um importante fator modificador, já que pacientes com melhores condições estomatológicas desenvolveriam mucosite com menor frequência e duração do que aqueles com higiene deficiente e períodos menos frequentes de reavaliação. O conhecimento da patogenia, aliado aos fatores de risco, propicia a escolha da intervenção profilática e de controle da mucosite oral (DIB et al., 2000; GONÇALVES et al., 2001).

Embora a radioterapia vise erradicar o tumor sem causar danos aos tecidos adjacentes, isto nem sempre acontece, sendo a maioria dos problemas dose-dependente. Xerostomia, mucosite, cárie de radiação, osteorradionecrose, trismo, desenvolvimento dentário anormal são algumas das possíveis conseqüências desta modalidade terapêutica. A avaliação prévia da condição bucal e seu acompanhamento por uma equipe multidisciplinar durante o tratamento oncológico podem minimizar os danos causados aos tecidos bucais (MOURA SANTOS/MEDCENTER, 2006).

O câncer no Brasil mata anualmente cerca de 140 mil pessoas; é a segunda doença que mais mata no país. De acordo com a publicação, em 2004 pelo Instituto Nacional de Combate ao Câncer (INCA), a mortalidade relacionada ao câncer representou 13,7% de todos os óbitos registrados no país, ficando atrás apenas das doenças do aparelho circulatório, com 27,9%. Já as mortes por causas externas e mal definidas aparecem em seguida com 12,4%. (INCA/PRO-ONCO, 2006).

Segundo o INCA, em relação a câncer de boca, estima-se para o ano de 2006, 10.060 casos entre homens e 3.410 entre as mulheres. O estado de Mato-Grosso possui 141 municípios,

aproximadamente 2 milhões de habitantes e terá segundo o INCA, em 2006, 70 novos casos em homens e 20 novos casos em mulheres (INCA/PRO-ONCO,2006).

Vários trabalhos foram publicados mostrando o uso do laser de Hélio-Neônio como um agente capaz de diminuir a intensidade da mucosite oral em pacientes submetidos à Rt e Qt quer seja sob a forma de terapia associada ou sob a modalidade de terapia isolada (CIAIS, 1992, BARASCH, 1995; COWEN, 1997; BENSADOUN, 1999).

Neste estudo foi realizada a aplicação do laser diodo 660nm com o intuito de promover a prevenção e o tratamento da mucosite oral em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento de Rt e/ou Qt.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Atendimento odontológico ao paciente portador de neoplasia maligna

Todo paciente com diagnóstico de câncer deve ser submetido ao exame da cavidade oral e ao tratamento odontológico necessário antes de iniciar o tratamento oncológico, com vistas a minimizar as complicações orais e sistêmicas (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 1990; BARKER, 1999).

O carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço é uma das neoplasias mais comuns na população brasileira com taxas de mortalidade mundial que atingem até 20/100 mil habitantes. (LANDIS, 1998).

Este tumor atinge pessoas com idade acima de 40 anos e, em geral, com um passado de tabagismo e etilismo crônicos. O paciente ao procurar assistência médica se apresenta, em geral, com a doença avançada e a delimitação da extensão da mesma é muitas vezes difícil devido às precárias condições de higiene oral destas pessoas levando, algumas vezes, a alguma confusão entre o que seria a massa tumoral, gengivites, processos infecciosos agudos e crônicos e fatores irritativos da mucosa oral (PEREZ, 1998).

Os dados epidemiológicos têm apontado para o fumo, o etilismo crônico e a dieta como os principais fatores de risco de transformação maligna nesse grupo, além de infecções virais e a susceptibilidade genética (GALLO et al., 1996; SORENSEN et al. 1997; MCKAIG et al., 1998).

No laboratório de Mato Grosso (MT – LABORATÓRIO) foram avaliados 354 laudos registrados entre janeiro e dezembro de 2005, sendo: 148 (42%) do gênero masculino; 206 (58%) do gênero feminino. Destes, 12 correspondiam ao câncer de boca (3,3%). A maior incidência foi a do Carcinoma Epidermóide. Em relação a localização anatômica a

mucosa jugal foi o local mais acometido correspondendo a 07 casos (41,6%). Com relação à idade dos pacientes observamos uma faixa de variação entre 48 e 77 anos, com média aproximada de 62,5 anos. A faixa etária mais atingida foi a sétima década de vida, com 03 casos diagnosticados. Do total diagnosticado 07 (58,3%) casos ocorreram no sexo feminino e 05 (41,7%) casos ocorreram no sexo masculino (CARVALHOSA, et al, 2005).

Dentes com cárie e restaurações fraturadas devem ser restaurados (BARKER, 1999; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

Os dentes com prognóstico duvidoso como: doença periodontal, abscesso, 3° molar parcialmente erupcionado e com lesões periapicais, devem ser extraídos (WOO, 1993; BARKER, 1999). As exodontias devem ser realizadas de 7 a 15 dias antes do início da Rt. O controle mecânico da placa promove saúde gengival, e pode diminuir o risco de exacerbação da MO secundária à colonização microbiana da superfície da mucosa. Agentes que dão sabor aos cremes dentais podem irritar a mucosa oral, um creme com gosto relativamente neutro deve ser considerado. Os pacientes que estão habituados a utilizar o fio dental podem continuar a usá-lo ao longo do tratamento. A utilização do fio dental permite a remoção da placa bacteriana interproximal melhorando assim a saúde gengival. A infecção periodontal é um risco para a saúde do paciente podendo desencadear hemorragia e infecção sistêmica (BARKER, 1999; MAJORANA, 2000; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

A lavagem regular da cavidade oral com bicarbonato de sódio e substâncias visando restaurar o pH normal da boca é a terapia normalmente empregada pelos hospitais.

Em fases mais avançadas pode ser necessário o uso de antibióticos e anestésicos locais como a lidocaína assim como analgésicos sistêmicos para melhor controle da sintomatologia (SCULL Y, 1996).

2.2 Mucosite Oral

O termo membrana mucosa é empregado para identificar o forramento úmido do trato gastrintestinal, vias aéreas e outras cavidades do organismo que se comunicam com o exterior. Na cavidade bucal este forramento é chamado de mucosa bucal. A mucosa bucal é composta de um epitélio escamoso estratificado cobrindo o tecido conjuntivo que é chamado de lâmina própria. Suas funções são de proteção, sensação, secreção e regulação térmica. A mucosa é classificada em três tipos que são: mucosa mastigatória que cobre aquelas áreas expostas às forças compressivas e de atrito imposta pela mastigação, mucosa de revestimento e mucosa especializada da superfície dorsal da língua que difere de todas as demais da cavidade bucal. A mucosa apresenta diferentes regiões que são: mucosa labial e mucosa bucal; mucosa alveolar; superfície inferior da língua e assoalho da boca; palato mole; gengiva; palato duro; superfícies dorsal e lateral da língua (JUNQUEIRA e CARNEIRO, citado por LOPES, 2003).

A MO é uma lesão que ocorre na superfície da mucosa oral causada pelo tratamento com a radioterapia Rt e ou Qt, enquanto a estomatite se refere a qualquer condição inflamatória dos tecidos da cavidade oral (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

A etiopatogênese da mucosite oral permanece pobremente conhecida. Fatores relacionados ao tratamento, como tipo de radiação, volume de tecido irradiado, dose diária e total, esquema de fracionamento estão geralmente descritos com relação aos seus efeitos sobre os tecidos normais.

Existem vários métodos para avaliação da MO. O método da Organização Mundial de Saúde, utilizada mundialmente desde 1979, estabelece: Grau 0, o paciente não apresenta alteração visível na mucosa oral; Grau I, o paciente apresenta somente eritema e sensibilidade na mucosa oral; Grau II, o paciente apresenta eritema e úlcera na mucosa oral e consegue ingerir dieta sólida e líquida; Grau III, o paciente apresenta úlceras na mucosa oral e consegue ingerir somente

dieta líquida e no Grau IV, o paciente apresenta úlceras na mucosa oral e está impossibilitado de se alimentar (PARULEKAR, 1998).

Cowen (1997) realizou um estudo randomizado duplo cego onde comparou a evolução da MO em trinta pacientes que receberam transplante autólogo de medula durante o período de 1993 a 1995. Após a Qt em altas taxas de dose e Rt de corpo total, os pacientes foram randomizados a receber ou não laser profilático em mucosa oral. O laser usado foi o de Hélio-Neônio com potência de 60mW em cinco áreas da mucosa oral. A conclusão do autor foi de que o tratamento com laser era fácil de ser realizado, bem tolerado pelos pacientes e que ocorria um significativo grau de redução da MO e xerostomia sugerindo novos estudos com a técnica para uniformização desta metodologia.

Bensadoun (1999) realizou estudo prospectivo randomizado sobre o uso do LBP de Hélio-Neônio na prevenção de MO radio induzida. Concluiu que com uma técnica de aplicação pontual de 2 J/cm² em nove áreas da boca poderia ser conseguida uma prevenção eficaz da MO e da dor a ela referida. O índice de MO grau III foi de 35,2 % no grupo controle e de 7,6% no grupo tratado com laser e o de dor grau 3 foi de 23,8% no grupo controle contra 1,9% no grupo tratado com laser.

Kohno (2000) em seu trabalho sobre o uso concorrente de Rt e Qt em pacientes portadores de lesões localmente irresssecáveis mostrou uma melhora nos índices de sobrevida e afirmou que a MO era o efeito secundário mais importante que limitava ao tratamento.

Carl e Havens (2000) em um estudo sobre MO severa em pacientes com câncer mostraram que este efeito colateral limitava o tratamento do paciente. Os tratamentos propostos por ele tal como, anti-sépticos, bochechos, bicarbonato de sódio, soluções salinas e alupurinol tem resultados limitados quanto à prevenção da MO. Novos agentes, tais como o fator estimulante de macrófagos (GM-CSF) e de granulócitos (G-CSF) são promissores mas dependem de estudos mais complexos.

Van Der Rijt (2001) em seu trabalho sobre cuidados clínico de suporte em MO tece considerações sobre a dificuldade de se avaliar trabalhos científicos sobre este tema. Relata que para outras complicações do tratamento antineoplásico tais como leucopenia, anemia,

náuseas, vômitos e outros, as condutas constantes nos manuais de tratamento são padronizadas tomando como base protocolos de medicina baseada em evidência. Porém, quando se trata de padronizar tratamentos para MO, as evidências científicas se tornam escassas. Na opinião do autor a grande dificuldade na avaliação destes estudos científicos esbarra na falta de uma escala padrão de avaliação que possa ser considerada como referência para todos os estudos.

Balakirev (2001) em um trabalho sobre LBP em pediatria concluiu que o tempo de parada de tratamento necessário para manejo das complicações devidas as injúrias da Rt e Qt em pacientes pediátricos era reduzido em 1,5 até 2 vezes no grupo de pacientes submetidos a LBP.

2.2.1 Fisiopatologia

A mucosa da cavidade oral é composta pelo epitélio pavimentoso estratificado e pela lâmina própria composta pelo tecido conjuntivo (fibroblastos, vasos sangüíneos, macrófagos e matriz extracelular), (SONIS, 2004).

Como o turn over normal do epitélio humano é de 9 a 16 dias, e o aparecimento da MO ocorre em aproximadamente 1 ou 2 semanas após o início da Qt ou Rt, historicamente a MO sempre foi entendida como uma consequência exclusiva de uma injúria ao epitélio (PETERSON, 1999; SONIS, 2004). De fato esta injúria ocorre com a aplicação da Rt, que é um agente externo e da Qt que juntas ou separadas induzem à MO, agredindo o epitélio através da interrupção da cadeia de DNA das células basais, induzindo à injúria e ou morte celular. A MO é consequência de uma série de processos biológicos simultâneos e contínuos que ocorrem em diferentes células e camadas do tecido da mucosa oral. Várias observações clínicas e biológicas indicam que é mais complexa do que parecia, não se limitando apenas ao epitélio. Os cinco estágios evolutivos podem ser definidos como iniciação, resposta aos

primeiros danos, amplificação do sinal, ulceração e cicatrização (SONIS, 2004).

Fase Inicial

Esta fase precede o aparecimento de úlceras e ocorre rapidamente após a administração da Rt ou Qt, sendo resultante da agressão ou não ao DNA. A agressão direta ao DNA resulta em injúria direta das células epiteliais e do tecido conjuntivo. Simultaneamente, espécies reativas de oxigênio (ROS) são geradas. Nesta fase a aparência da mucosa é normal (SONIS, 2004).



Fig. 1: Fase inicial, MO grau I.

Fase de resposta primária ao dano

Depois da ativação de uma série de genes de resposta imediata, são observadas mudanças no endotélio, tecido conjuntivo e matriz extracelular que são mediados através de ROS, via ceramida e

vários fatores de transcrição, incluindo o fator nuclear kappa beta (NF-KB). O dano inicial precipita a deterioração do tecido conjuntivo, e a ativação rápida de um segundo conjunto de genes que resultam no estímulo direto e indireto a apoptose precoce das células tronco da camada basal do epitélio. As citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interferon $\text{I}\beta$ (IL- $\text{I}\beta$), e a interleucina 6 (IL-6) provavelmente estão entre as moléculas indutoras deste processo. Os fibroblastos localizados na submucosa também são atingidos e danificados pela Rt e Qt. Embora este pudesse ser um efeito direto da radiação ou quimioterapia, deve ser mediado mais provavelmente pela ativação da proteína 1 de ativação (AP-1) que estimula a secreção de metaloproteinases (MMPs). A MMPI (uma collagenase intersticial) causa destruição da matriz subepitelial colagenosa e a MMP3 (também conhecida como estromelisina 1) destrói a membrana basal do epitélio e promove a disseminação de outros sinais destrutivos (SONIS, 2004).

Fase de transdução dos sinais

Os mecanismos de transdução dos sinais na mucosite ocorrem como consequência da ativação inicial do NF-KB e resultam no acúmulo de uma gama de proteínas biologicamente ativas que têm como alvo a camada submucosa. Algumas destas, particularmente citocinas pró-inflamatórias (TNF- α) e IL-1 β , não só causam dano ao tecido, mas iniciam um feedback positivo ampliando o dano primário que é iniciado pela Rt ou Qt, ou ativam NF-KB em outras células. Estes efeitos resultam na transcrição da codificação genética para a ativação da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), cicloxigenase 2 e tirosinaquinase, induzindo a ativação da matriz metaloproteinase 1 e 3 (MMPI e MMP3). Esta via resulta na ativação de caspase 3 e na morte celular (figura 5). O TNF α também ativa esfingomielinase. Assim, seu nível aumentado no tecido amplia o estímulo pró-apoptose, que é mediado pela via ceramida, resultando na injúria tecidual. É observado, que enquanto as alterações no tecido conjuntivo estiverem acontecendo, durante as fases iniciais da

MO, o quadro clínico é estável, embora possa haver eritema mucoso durante estas fases, a maior parte dos pacientes tem poucos sintomas (SONIS, 2004).

Fase de Ulceração

A fase ulcerativa da mucosite é a mais significativa para o paciente e para a equipe multiprofissional. A perda da integridade mucosa resulta em lesões extremamente dolorosas que são propensas à colonização bacteriana superficial. No caso de pacientes neutropênicos servem como porta de entrada para os numerosos microorganismos que residem na boca, e freqüentemente, conduzem a bacteriemia e sépsis. A fase ulcerativa é exacerbada pela colonização bacteriana local que penetra na submucosa, estimulando as células mononucleares a produzirem e liberarem citocinas pró-inflamatórias adicionais. Estas moléculas indutoras também têm capacidade para ampliar a ativação dos fatores de transcrição (NF-KB) mais adiante, conduzindo à produção adicional de citocinas pró-inflamatórias, injúria tecidual e apoptose. Este processo provavelmente promove a expressão gênica pró apoptótica e potencializa a lesão tecidual. As células inflamatórias migram então através da quimiotaxia à base da lesão onde eles produzem enzimas prejudiciais. A atividade de fator de transcrição aumentada e os níveis de citocinas e outros mediadores direcionam respostas locais adicionais inclusive a angiogênese (SONIS, 2004).



Fig.2: MO Grau II



Fig.3: MO Grau IV

Fase de Cicatrização

Na a maioria dos casos a mucosite é um fenômeno agudo que se auto-soluciona com o término da Qt ou Rt, Estímulos oriundos da matriz extracelular e células mesenquimais na submucosa governam a taxa de migração das células epiteliais a taxa de proliferação e diferenciação no processo de cicatrização (SONIS, 2004).

2.2.2 Manifestações clínicas

Clinicamente, a mucosite inicia-se como uma hiperemia e a mucosa pode encontrar-se edemaciada. Em seguida, pode ocorrer atrofia

do tecido, descamação úmida, formação de eritemas, hiperqueratinização, ulceração e até necrose da mucosa (ZANIN, T. Walt, 2006).

A dor, geralmente causada pelo dano à mucosa oral, ocorre comumente após o aparecimento da MO. Após a denudação (remoção) da camada epitelial, ulceração e edema, os neurotransmissores são liberados como parte da resposta inflamatória e estimulam as fibras nociceptivas. A dor é descrita como uma sensação de queimação, porém progride para uma sensação dolorosa contínua, aguda e é exacerbada por ocasiões da higiene oral, deglutição e o ato de dormir. (MCGUIRE, 1998).

As regiões de menor queratinização ou de queratinização ausente são geralmente as mais afetadas.

A xerostomia é acompanhada de uma redução nos componentes imunológicos da saliva (IgA), da amilase salivar, das enzimas lisozima, lactoperoxidase e glicoseoxidase, proteína lactofemina, produzidas pelas glândulas parótidas, submandibulares e sublingual, predispondo os pacientes a patógenos oportunistas e prejudicando os mecanismos da mastigação e da fala (MEURMAN, 1997).

2.2.3 Tratamento

O tratamento preventivo da MO vem sendo implantado em alguns centros oncológicos. A utilização da suplementação dietética com glutamina, o uso da propantelina, benzidamina, e a crioterapia têm sido empregadas para reduzir a mucosite, porém com êxito relativo (KARTHAUS, 1999; CLARKSON, 2000; SUTHERLAND, 2001; KOSTLER, 2001).

Alguns centros oncológicos iniciaram pesquisas com a utilização da aplicação do LBP como método preventivo, e concluíram que o LBP He-Ne, foi bem tolerado pelos pacientes, e a sua aplicação reduziu a severidade das mucosites. (CIAIS, 1992; BARASCH, 1995; COWEN, 1997, BENSADOUN, 1999).

O tratamento da MO objetiva estimular a cicatrização, intervir na infecção, dor e outras manifestações clínicas. O tratamento da dor oral aguda é um componente importante do cuidado ao paciente. A abordagem inclui o uso de analgésicos sistêmicos e anestésicos tópicos orais devem ser evitados devido à possibilidade de absorção. É recomendada analgesia controlada do paciente (PCA) com morfina como tratamento de escolha para dor aguda (McGUIRE, 1993/1998).

2.3 Laser

Albert Einstein foi o primeiro a sugerir que um feixe de luz não é apenas uma onda eletromagnética com suas características usuais de frequência, fase e amplitude. Ele propôs que a luz é feita de partículas com uma energia proporcional à frequência da onda luminosa: o fóton (EINSTEIN, 1917 citado por ZANIN, 2002).

Einstein, em 1917, no seu trabalho de pesquisa intitulado “Zur Quantum Theorie der Strahlung”, descreveu o terceiro processo de desintegração da matéria, a radiação estimulada de radiação. A partir desse fenômeno o autor proporcionou as bases teóricas para a produção de uma luz que não é espontânea na natureza. A possibilidade prática de se construir um aparelho laser foi desenvolvida pelo físico THEODORE MAIMAN (1960) quase meio século após a divulgação desta teoria. Maiman inventou um amplificador para elevar o estado de energia dos átomos de rubi gerando uma luz de um único comprimento de onda, monocromática diferente da luz comum, que recebeu o nome de: LASER, acrônimo de *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, que significa: Ampliação da Luz por Emissão Estimulada de Radiação (BRUGNERA JUNIOR E PINHEIRO, 1998).

A luz é considerada uma radiação eletromagnética assim como os raios infravermelhos, visíveis, ultravioletas, ionizantes, raios-X, raio gama que em conjunto, formam o espectro das radiações eletromagnéticas (BAXTER. 1994; CATONE & ALLING, 1997).

A luz laser é caracterizada por apresentar ondas eletromagnéticas com o mesmo comprimento de onda, direção, frequência e cor pura. (MAIMAN, 1960)

- cor: infravermelha, visível ou ultravioleta
- frequência de emissão: hertz
- comprimento de onda λ : nm ou μm

O comprimento da onda é medido entre os picos consecutivos. A unidade de medida pode ser expressa em frações do metro, ou seja: micrometros (μm) ou nanômetros (nm).

O comprimento de onda é extremamente importante, pois é ele quem define a profundidade de penetração no tecido alvo (FULLER, 1983).

São três as características da onda do laser dentro do espectro eletromagnético: Monocromática, colimada e coerente. (BAXTER, 1994, TUNÉR ; HODE, 1996).

Os lasers estão classificados em dois grupos: lasers cirúrgicos e lasers não-cirúrgicos. Lasers cirúrgicos apresentam alta densidade de potência e possuem capacidade de cortar tecidos moles e duros, promovendo ação fototérmica e fotomecânica. Os lasers não-cirúrgicos (Laser de Baixa Potência), possuem efeito de fotobiomodulação com ação analgésica, antiinflamatória e cicatrizante (ZANIN E BRUGNERA JUNIOR, 2004).

2.3.1 Laser de Baixa Potência

O efeito de biomodulação com o LBP é dependente do comprimento de onda, da dose e da intensidade da luz utilizada na irradiação (FEDOSEYEVA et al., 1988).

Dentre os modos de interação, a absorção é considerada a mais importante, pois, sem a absorção, não seriam possíveis efeitos fotobiológicos e conseqüentemente clínicos. Esta absorção ocorre quando um fóton de luz interage com um átomo ou molécula, sendo a diferença em termos de energia das bandas de valência equivalente à energia transportada pelo fóton. A absorção é específica para o comprimento de onda (KITCHEN, BAZIN, 1998).

Karu (1998) demonstrou que os efeitos biomodulatórios desta terapia definem a bioestimulação como um fenômeno fotoquímico e/ou

fotobiológico. Também é enfatizada a importante função dos fotorreceptores primários como componentes da cascata de eventos que ocorrem na cadeia respiratória nas mitocôndrias, estimulando reações de oxido-redução (redox) do metabolismo celular.

Al-Watban, Zhang (1999) e Maegawa et al. (2000), sugeriram que a variação da temperatura deste tipo de terapia resulta em um acréscimo de no máximo 1°C, pois a energia e dos fótons absorvidos por foto, receptores de uma célula e não será transformada em calor suficiente para produzir o efeito fototérmico.

O LBP atua principalmente sobre mitocôndrias e membranas gerando o aumento da síntese de ATP, modificando o transporte iônico. Estes processos ocorrem por meio dos fotorreceptores celulares. Os fotorreceptores são moléculas que se encontram distribuídas nas células do organismo entre elas: navoproteínas, porfirinas, citocromo, tirosina, asparagina. Estas moléculas Interferem no metabolismo celular sem a necessidade de energia luminosa. Entretanto uma vez que sobre elas incida uma radiação com comprimento de onda específico são capazes de absorver os fótons da radiação e provocar variações no metabolismo celular.

Desta forma o LBP acelera, em curto prazo a glicólise e a fosforilação oxidativa e, em longo prazo a transcrição e a replicação do DNA (KARU, 1987).

Dois diferentes meios são os mais utilizados nas aplicações de terapia com laser de baixa potência. O laser de hélio e neônio (He-Ne), operando em um comprimento de onda de 632,8nm (luz vermelha) ou, alternativamente, semicondutores, que, tipicamente produzem radiação na faixa situada entre 630 e 950nm; vermelho visível (InGaAlP) até o infravermelho próximo (AsGaAl) (KITCHEN; BAZIN, 1996).

Um aspecto importante da terapia com LPB é a necessidade de que o tecido biológico esteja de alguma forma em desequilíbrio homeostático. Alguns autores relatam que o LBP não apresenta efeitos sobre células ou tecidos que não apresentam algum tipo de alteração fisiopatológica (TÚNER E HODE, 2004). Desta forma os parâmetros do laser são ajustados de acordo com a doença a ser tratada.

A densidade de energia é o parâmetro mais importante, pois determina a energia entregue ao tecido biológico, uma vez que a resposta fisiológica é dose-dependente (YEW et al., 1982; BASFORD, 1989).

A densidade de potência ou irradiância (DP) é definida como sendo a potência óptica de saída do laser em Watts, dividida pela área irradiada em cm². É através do controle da irradiância que se pode gerar fotobioativação ou fotobioinibição, com LBP (KARU, 1998).

Multiplicando a irradiância pelo tempo de aplicação (em segundos), pode-se obter a fluência ou densidade de energia (DE) em J/cm². A DE é o parâmetro que o clínico deve se ater porque determina a quantidade de energia que o tecido está recebendo (ORTIZ et al., 2001).

A dosimetria ideal para a terapia ainda tem sido motivo de muitos estudos, sendo uma questão controversa.

2.3.2 Interação Laser Tecido

Para uma eficiente ação dos lasers no tecido alvo é necessário que haja uma interação laser - tecido; isto é; o comprimento de onda do laser deve coincidir com o pico de absorção do tecido (ZANIN, 2002).

Além do comprimento de onda, outros fatores interferem na interação com os tecidos, tais como: densidade de energia; forma de emissão do laser (contínua, pulsátil, desencadeada); tempo de duração da pulsação; raio focado ou desfocado e contato direto ou à distância. Além dos fatores inerentes aos lasers, devemos salientar as características próprias de cada tecido, principalmente, as que controlam as reações moleculares e bioquímicas. As propriedades ópticas de cada tecido vão determinar a extensão e a natureza da resposta tecidual, que ocorre nos processos de absorção, transmissão, reflexão e difusão da luz laser. Assim, a extensão da interação entre os diversos lasers e os tecidos é, geralmente, determinada pelos fatores comprimento de onda (λ) e pelas características ópticas de cada tecido (DEDERICH, 1993; BRUGNERA JÚNIOR; PINHEIRO, 1998; ZANIN, 2002)

A absorção da luz laser pelos tecidos pode resultar em quatro efeitos: fotoquímico, fotomecânico, fotoelétrico e fototérmico. Destes, o Efeito Fotoquímico é

o mais importante do laser de baixa potência e está caracterizado a seguir:

EFEITO FOTOQUÍMICO: existe conversão de energia em processos estimulados por luz com aumento de temperatura $\leq 1^{\circ}\text{C}$, considerado, portanto, um efeito não térmico. Dentre os efeitos fotoquímicos, podemos incluir a biomodulação, a terapia fotodinâmica, a fluorescência. A biomodulação é o efeito da luz laser sobre processos moleculares e bioquímicos que normalmente ocorrem nos tecidos (cicatrização e reparo tecidual) (CRISTENSEN, 1989, TUNÉR & HODE, 1996, CHUKUKA, 1999). A terapia fotodinâmica é um processo pelo qual o uso terapêutico do laser induz reações tissulares no tratamento de processos patológicos. (PINHEIRO & BRUGNERA JUNIOR, 1998). A fluorescência tecidual é usada como um método de diagnóstico para detecção de tecidos saudáveis ou alterados (ZANIN, 1999).

Quando uma luz laser incide num tecido, ela pode resultar numa reflexão, transmissão, dispersão ou absorção em vários graus de combinação. A absorção resulta da transferência da energia dos fótons para o tecido causando uma reação térmica ou não térmica dependendo do comprimento de onda e da energia incidente (RIGAU, 1998; BAXTER, 1994).

A absorção depende da composição do tecido, da pigmentação e do conteúdo de água.

Na década de sessenta se iniciou a publicação dos primeiros trabalhos de E. Mester, na Hungria, a respeito de úlceras crônicas (Mester, 1966) e Trelles que seguindo os mesmos passos de E. Mester, aplicou o laser em vários processos dermatológicos, sobretudo na cicatrização de feridas tanto traumáticas como pós-cirúrgicas e também no tratamento das dores crônica e aguda (TRELLES, 1983, 1984, 1989 apud CISNEROS, 2000).

Estudos "in vitro" desenvolvidos principalmente em culturas de fibroblastos humanos, mostraram que a irradiação por LBP He-Ne acelera a taxa de crescimento da população celular global. O efeito atinge o máximo quatro dias após a irradiação e prolonga-se até o 18º dia. Uma transformação dos fibroblastos em miofibroblastos com propriedades contráteis relativas à fisiologia da cicatrização também foi observada in vitro e in vivo ao nível do tecido gengival humano. O aparecimento de miofibroblastos sobrevém 24 horas após a irradiação, o que pode fornecer uma aceleração na cicatrização das ulcerações (CIAIS, 1992).

Outros estudos revelaram o aumento da atividade funcional das mitocôndrias, capacidade de maior regeneração e cicatrização dos tecidos e ação não degenerativa provocada pela luz laser nos tecidos irradiados. A ação antiinflamatória e antiedematosa são exercidas mediante aceleração da micro circulação com alterações na pressão hidrostática e reabsorção do edema e dos catabólitos intermediários acumulados no meio tecidual (GENOVESE, 2000).

Karu (1989) fez uma revisão da literatura sobre a ação da luz visível em baixa intensidade, concluindo que:

- * A biomodulação proporcionada pelo laser é um fenômeno fotobiológico e ocorre na cadeia respiratória que possui fotorreceptores primários;

- * A luz laser pode estimular ou inibir o metabolismo celular. Em baixas doses causa regulação das reações de oxirredução do metabolismo celular, e em altas doses inibe o metabolismo celular;

- * O quantum de luz é somente um desencadeador da regulação do metabolismo celular, o que explica as baixas doses necessárias para a bioestimulação;

- * A biomodulação depende do estado fisiológico da célula antes da irradiação, sendo evidente nas células e tecidos debilitados.

Abe (1993) estudou o efeito do laser de 830 nm no crescimento de gliomas implantados em ratos. Dois modelos foram usados sendo o primeiro com a terapia aplicada no dia 1 do implante e o segundo com a terapia aplicada no 14º dia após o implante. No modelo um os grupos foram divididos em controle (sem terapia), grupo dois com aplicação laser de 15 segundos duas vezes ao dia na pele que cobria o implante, grupo três com aplicação do laser apenas na pele ao redor do implante por 15 segundos duas vezes ao dia, grupo quatro a mesma técnica anterior só que por trinta segundos duas vezes ao dia, grupo cinco droga anticâncer (ACNU), grupo seis interferon beta de rato (MU-beta-IFN), grupo sete laser direto mais MU-beta-IFN, grupo nove laser indireto por 15 segundos duas vezes ao dia mais ACNU mais Mu-beta-IFN. O segundo modelo de trabalho foi desenvolvido com as mesmas técnicas. As conclusões do autor foram de que o laser aplicado no

primeiro dia do implante, tanto de forma direta ou indireta, foi efetivo na inibição do crescimento tumoral com a sugestão de que a uma dose maior daria uma inibição maior. Finalmente a adição do laser ao grupo que foi também tratado com Mu-beta-IFN mostrou uma maior efetividade da inibição do crescimento tumoral quando comparado com outros grupos.

Kitsmaniuk (1992) usando laser de Hélio/Neônio e de Vapor de Cobre estudou a prevenção de complicações locais em Rt pós-operatória em 195 pacientes portadores de tumores localmente avançados de cabeça e pescoço. O grupo controle incluiu 118 pacientes. A irradiação intravenosa por laser implicou em um maior percentual de cicatrização por primeira intenção e uma melhor evolução do pós-operatório. A pele irradiada com laser, dentro dos campos de Rt, apresentou uma melhor tolerância à radiação ionizante. O estudo não mostrou aumento de recidivas locais ou crescimento tumoral provocados pela radiação laser. Os autores concluíram que a irradiação aos níveis dos campos de Rt seria uma promissora ferramenta no sentido de se melhorar a tolerância do paciente à Rt pós-operatória.

Bensadoun (1999) realizou um estudo prospectivo randomizado duplo-cego, em 30 pacientes, com diagnóstico de carcinoma de orofaringe, hipofaringe e cavidade oral tratados com Rt (cobalto 60 ou acelerador linear) sem tratamento cirúrgico prévio ou Qt concomitante com dose total de no mínimo de 65Gy divididos em 2 Gy por dia, 5 dias por semana, os pacientes receberam aplicação profilática de laser de He-Ne, 632,8 nm, modo contínuo, com 60 mW (n=29) e 25 mW (n=1), com 2 J/cm², com área da fibra de 1,2 mm, aplicados sobre 9 pontos, 33s por ponto (n=29) e 80s (n=1), diariamente, 5 dias por semana, durante 7 semanas da Rt. Foram irradiados 9 pontos de 1cm²: 2 pontos no trígono retromolar direito, 2 pontos no trígono retromolar esquerdo, 3 pontos no palato mole e 1 ponto no pilar anterior direito e 1 ponto no pilar anterior esquerdo. Todos os pacientes (100%) desenvolveram mucosite em algum grau sendo que 1 paciente do grupo tratado apresentou apenas eritema (grau I). Tanto a severidade da mucosite quanto a intensidade da dor, foram significativamente menores nos pacientes submetidos à

laserterapia. Este estudo utilizou a escala de avaliação de mucosite da OMS.

Tunér (2004) afirma que o LBP tem melhores efeitos quando aplicados em órgãos ou tecidos danificados, como em pacientes que sofrem de alguma desordem funcional ou lesão do tecido.

Rigau (1996), nas conclusões finais de sua tese de doutorado afirma que a irradiação de cultivos celulares com LBP não produz morte celular, atipias ou alterações anormais. O efeito sobre o metabolismo celular se reflete no aumento do consumo de glicose do meio de cultura. O laser atua diretamente no fibroblasto facilitando o seu metabolismo, função de síntese protéica, mobilidade e diferenciação celular sem necessidade de intermediários como os fatores de crescimento. A ação da irradiação (com LBP) favorece a cicatrização de feridas de pele facilitando também a angiogênese e a fibroplastia (RIGAU, 1996).

Acredita-se que a ação do LBP sobre os tecidos esteja relacionada à possibilidade desta terapia inibir o aparecimento de fatores quimiotáticos nos estágios iniciais da inflamação; interferir com os efeitos dos mediadores químicos sintetizados na inflamação (CAMPANA et al., 1998, CAMPANA et al., 1999); inibir a síntese das prostaglandina (SATIAYUT et al., 1999), além de modular o tônus do esfíncter pré-capilar através de mediadores químicos. O uso de lasers na pratica clinica como antiinflamatório em diferentes patologias, baseia-se em um reduzido número de publicações de carácter científico (VILLARROYA-APARICIO, 1994, DEVOR, 1999).

OBJETIVO

3 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi avaliar de forma prospectiva, quantitativa e qualitativa o efeito do Laser Diodo 660 nm com potência de 30mW e densidade de energia $2\text{J}/\text{cm}^2$ por ponto na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes humanos portadores de câncer de cabeça e pescoço submetidos a tratamento de Rt e/ou Qt.

MATERIAL E MÉTODO

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Ética e pesquisa em seres humanos

Este estudo foi realizado em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, submetidos à tratamento de Rádio e Quimioterapia. Obedecendo à resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade do Vale do Paraíba filiados ao Conselho Nacional de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CONEP), apresentado no anexo 10-A.

4.2 Análise dos Riscos, Benefícios e Retorno para População

Os pacientes que fizeram parte da amostra não sofreram danos com a pesquisa. Ao responderem um questionário sobre avaliação da Qualidade de Vida antes e depois do tratamento com laser, todas as respostas foram positivas; introduzindo na rotina do Centro de Oncologia e Radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Cuiabá-MT a Laserterapia durante o tratamento de radioterapia, melhorando a qualidade de vida do paciente durante este tipo de tratamento.

4.3 Tipo de Estudo

Este estudo foi do tipo experimental com abordagem prospectiva e quantitativa.

4.4 Local de Estudo

Este estudo foi realizado no Serviço de Estomatologia e Cirurgia Buco-Maxilo Facial do Hospital do Câncer de Mato-Grosso e no Centro de Oncologia e Radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Cuiabá – MT.



Fig.4: Paciente recebendo LBP no Hospital do Câncer de MT.

4.5 População

Este estudo foi realizado em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, voluntários, de ambos os sexos, independente de raça e/ou condição econômica com idade entre 14 e 80 anos que atenderam aos requisitos de inclusão, perfazendo um total de 85 indivíduos, sendo 62 homens e 23 mulheres. Os pacientes foram divididos em 2 grupos:

- grupo com LASER: 43 pacientes (32 homens e 12 mulheres) submetidos a tratamento de Rt associada com laser;

- grupo CONTROLE (2 óbitos): 39 pacientes (30 homens e 11 mulheres) submetidos a tratamento de Rt sem associação com laser.

4.6 Característica da População

Foram analisados os resultados de 82 pacientes, em 2 grupos: 43 pacientes no grupo tratado com Rt e LASER e 39 pacientes no grupo CONTROLE. O sexo mais freqüente foi o masculino com 75,6%, contra 24,4% do sexo feminino. A idade dos pacientes variou entre 14 e 80 anos com idade mediana de 54,59 anos.

		LASER				Total	
		Rt sem Laser		Rt com Laser			
		N	%	N	%	N	%
SEXO	Feminino	9	23,1%	11	25,6%	20	24,4%
	Masculino	30	76,9%	32	74,4%	62	75,6%
Total		39	100,0%	43	100,0%	82	100,0%

IDADE	Rt sem Laser	Rt com Laser	Total
Média	56,46	52,88	54,59
Desvio-padrão	11,91	13,31	12,72
Mínimo	22	14	14
Máximo	74	80	80
n	39	43	82

Em relação à localização da lesão o local mais acometido pelo tumor foi a língua (22,9%), seguido pela laringe (13,3%), orofaringe (10,8%) e palato (8,4%). O diagnóstico predominante foi o carcinoma epidermóide (87,8%).

		LASER				Total	
		Rt sem Laser		Rt com Laser			
		N	%	N	%	N	%
Localização da lesão	Amígdala	4	10,3%	1	2,3%	5	6,0%
	Assoalho lingual	1	2,6%	2	4,5%	3	3,6%
	Cordas vocais	2	5,1%			2	2,4%
	Couro cabeludo			1	2,3%	1	1,2%
	Face			1	2,3%	1	1,2%
	Gengiva/Tu.Pâncreas			1	2,3%	1	1,2%
	Gland. Subm.	1	2,6%			1	1,2%
	Glând. Parótida	1	2,6%			1	1,2%
	Laringe	5	12,8%	6	13,6%	11	13,3%
	Linfoma de HodgKin			1	2,3%	1	1,2%
	Linfonodos cervicais			3	6,8%	3	3,6%
	Loja Amígdaliana	1	2,6%	1	2,3%	2	2,4%
	Lábio Inferior	2	5,1%	1	2,3%	3	3,6%
	Língua	7	17,9%	12	27,3%	19	22,9%
	Mandíbula (Linfonodos Cervicais)			1	2,3%	1	1,2%
	Maxila Esq.	1	2,6%			1	1,2%
	Mucosa jugal	2	5,1%			2	2,4%
	Nariz	1	2,6%	2	4,5%	3	3,6%
	Nasofaringe	2	5,1%			2	2,4%
	Orofaringe	6	15,4%	3	6,8%	9	10,8%
	Palato	3	7,7%	4	9,1%	7	8,4%
	Parótida			2	4,5%	2	2,4%
	Pele			1	2,3%	1	1,2%
Total		39	100,0%	43	100,0%	83	100,0%

		LASER				Total	
		Rt sem Laser		Rt com Laser			
		N	%	N	%	N	%
Diagnóstico	Adenocarcinoma	1	2,6%	0	0	1	1,2%
	C. A de mama	0	0	1	2,3%	1	1,2%
	CEC	36	92,3%	36	83,7%	72	87,8%
	CEC Metástase	1	2,6%	1	2,3%	2	2,4%
	CEC recidiva	0	0	1	2,3%	1	1,2%
	Carcinoma Mucoep.	1	2,6%	1	2,3%	2	2,4%
	Linfoep. De rinofaringe	0	0	1	2,3%	1	1,2%
	Linfoma de Hodgkin	0	0	1	2,3%	1	1,2%
	Linfoma não Hodgkin	0	0	1	2,3%	1	1,2%
Total		39	100,0%	43	100,0%	82	100,0%

Dos 82 pacientes analisados neste estudo 52,4% possuíam estadiamento clínico IV, seguido por estadiamento clínico III (24,4%), estadiamento clínico II (20,7%) e estadiamento clínico I (1,2%). Em relação à cirurgia, 86,6% dos pacientes foram submetidos à cirurgia para retirada do tumor e 65,9% dos pacientes tiveram o tratamento de radioterapia associado à quimioterapia.

		LASER				Total	
		Rt sem Laser		Rt com Laser		N	%
		N	%	N	%		
ESTADIAMENTO CLÍNICO	I	0	0	1	2,3%	1	1,2%
	I R	0	0	1	2,3%	1	1,2%
	II	12	30,8%	5	11,6%	17	20,7%
	III	10	25,6%	10	23,3%	20	24,4%
	IV	17	43,6%	26	60,5%	43	52,4%
Total		39	100,0%	43	100,0%	82	100,0%

		LASER				Total	
		Rt sem Laser		Rt com Laser		N	%
		N	%	N	%		
CIRURGIA	NÃO	7	17,9%	4	9,3%	11	13,4%
	SIM	32	82,1%	39	90,7%	71	86,6%
Total		39	100,0%	43	100,0%	82	100,0%

		LASER				Total	
		Rt sem Laser		Rt com Laser		N	%
		N	%	N	%		
QUIMIOTERAPIA	NÃO	16	41,0%	12	27,9%	28	34,1%
	SIM	23	59,0%	31	72,1%	54	65,9%
Total		39	100,0%	43	100,0%	82	100,0%

4.7 Critérios de Inclusão e Exclusão

4.7.1 Critérios de Inclusão

Pacientes voluntários, de ambos os sexos, com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço que após receberem as informações e instruções iniciais, tenham concordado e assinado o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (Anexo10-E). Os pacientes aceitaram também a rotina de higiene oral estabelecidas antes e durante a Rt, e concordaram não fazer uso de analgésicos e antiinflamatórios durante a coleta de dados.

4.7.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que não desejaram participar do estudo ou que não estivessem em boas condições biopsicológicas, por razões da doença ou razões pessoais.

4.8 Coleta de Dados

O primeiro contato com o paciente foi realizado na entrevista onde os pacientes que aceitaram participar do estudo, assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”, assegurando-lhes o anonimato.

A coleta de dados foi realizada através de exame físico intra-oral diário e avaliação da MO segundo critérios do National Cancer Institute (NCI,1999), escala de Brown (1996)(Anexo10-G) e escala Analógica Visual de Dor.

4.9 Aplicação do Laser

A adequação do meio bucal foi realizada nos dois grupos. Foram realizadas exodontias, tratamento restaurador, periodontal e confecção da placa para aplicação de flúor; para uso do paciente durante as sessões de Rt.

A aplicação do laser diodo foi realizada pela própria autora do trabalho, habilitada para realizar este tipo de procedimento.

Em todas as aplicações foi utilizado o aparelho Bio-Wave da *kondortech (Brasil)*. Este aparelho é composto por um diodo laser de Fosfeto de Índio Galio e Alumínio (InGaAlP) que emite radiação eletromagnética na região do vermelho, com comprimento de onda de 660 nm, potência óptica natural de 30 mW, diâmetro do feixe da ponteira de 3mm, em emissão contínua.

$$E = P(\text{watts}) \times t (\text{seg})$$



Fig. 5: Laser diodo e óculos de proteção.

Utilizou-se uma densidade de energia (DE) de 2J/cm² que foi aplicada de forma pontual e por contato. As regiões irradiadas foram a mucosa jugal, mucosa interna do lábio inferior, palato mole, pregas palatinas, carúnculas sublinguais e língua (Anexo: 10 – G). As aplicações foram realizadas duas vezes na semana, antes ou depois das sessões de Rt.

$$DE = \frac{\text{Potência (watts)} \times \text{Tempo (seg)}}{\text{Área Irradiada}}$$



Fig. 6: Aplicação do laser diodo 660nm, 30 mW, Energia de 2J por ponto (66 segundos).

Considerando a área irradiada de tecido como 1cm² devido a difusão da luz no local de aplicação.

Caso o ponto de aplicação do laser estivesse a menos de um centímetro da área tumoral a aplicação do laser não era realizada naquele local (BENSADOUN, 1999).

4.10 Radioterapia

A Radioterapia foi realizada em sessões diárias, de segunda à sexta-feira, o aparelho utilizado foi o Acelerador Linear fabricado pela Varian^R através da utilização dos fótons com 4 MeV de energia.

A dose diária de irradiação em todos os pacientes foi prescrita entre 1,8 a 2,0 Gy sendo que a dose final ficou entre 45 a 72 Gy em vinte e cinco a quarenta dias de tratamento. As áreas irradiadas foram delimitadas conforme princípios técnicos de planejamento de Rt constantes em qualquer compêndio desta especialidade, para cada região anatômica (HALL, 1994; BENTEL, 1996; PEREZ, 1998; LEIBEL, 1998).

Todos os pacientes foram submetidos a exames rotineiros de estadiamento, tais como, exame clínico e endoscópico, laboratoriais, tomografias, biópsias e etc. Após esta avaliação inicial os pacientes iniciavam o processo de planejamento de Rt.

Apesar do Serviço de Radioterapia dispor de sistema de planejamento tridimensional computadorizado, esta tecnologia não pôde ser usada neste trabalho por se tratar de técnica de tratamento que implica em tomografias de planejamento as quais não são cobertas pelo seguro social no Brasil e que, portanto, não poderia ser aplicada a todos mas apenas para alguns pacientes.

4.11 Quimioterapia

A quimioterapia é um nome genérico atribuído ao tratamento de qualquer doença por meio de substâncias químicas citotóxicas, onde na maioria dos casos, células normais são atingidas, porém, os quimioterápicos acarretam mais danos as células malignas devido às diferenças quantitativas entre os processos metabólicos dessas duas populações celulares, assim, o uso dos medicamentos antineoplásicos requer conhecimento e habilidade profundos sobre eles, a fim de se evitar

tratamentos insuficientes, tóxicos ou efeitos adversos (BRASIL, 1995; BARACAT, 2000; BONASSA, 2000; BRASIL, 2002).

Os fármacos agem interferindo com outras funções bioquímicas vitais, por atuarem indistintamente no tumor e tecidos normais de proliferação rápida, como sistema hematopoiético, aos pêlos e a mucosa do tubo digestivo. No entanto, como as células normais apresentam um tempo de recuperação previsível, ao contrario das células anaplásicas, é possível que a quimioterapia seja aplicada repetidamente, desde que observado o tempo necessário para recuperação de medula óssea e a da mucosa do tubo digestivo. Por este motivo, a quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos. Porém, os efeitos tóxicos ao atingirem as células que revestem o trato gastrointestinal podem persistir, levando a uma resposta inflamatória local. Este processo é dominado mucosite (BARACAT, 2000; BONASSA, 2000; MUCOSITIS ORAL, 2001).

A Qt é sempre prescrita em função da área de superfície corporal do paciente a qual é calculada tomando por base uma relação peso-altura do paciente podendo ser encontrada sob forma de tabela em qualquer compêndio de Oncologia Clínica (GOMES, 1997; DEVITA, 2001).

4.12 Avaliação da mucosite oral

A MO foi avaliada conforme os critérios comuns de toxicidade estabelecidos pelo "National Cancer Institute", atualização de junho de 1999, intitulada "COMMON TOXICITY CRITERIA MANUAL VERSION 2.0" e esquematizada a seguir (NCI, 1999) (TROTTI, 2000):

GRAU DE MUCOSITE <i>National Cancer Institute, 1999.</i>					
	0	1	2	3	4
TIPO DE EVENTO	Nenhuma	Eritema da mucosa	Placas pseudo membranosas menores que 1,5 cm de diâmetro e não contíguas.	Pseudo membranosas confluentes em geral placas contíguas maiores que 1,5 cm de diâmetro.	Necrose ou ulceração profunda podendo incluir sangramento não induzido por trauma.

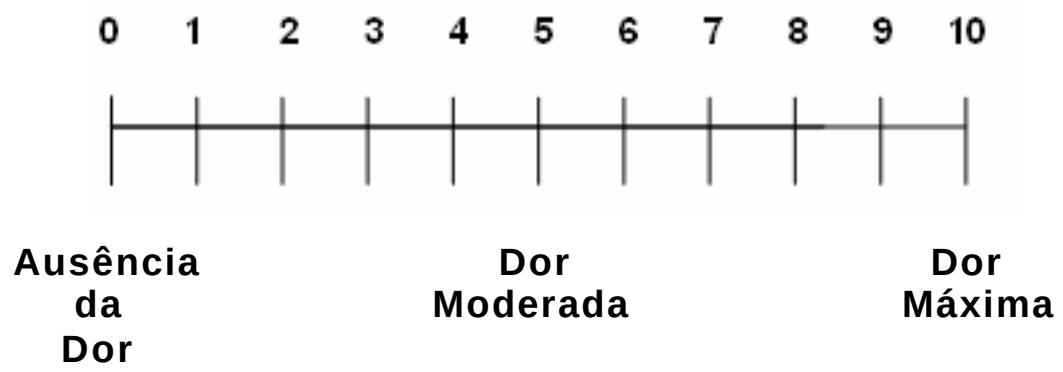
Foi utilizado também a escala de avaliação de mucosite oral de Brown (BROWN, 1999).

Uma régua odontológica milimetrada foi utilizada para mensuração da área.

4.13 Avaliação da Dor

A avaliação da dor foi realizada utilizando-se a escala visual analógica (*Visual Analogic Scale* - V.A.S) de dor, com numeração de 1 a 10 em ordem crescente de intensidade.

Escala Visual Analógica de Avaliação da Dor



RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Análise estatística da incidência de mucosite utilizando-se a Escala de avaliação de mucosite oral NCI (National Cancer Institute, 1999).

Foram observadas diferenças estatisticamente significantes, onde ocorreu uma tendência dos pacientes do grupo Com Laser de não apresentarem mucosite oral ($p < 0,0001$), em contra partida, todos os pacientes do grupo Sem Laser apresentaram mucosite grau I a III. A partir da 1ª semana a diferença foi significativa e aumentou até a 4ª semana, mantendo-se até a 7ª semana.

Tabela de médias e desvio-padrão do Grau de Mucosite oral segundo NCI:

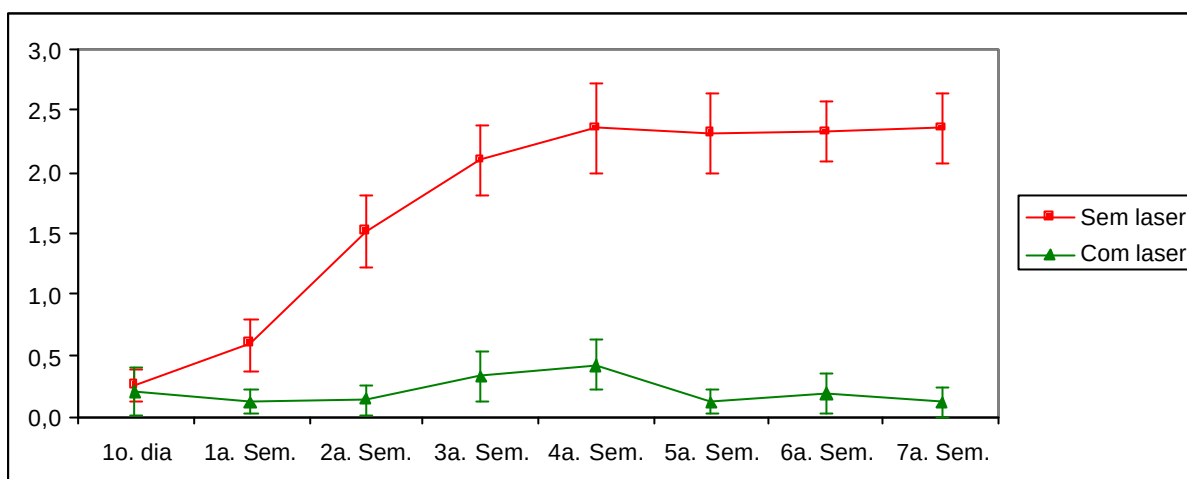
		momento							
		1o. dia	1a. Sem.	2a. Sem.	3a. Sem.	4a. Sem.	5a. Sem.	6a. Sem.	7a. Sem.
Sem Laser	Médias	0,26	0,59	1,51	2,10	2,36	2,31	2,33	2,36
	Desvio padrão	0,44	0,68	0,91	0,91	1,14	1,03	0,77	0,93
	n	39	39	39	39	39	39	39	39
Com Laser	Médias	0,21	0,12	0,14	0,33	0,42	0,12	0,19	0,12
	Desvio padrão	0,64	0,32	0,41	0,68	0,66	0,32	0,55	0,39
	N	43	43	43	43	43	43	43	43

Tabela de ANOVA

Efeito	p-value
Grupo	<0,0001 *
Momento	<0,0001 *
Grupo x Momento	<0,0001 *

Significante para todos os efeitos. Obs.: quando valor de $p < 0,05$, há diferença significativa para o efeito. Caso contrário não há.

Gráfico descritivo para melhor visualização dos resultados:



Legenda: Intervalo de confiança para a média: média $\pm$ 1,96 * desvio-padrão / $\sqrt{n-1}$

Comparações múltiplas de mínimos quadrados:

Sem laser x Com laser	p-value	Resultado
1º. Dia	0,6982	Sem laser = Com laser
1ª semana	0,0001 *	Sem laser > Com laser
2ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
3ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
4ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
5ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
6ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
7ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser

Obs.: quando valor de $p < 0,05$, há diferença significativa para o efeito. Caso contrário não há.

Grupo Sem Laser:

Comparativo	1º dia	1ª sem.	2ª sem.	3ª sem.	4ª sem.	5ª sem.	6ª sem.
		1ª sem.	2ª sem.	3ª sem.	4ª sem.	5ª sem.	6ª sem.
p-value	0,0076 *	<0,0001 *	<0,0001 *	0,0397 *	0,6802	0,8367	0,8367
Resultado	diferente	diferente	diferente	diferente	igual	igual	Igual

O comportamento no grupo sem laser foi crescente nos valores até um patamar na 4ª semana e se manteve até a 7ª Semana do tratamento de Rt.

Grupo Com Laser:

Comparativo	1º dia	1ª sem.	2ª sem.	3ª sem.	4ª sem.	5ª sem.	6ª sem.
		1ª.sem.	2ª sem.	3ª sem.	4ª sem.	5ª sem.	6ª sem.
							7ª sem.
p-value	0,4325	0,8444	0,1167	0,4325	0,0109 *	0,5560	0,5560
Resultado	igual	Igual	igual	Igual	diferente	igual	Igual

O comportamento do grupo com laser foi praticamente constante nos valores desde a 1ª semana até a 7ª semana, porém, houve um pequeno aumento de incidência de MO entre a 2ª e a 4ª semana de tratamento, justificada pelos pacientes tabagistas e faltosos, mas retornou ao patamar menor na 5ª semana.

5.2 Análise estatística da Escala analógica visual de avaliação da dor

Os pacientes do grupo Sem Laser apresentaram índice de dor crescente a partir da 1ª semana de radioterapia. Os pacientes do grupo Com Laser relataram ausência de dor durante todo o tratamento de Rt.

Considerando o efeito grupo (Sem laser, Com laser) e o efeito momento (1º dia, 1ª. Semana, 2ª. Semana, 3ª. Semana, 4ª. Semana, 5ª. Semana, 6ª. Semana, 7ª. Semana) através de Análise de Variância (ANOVA), com nível de significância de 5% em caso de significância do efeito, realizaram-se comparações múltiplas de mínimos quadrados para verificar onde estavam as diferenças.

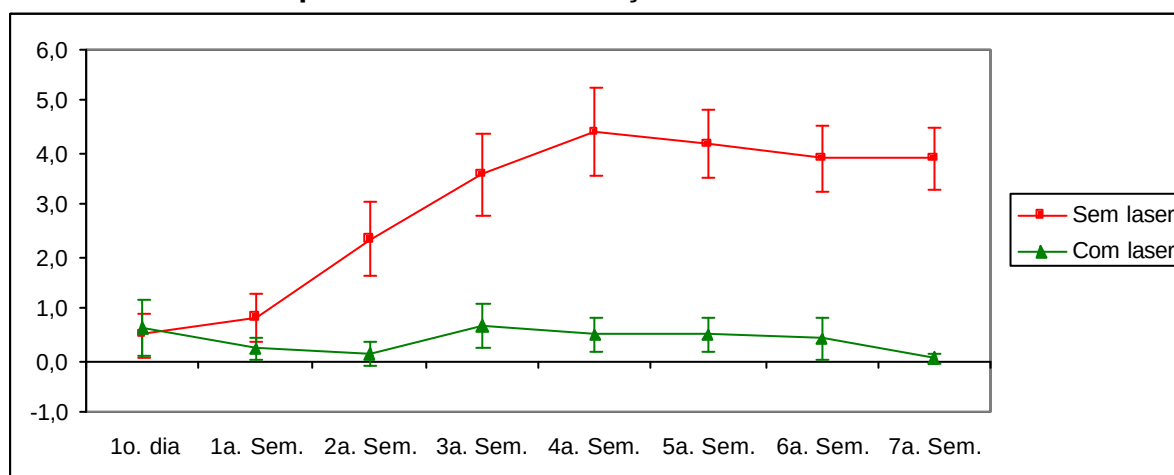
Tabela de médias e desvio-padrão:

		momento							
		1o. dia	1a. Sem.	2a. Sem.	3a. Sem.	4a. Sem.	5a. Sem.	6a. Sem.	7a. Sem.
Sem Laser	Médias	0,49	0,82	2,33	3,59	4,41	4,18	3,90	3,90
	Desvio padrão	1,35	1,45	2,24	2,44	2,66	2,09	2,01	1,90
	n	39	39	39	39	39	39	39	39
Com Laser	Médias	0,63	0,21	0,12	0,65	0,49	0,49	0,42	0,05
	Desvio padrão	1,79	0,67	0,76	1,38	1,14	1,16	1,28	0,30
	n	43	43	43	43	43	43	43	43

Tabela de ANOVA:

Efeito	p-value
Grupo	<0,0001 *
Momento	<0,0001 *
Grupo x Momento	<0,0001 *

Significante para todos os efeitos. Obs.: quando valor de $p < 0,05$, há diferença significativa para o efeito. Caso contrário não há.

Gráfico descritivo para melhor visualização dos resultados:

Legenda: Intervalo de confiança para a média: $\text{média} \pm 1,96 * \text{desvio-padrão} / \sqrt{n-1}$

Comparações múltiplas de mínimos quadrados:

Sem laser x Com laser	p-value	Resultado
1º. Dia	0,6263	Sem laser = Com laser
1ª semana	0,0348 *	Sem laser > Com laser
2ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
3ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
4ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
5ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
6ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
7ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser

Obs.: quando valor de $p < 0,05$, há diferença significativa para o efeito. Caso contrário não há.

Grupo Sem Laser:

Comparativo	1º dia	1ª sem.	2ª sem.	3ª sem.	4ª sem.	5ª sem.	6ª sem.
	1ª sem.	2ª sem.	3ª sem.	4ª sem.	5ª sem.	6ª sem.	7ª sem.
p-value	0,2602	<0,0001 *	<0,0001 *	0,0057 *	0,4356	0,3407	1,0000
Resultado	igual	diferente	diferente	diferente	igual	igual	Igual

O comportamento no grupo Sem Laser foi crescente nos valores até um patamar na 4ª semana e se manteve até a 7ª semana, apresentando índice de dor crescente a partir da 1ª semana de radioterapia.

Grupo Com Laser:

Comparativo	1º dia	1ª sem.	2ª sem.	3ª sem.	4ª sem.	5ª sem.	6ª sem.
	1ª sem.	2ª sem.	3ª sem.	4ª sem.	5ª sem.	6ª sem.	7ª sem.
p-value	0,1378	0,7413	0,0581	0,5635	1,0000	0,8045	0,1870
Resultado	igual	Igual	igual	Igual	Igual	igual	Igual

O comportamento do grupo Com Laser foi constante nos valores desde o 1º dia até a 7ª semana, relatando ausência de dor durante todo o tratamento de Rt.

5.3 Análise estatística da incidência de mucosite utilizando-se a Escala de BROWN, 1996.

Considerando o efeito grupo (Sem laser, Com laser) e o efeito momento (1º dia, 1ª. Semana, 2ª. Semana, 3ª. Semana, 4ª. Semana, 5ª. Semana, 6ª. Semana, 7ª. Semana) através de Análise de Variância (ANOVA), com nível de significância de 5%, em caso de significância do efeito realizaram-se comparações múltiplas de mínimos quadrados para se verificar onde estavam as diferenças.

Tabela de médias e desvio-padrão:

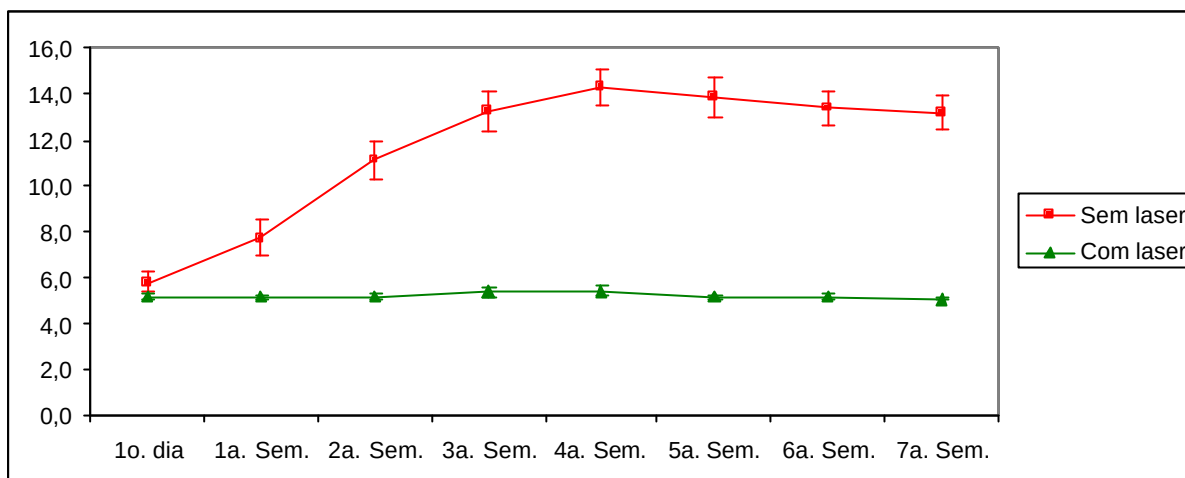
		momento							
		1o. dia	1a. Sem.	2a. Sem.	3a. Sem.	4a. Sem.	5a. Sem.	6a. Sem.	7a. Sem.
Sem Laser	Médias	5,77	7,72	11,10	13,23	14,31	13,82	13,38	13,15
	Desvio padrão	1,31	2,35	2,57	2,73	2,48	2,59	2,16	2,32
	n	39	39	39	39	39	39	39	39
Com Laser	Médias	5,14	5,12	5,14	5,33	5,37	5,09	5,16	5,05
	Desvio padrão	0,47	0,32	0,41	0,68	0,62	0,29	0,43	0,21
	n	43	43	43	43	43	43	43	43

Tabela de ANOVA:

Efeito	p-value
Grupo	<0,0001 *
Momento	<0,0001 *
Grupo x Momento	<0,0001 *

Significante para todos os efeitos. Obs.: quando valor de $p < 0,05$, há diferença significativa para o efeito. Caso contrário não há.

Gráfico descritivo para melhor visualização dos resultados:



Legenda: Intervalo de confiança para a média: média $\pm$ 1,96 * desvio-padrão / $\sqrt{n-1}$

No grupo Sem Laser, a partir da 1ª semana, a diferença foi significativa e aumentou até a 4ª semana, mantendo-se até a 7ª semana com lesões de mucosite oral Moderada a Severa.

No grupo Com Laser o comportamento constante dos valores desde o 1º dia até a 7ª semana demonstraram o sucesso na prevenção e controle das lesões de mucosite.

Comparações múltiplas de mínimos quadrados:

Sem laser x Com laser	p-value	Resultado
1º. Dia	0,0448 *	Sem laser > Com laser
1ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
2ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
3ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
4ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
5ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
6ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser
7ª semana	<0,0001 *	Sem laser > Com laser

Obs: quando valor de $p < 0,05$, há diferença significativa para o efeito. Caso contrário não há.

No comparativo entre os grupos (Com laser, Sem laser) temos que foram diferentes já no primeiro dia, e a partir da segunda semana a diferença ficou mais evidente. A diferença aumentou a cada semana até um patamar na 4ª semana e se manteve até a 7ª semana.

Grupo Sem Laser:

Comparativo	1º dia 1ª.sem.	1ª sem. 2ª sem.	2ª sem. 3ª sem.	3ª sem. 4ª sem.	4ª sem. 5ª sem.	5ª sem. 6ª sem.	6ª sem. 7ª sem.
p-value	<0,0001 *	<0,0001 *	<0,0001 *	0,0008 *	0,1292	0,1746	0,4720
Resultado	diferente	diferente	diferente	diferente	igual	igual	Igual

O comportamento no grupo Sem Laser foi crescente nos valores até um patamar na 4ª semana e se manteve até a 7ª Semana.

Grupo Com Laser:

Comparativo	1º dia 1ª.sem.	1ª sem. 2ª sem.	2ª sem. 3ª sem.	3ª sem. 4ª sem.	4ª sem. 5ª sem.	5ª sem. 6ª sem.	6ª sem. 7ª sem.
p-value	0,9393	0,9393	0,5426	0,8790	0,3611	0,8193	0,7035
Resultado	igual	Igual	Igual	Igual	igual	igual	Igual

O comportamento do grupo Com Laser foi constante nos valores desde o 1º. dia até a 7ª. Semana.

5.4 Análise estatística comparativa entre os escores da escala de avaliação N.C.I e Brown

A análise estatística comparativa das duas escalas foi realizada através da Análise de Variância (ANOVA), com nível de significância de 5%. Em caso de significância do efeito realizaram-se comparações múltiplas de mínimos quadrados para se verificar onde estavam as diferenças.

Tabela de médias e desvio-padrão:

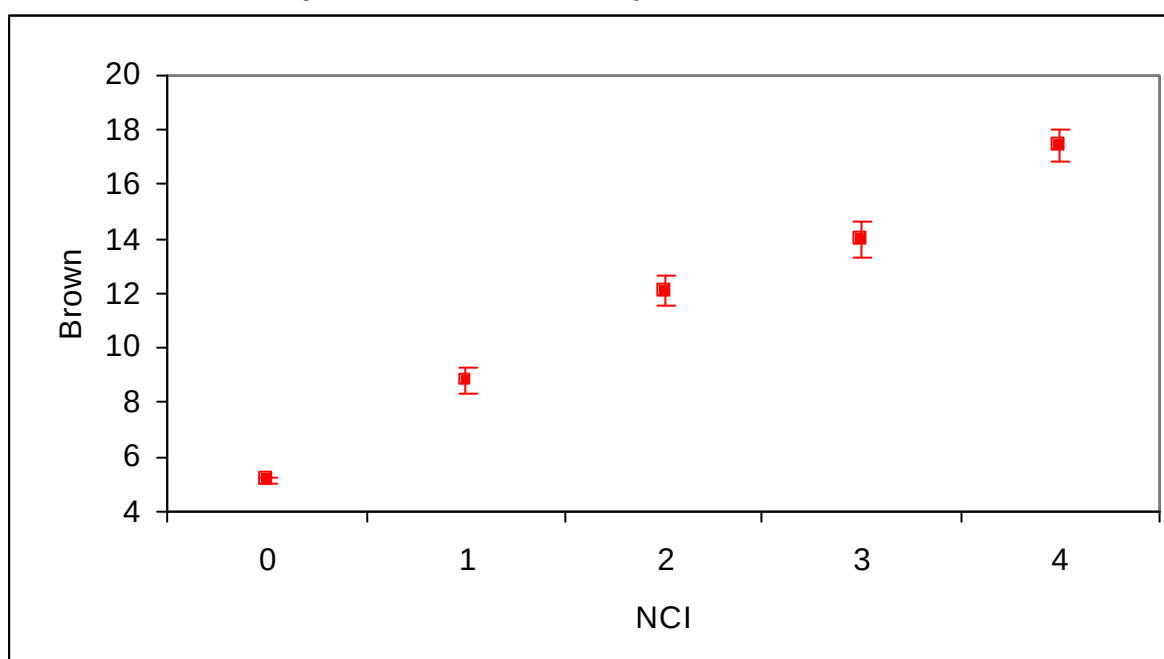
	NCI				
	0	1	2	3	4
Médias	5,17	8,79	12,09	13,95	17,44
Desvio padrão	0,76	2,82	2,57	2,52	1,45
n	346	119	108	58	25

ANOVA sig. F (p) = <0,001 *

Significante.

Obs: quando valor de p < 0,05, há diferença significativa para o efeito. Caso contrário não há.

Gráfico descritivo para melhor visualização dos resultados:



Legenda: Intervalo de confiança para a média: média $\pm$ 1,96 * desvio-padrão / $\sqrt{n-1}$

Nas comparações múltiplas temos:

$$0 < 1 < 2 < 3 < 4$$

Na comparação entre as escalas observamos valores concordantes ($p < 0,001$). O teste de ANOVA (Análise de Variância) é indicado quando se busca comparar 3 ou mais grupos de informações com nível de mensuração numérica, as amostras são independentes e/ou pareadas e objetiva-se descobrir se em médias os grupos são diferentes. O nível de significância dos testes foi de 5%.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Há tempos se discute muito sobre o paciente oncológico e sua qualidade de vida, pois sabe-se que o tratamento do câncer de cabeça e pescoço é mutilador e os efeitos da rádio e quimioterapia são bastante indesejáveis. Deve-se enfatizar que o câncer é um grupo de doenças distintas dentro da patologia, cada uma com seu comportamento biológico e prognósticos peculiares a cada uma destas doenças.

O câncer é a segunda causa de morte no país, é uma doença crônica e sem sintomatologia dolorosa no seu início. O despreparo educacional da população e do profissional para o diagnóstico precoce desta doença, leva ao diagnóstico tardio justificando a alta incidência de óbitos e o tratamento cirúrgico mutilador associado à radioterapia e quimioterapia.

Dos cânceres de cabeça e pescoço, 95% correspondem ao carcinoma epidermóide, neoplasia maligna associada ao tabagismo e etilismo crônicos; 66 a 85% dos casos são diagnosticados tardiamente, necessitando de cirurgias mutiladoras, radioterapia e quimioterapia. Frente a esta problemática, e com o objetivo de propor tratamento e prevenção para as lesões de mucosite oral, que são consideradas um dos efeitos colaterais mais significativos da Rt de cabeça e pescoço, causando dor aguda, disfagia, disfonia, entre outros desconfortos; e com base em trabalhos científicos no tratamento da MO em pacientes oncológicos submetidos a tratamento de rádio e quimioterapia de cabeça e pescoço, este trabalho se propôs a estudar de forma prospectiva, qualitativa e quantitativamente a prevenção destes efeitos colaterais, em específico a MO, constatando excelente resultado clínico confirmado pelos dados estatísticos.

O tabagismo e o etilismo são vícios que contribuem para a xerostomia e a manifestação da MO.

Existem drogas utilizadas na prevenção e tratamento dos efeitos colaterais da rádio e quimioterapia, que também são comprovadamente eficientes, porém, como qualquer produto químico

metabolizado pelo organismo são excretados pelos rins; em pacientes com insuficiência renal crônica, poderão ser contra indicados. A pilocarpina, por exemplo, é contra indicada em pacientes com problemas cardíaco vasculares, lembrando que a maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço possui mais de 40 anos de idade, a mesma faixa etária de diagnósticos de doenças cardíaco vasculares.

A laserterapia não tem contra indicação, pois não é um procedimento invasivo e nem metabolizado pelos rins e não tem influencia em outros sistemas, este é de ação local. Os efeitos preventivos e terapêuticos para a MO entre outros efeitos colaterais da radioterapia e quimioterapia, são por vezes superiores e mais eficientes que os demais utilizados até a atualidade, como relatados em alguns trabalhos científicos. A contra partida é o tempo gasto pelo profissional no atendimento a estes pacientes, as sessões podem durar até 1 hora. Os tratamentos com drogas não necessitam de um profissional capacitado que se dedique tanto tempo a estes pacientes, este é o maior custo deste tratamento, talvez a falta de profissionais qualificados e o custo deste profissional em um hospital oncológico, seja o motivo que justifica a ausência da implantação deste tipo de serviço nos hospitais destinados a tratamento de pacientes com câncer.

Os gráficos dos resultados deste trabalho e a revisão de literatura indicam a melhora na qualidade de vida dos pacientes oncológicos submetidos a rádio e quimioterapia, favorecendo a ausência de sintomatologia dolorosa. A disfonia e a disfagia são também combatidos no tratamento e prevenção da MO. Os benefícios e a melhora na qualidade de vida, proporcionada para estes pacientes justificam a implantação deste tipo de tratamento nos Hospitais de Câncer.

A mucosite é uma lesão oral aguda resultante do efeito tóxico que acomete os pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia, para tratamento de câncer na região de cabeça e pescoço. A MO resulta da morte radio induzida da camada basal do epitélio da mucosa oral e se inicia cerca de duas semanas após início da Rt, em torno de 2.000 cGy, podendo também instalar-se na primeira semana, com dose de radiação em torno de 1.000 cGy. (GONÇALVES et al., 2001; MAGALHÃES et al., 2002; LABBATE et

al., 2003). Constituindo assim um dos maiores fatores dose-limitante, podendo ocorrer muitas vezes à necessidade de pausa ou alteração do tratamento, interferindo no prognóstico da doença.

O LBP tem sido estudado como uma terapia adicional para minimizar o grau de severidade das lesões de MO, atenuando os efeitos colaterais proporcionado pelo tratamento oncológico e consequentemente melhorando a qualidade de vida do paciente. A laserterapia é indicada na prevenção e tratamento destas complicações orais, podendo ser utilizada isoladamente ou associada ao tratamento medicamentoso convencional proporcionando alívio da dor e reparação da ferida (KITSMANIUK et al 1992; BARASCH, 1995; BONASSA, 1998; BENSADOUN, 1999; FONTELONGA, 2001; LOPES, 2003; TÚNER;HODE, 2004; BRUGNERA JUNIOR et al, 2004; 2006; ANTUNES, 2006).

Inicialmente determinamos os parâmetros de irradiação e densidade de energia (DE) nas lesões de MO, considerando como parâmetro de análise toda a área de mucosa oral visto que o objetivo deste estudo foi a prevenção das lesões, que podem se manifestar em qualquer área da cavidade oral. A dosimetria utilizada foi de 2J/cm² por ponto e as áreas irradiadas foram: mucosa jugal, mucosa interna do lábio inferior, palato mole, pregas palatinas, carúnculas sublinguais e língua.

Durante o período de março a novembro de 2006 um total de 85 pacientes foram submetidos ao estudo. Todos os pacientes eram portadores de câncer de cabeça e pescoço sendo que 41 foram submetidos a Rt de forma isolada (2 óbitos) e 44 submetidos a Rt associada com laser. A associação com cirurgia e/ou Qt também foi permitida em ambos os grupos.

Foi realizada uma avaliação semanal e os resultados foram classificados segundo os critérios das escalas NCI e BROWN para avaliação da MO e uma Escala Analógica Visual (VAS) para avaliação da dor.

Todos os pacientes do grupo controle (CONTROLE) e do grupo com laser (LASER) foram submetidos à adequação do meio bucal, realizada por uma equipe odontológica, multidisciplinar, antes de iniciarem o tratamento de Rt e/ou Qt.

Os efeitos do LBP são baseados, principalmente, em mecanismos não térmicos (=1°C) da luz sobre os tecidos biológicos (BASFORD, 1995; AL-WATBAN, 1999; BAZIN, 1998; TÚNER ; HODE, 2004).

A luz do laser diodo na faixa de emissão do Vermelho (V) e Infra-Vermelho (IV) próximo interage com o tecido biológico induzindo efeitos de modulação sobre a atividade celular, através de mecanismos fotoquímicos; promovendo modificações nas funções celulares, tais como, a estimulação ou a inibição das atividades bioquímicas, fisiológicas e proliferativas promovendo a biomodulação (BASFORD, 1995; KARU, 2003).

Bensadoun (1999) analisou o uso do laser de Hélio-Neônio para prevenção de MO radio induzida em um total de 30 pacientes de forma prospectiva randomizada. Em nosso trabalho incluímos um número maior de pacientes (n=85) com análise quantitativa, prospectiva e detalhamento de conduta.

Por motivos de queda geral da imunidade de alguns pacientes, do grupo CONTROLE, submetidos à Rt associada a Qt foram suspensos temporariamente do tratamento antineoplásico devido ao grau de severidade da MO. Deve-se ressaltar que este fato não ocorreu no grupo LASER de pacientes estudados neste trabalho.

Lopes (2003) realizou aplicações diárias de laser durante o tratamento de Rt e concluiu que talvez não fosse necessário; sugerindo então, estudos complementares futuros com três sessões semanais. Em nossos estudos realizamos duas sessões semanais em virtude da dificuldade dos pacientes do SUS em se deslocar do local da Rt (Santa Casa) até o local da laserterapia (Hosp. do Câncer -MT) e os resultados se mostraram eficazes.

Barasch (1995), Cowen (1997), Bensadoun (1999), Migliorati (2001), Lopes (2003), Antunes (2006) e Ladalardo (2006) estudando os efeitos benéficos que poderiam advir do uso do LBP como método de tratamento profilático, iniciaram estudos em pacientes com alta probabilidade de desenvolver MO, como os pacientes submetidos ao condicionamento para TMO e a tratamento com Qt e Rt para tumores de cabeça e pescoço. Em nosso estudo os dados estatísticos mostraram que os pacientes submetidos ao tratamento associado de laser e Rt com ou sem Qt evoluíram com menor incidência de MO e dor devido ao tratamento.

Quando avaliaram a aplicação do laser de forma profilática BENSADOUN (1999) e LOPES (2003) observaram que a redução da MO foi significativa, com melhores resultados que a de forma curativa em casos de MO já estabelecida. Neste trabalho a aplicação foi realizada desde o início da Rt tendo se prolongado durante todo o tratamento e os resultados foram altamente significantes ($p < 0,0001$).

Lopes (2003) observou que no grupo de Rt + laser todos os pacientes completaram o tratamento previsto de Rt enquanto no grupo de Rt sem laser 4 pacientes em um total de 29 (13,8%) tiveram os seus tratamentos suspensos devido à queda do estado geral que era provocada por astenia secundária a dificuldades de deglutição. Esta observação está de acordo com o trabalho de Balakirev (2001) sobre o uso do LBP para a prevenção de MO o qual concluiu que o tempo de parada de tratamento necessário para manejo das complicações devidas as injúrias da Rt e Qt em pacientes pediátricos era reduzido em 1,5 até 2 vezes no grupo submetido a LBP. Nossos resultados estão de acordo com Lopes (2003) e Balakirev (2001), pois em nosso grupo CONTROLE tivemos 15 pacientes suspensos do tratamento de Rt enquanto no grupo tratado com laser nenhum paciente interrompeu sua Rt e/ou Qt.

Antunes (2006) objetivando melhor cobertura da mucosa ceratinizada e não ceratinizada utilizou o cálculo da DE pela área do feixe com aplicação pontual uma ao lado da outra, conforme a metodologia de Migliorati (2001), que obteve melhores resultados entre os estudos citados, referentes à incidência e intensidade da MO. Diferentemente em nosso estudo utilizamos o cálculo da DE pela área de tecido irradiado. Utilizamos essa metodologia de cálculo pois a grande maioria dos trabalhos científicos a utilizam por ser mais adequada aos cálculos da laserterapia. O cálculo por área do spot é utilizado normalmente com lasers cirúrgicos, onde a dispersão e espalhamento da luz é mínima, diferente da laserterapia onde há o *scattering* (difusão) da luz no tecido.

Karu (2000; 2003) e Zhang (2003) referem que a aplicação do LBP preventivamente é oportuna, pois proporciona alterações teciduais e uma cascata de reações ligadas a alterações nos parâmetros da homeostase celular resultando em um aumento do metabolismo celular

(fibroblastos) síntese de colágeno mais acentuada, estímulo à formação de DNA e RNA no núcleo da célula, efeitos sobre o sistema imunológico formação de capilares estimulada pela liberação de fatores de crescimento aumento da atividade de leucócitos que inibem ou reduzem o efeito tóxico da Qt e Rt. Este pode ser o embasamento que explica o excelente resultado clínico obtido durante este estudo e de outros autores referidos.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Pôde-se concluir que o Laser Diodo 660nm, nos parâmetros utilizados neste estudo, foi eficaz na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a tratamento de Rt e/ou Qt.

No grupo de pacientes tratados com Rt e laser a incidência e o grau de severidade da MO foi nitidamente menor quando comparado aos resultados do grupo controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, M. et al. Role of 830 nm low reactive level laser on the growth of an implanted glioma in mice. **Keio J. Med.**, v. 4, p. 177-179, 1993.

AL-WATBAN, F.A.H.; ZHANG, X. Y. The acceleration of wound healing is not attributed to laser skin transmission. **Laser Therapy**. v.11, n.2, 1999.

ANTUNES, H.S. **O uso da terapia com laser de baixa potência como método de prevenção de mucosite oral nos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea**. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia)- Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, 2005.

BALAKIREV, S.A. et al. Low-intensity laser therapy in pediatric oncology. **Vopr Onkol**, v. 46, n. 4, p. 459-461, 2000.

BARASCH A.; PETERSON D.; TANZER J.M. et al. Helium-neon laser effects on conditioning induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. **Cancer**, v. 76, p. 2550-2556, 1995.

BASFORD, J. R. Laser therapy: scientific basis and clinical role. **Orthopedics**, v.16, n.5, p.541-547, 1993.

BASFORD, J. R. Low intensity laser therapy – still not an established clinical tool. **Lasers Surg Med**, v.16, n.4, p.331-342, 1995.

BASFORD, J. R. Low intensity laser therapy: controversies and new research findings. **Lasers Surg Med**, v.9, p.1-5, 1989.

BAXTER, G. D. **Therapeutic Laser**. Edinburg: Churchill Livingstone 1997.

BAXTER, G. D. **Therapeutic Laser: theory and practice**. Edinburg: Churchill Livingstone 1993.

BENSADOUN, R.J. 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. **Supportive Care in Cancer**, v.7, n. 4, 1999.

BENSADOUN, R.J; CIAIS, G. Radiation and chemotherapy – induced mucositis in oncology: results of multicenter phase III studies. **Journal Oral Laser Applications**, v.2, n.2, p.115-120, 2000.

BENTEL, G. C. **Radiation Therapy Planning**. 2 ed. New York: McGraw-Hill, 1996. p. 268-330.

BONASSA, E. M. A. **Enfermagem em quimioterapia**. São Paulo: Atheneu, 1998. 238 p.

BORTOLLETO, R. **Efeito da radiação do laser de baixa potencia no potencial de membrana de mitocôndrias em células *in-vitro***. 2000. 35f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba. 2000.

BROWN, M. H. **Standards of oncology nursing practice**. New York: John Wiley, 1996.

BRUGNERA JR. A.; PINHEIRO, A. L. B. **Lasers na Odontologia Moderna**. São Paulo: Pancast, 1998.

CARL, W; HAVENS, J. The cancer patient with severe mucositis. **Curr Rev Pain**. V.3, n.4, p.197-202, 2000.

CIAIS, G.; NAMER, M.; SCHNEIDER, M.; et al. La laserthérapie dans la prevention et le traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse. **Bull Cancer**, v.79, p.183-191, 1992.

CISNEROS, J. L. V **Laser y fuentes de luz pulsada intensa em dermatologia y dermocosmética**. Madrid: Aula médica Ediciones, 2000.
COWEN D.; TARDIEU C. *et al.* Low energy helium – neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation: results of a double blind randomized trial. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.** v.38, n.4, p.697-703, 1997.

DEVITA, A. N. *et al.* Xerostomia in patients with Advanced Cancer. **Journal of Pain and symptom Management**. V. 22, n.4, p.820-25, 2000.

FONTELONGA, A. **Mucosite**. A Saúde na Internet, São Paulo, 2006.

GALLO, O., MASINI, E.; Morbidelli, L.; FRANCHI, A.; FINI-STORCHI, I., VERGARI, W. A.; ZICHE, M. Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head neck cancer. **J. Natl. Cancer Inst**, v. 90, n. 8, p. 587-596, 1998.

GENOVESE, W. J. **Laser de baixa intensidade**: Aplicações terapêuticas em Odonologia. São Paulo: Lovise, 2000.

GOMES, R. **Oncologia Básica**. Rio de Janeiro: Revinter, 1997.

HALL, E. J. **Radiobiology for the Radiologist**. 4 ed. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1994. p. 1-13.

KARU, T. Effects of visible radiation on cultured cells. **Photochem. Photobiology**, v.52, n.6, p.1089-1099, 1990.

KARU, T. Low – power laser therapy In: **Biomedical photonics Handbook**, Boca Raton: CRC Press, 2003.

KARU, T. Mechanism of low – power laser light action on cellular level. In: SIMUNOVIC, Z. **Lasers in medicine and dentistry basic science and up- to-date clinical application of low – energy level laser therapy – LLLT**, Ryeka – Croá, Vitagraf, p.97-125, cap.4, 2003.

KARU, T. I. Photobiological fundamentals of Low-Power Laser therap. **Journal of Quantum Electronics**, Moscow, v. QE-23, n. 10, p. 1703-1717, 1987.

KARU, T., Photobiology of low – power laser effects. **Health Physics**, v.53, n.5, p.691-704, 1989.

KARU, T. Primary and secondary mechanisms of action of visible-to-near irradiation on cells. **Photochem. Photo**, 2000.

KARU, T. **The science of low – power laser therapy**. [s.l.]:Gordon Breach Science Publishers, 1998.

KITSMANIUK, Z.D; DEMOCHKO, V.B.; POPOBICH, V.I. The use of low-energy lasers for preventing and treating postoperative and radiation-induced complications in patients with head and neck tumors. **Vopr Onkol**, v. 38, n.8, p. 980-986, 1992.

LANDIS, S. H., MURRAY, T., BOLDEN, S., WINGO, P. A. Cancer statistics. CA: **Cancer J. Clin.**, v. 48, p. 6-29, 1998.

LEIBEL, S.A.; PHILLIPS, T. L. **Textbook of radiation Oncology**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998. p. 412-526.

LOPES, C. A. **Uso do laser de baixa potência em mucosite oral e xerostomia induzidas por radioterapia**. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia), Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba. 2003.

MALDONADO, E. P. **Mecanismos de interação Laser tecido**. [Apostila do Curso de Mestrado Profissionalizante de Lasers em Odontologia do IPEN, USP, 2000].

MCGUIRTE, D. B; YEAGER, K.A; PETERSON, D; OWEN, D.C; WINGARD, J. R. Acute oral pain mucositis in bone marrow transplant ant leukemia patients: data from a pilot study. **Cancer Nursing**, v. 21, n. 6, p. 385-393, 1998.

MCGUIRE, D.B; ALTOMONTE, V; PETERSON, D; WINGAR, J. R; JONES, R. J; GROCHOW, L. B; Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. **Oncology Nursing Forum**, v. 20, n. 10, p. 1493-1502, 1993.

MCKAIG, R. G., BARIC, R.S., OLSHAN, A. F. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. **Head Neck**, v. 20, n. 3, p. 250-265, 1998.

MESTER, A. F.; MESTER, A. Wound Healing. **Laser Therapy**, v. 1, p. 7, 1989.

MESTER, A; MESTER, E; MESTER, A. Open wound healing-bed sores, ulcer cruges, burns-with systemic effects of light. In: SIMUNOVIC, Z; **Lasers in medicine and dentistry: basic science and up-to-date clinical application of low-energy level laser therapy-LLLT**, Rijeka-Croá, Vitagraf, 2000. p. 227-244, cap. 10

MEURMAN, J. H; PYRHÖNEN, S; TEERENHOVI, L; LINDQVIST, C. Oral Sources of Septicemia in Patients with Malignancies. **Oral Oncology**, v. 33, n. 6, p. 389-397, 1997.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. CANCER THERAPY EVALUATION PROGRAM. Common toxicity criteria manual. Common toxicity criteria, version 2.0, June 1, 1999.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Oral complications of chemotherapy and head and neck radiations.** Health Professional Version. Date Last Modified 12/05/2005. Acesso em 24 ago. 2006.

PEREZ, C. A.; BRADY, L. W. **Principles and practice of radiation Oncology**. 3 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. p. 981-1002.

PLEVOVÁ, P. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. **Oral Oncol.**, v. 5, n. 35, p. 453-470, 1999.

RIGAU, J. **Acción de la luz láser a baja densidad em la modulación de la función celular.** Tese (Doutorado) Universidad Rovira y Virgili, Réus-Tarragona, Espanha 1996.

SALVAJOLI, J. V. **Radioterapia me Oncologia**. São Paulo: Medsi, 1999. p. 335-441.

SCHUBERT, M.M.; FRANQUINI, J.C., et al. Effects of low-energy laser on oral mucositis: a phase III pilot study. **Cancer Researcher Weekly**, v.7, p. 14, 1994

SCULLY, C.; EPSTEIN J.B. Oral Health care for the cancer patient. Oral Oncol, **Eur J. Cancer**, v. 32B, n.5, p. 281-292, 1996.

SEMBA, S. E. et al. The Head and neck radiotherapy patient: Part I - Oral manifestations of radiation therapy. **Compend. Contin. Educ. Dent.** v. 15, n.2, p.250-261, 1994.

SONIS, S. T. The pathobiology of mucositis. **Natures Reviews Cancer**, v. 4, p. 277-284, 2004.

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

SONIS S. T; et al. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. **Oral Oncology**, v. 36; p. 373-381, 2000.

SONIS, S. T; et. al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. **Cancer**, v. 15, n. 10, p. 2103-2113, 1999.

SONIS S. T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncology**, v. 34, p. 39-43, 1998

SORENSEN, D. N., et al. Chromosome 13q deletion mapping in head and neck squamous cell carcinomas: identification of two distinct regions of preferential loss. **Cancer Res.**, v. 56, p. 1146-1150, 1996.

TROTTI, A. et al. Common Toxicity criteria: version 2.0. An Improved reference for grading the effects of cancer treatment: impact on Radiotherapy. **Int. J. Radiation Biol. Oncology Phys**, v. 47, n.1, p. 13-47, 2000.

TUNÉR, J; HODE, L. **Low Level Laser Therapy**. Granges berg (Sweden): Prima Books, 1999, 403 p.

VAN DER RIJT, C.C.D; VAN ZUIJLEN. Studies on supportive care in oral mucositis: random or randomized. **European Journal of Cancer**, n. 37, p. 1971-1975, 2001.

ZANIN, F.; BRUGNERA JUNIOR, A. **Clareamento Dental com Luz Laser**. 3.ed. São Paulo: Editora Santos, p,2004.

ANEXOS

ANEXO A

Pedido de Autorização ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIVAP

São José dos Campos, 04 de Setembro de 2006.

Ilmo Sr.

Prof. Dr. Aldolfo Silveira Junior.

Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da Universidade do Vale do Paraíba.

Eu, Prof. Dr. Aldo Brugnera Junior, docente do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba, encaminho o Projeto de Pesquisa da mestranda em Bioengenharia, Taís Zanin, desta universidade, que está desenvolvendo um estudo intitulado **Laser Diodo 660nm na prevenção e tratamento da Mucosite Oral em humanos induzida por radioterapia e/ou quimioterapia** e de acordo com a resolução CNS nº 196/96, que estabelece as normas de pesquisa envolvendo seres humanos, solicito autorização e avaliação quanto aos aspectos éticos, para o desenvolvimento da coleta de dados.

Desde já agradeço.

Atenciosamente.


Aldo Brugnera Junior


Taís Zanin

Número do protocolo: H188/CEP/2006.

ANEXO B

Termo de Autorização

Cuiabá, 05 de junho de 2006.

Prezado Dr. Maia Elisabeth Meurer Alves.

Solicito autorização para realizar coleta de dados no Instituto de Radiologia da Santa Casa de Misericórdia de Cuiabá - MT, para a elaboração de dissertação com intuito de obtenção do título de Mestre em Bioengenharia. O tema do estudo é "Laser Diodo 660nm na prevenção e tratamento da Mucosite Oral em humanos induzida por Radioterapia e/ou Quimioterapia", tendo como objetivo de minimizar os efeitos colaterais destas terapias e proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente.

Saliento ainda que após a defesa e aprovação da dissertação em questão, enviaremos uma cópia a esta instituição.

Na certeza de sua aquiescência, desde já agradecemos.


Mestranda: Tatís Zanin


Orientador: Prof. Dr. Aldo Brugnera Junior


Co - orientadora: Profª. Drª. Fátima A. A. Zanin

ANEXO C



**Centro de Oncologia
e Radioterapia**

Termo de Concordância do Médico

Eu Dr. (a) Maria Elisabeth Meurer Alves, Radio Oncologista, CRM 1955, médico responsável pelo Centro de Oncologia e Radioterapia (Santa Casa de Misericórdia de Cuiabá-MT), declaro concordar com a participação do projeto de pesquisa de "Laser Diodo 660nm na prevenção de tratamento da Mucosite Oral em humanos induzida por Radioterapia e/ou Quimioterapia", procedida pela cirurgia – dentista Tais Zanin, para execução de sua dissertação de Mestrado no Instituto de Pesquisas de Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba.

Cuiabá, 05 de junho 2006.

CENTRO DE ONCOLOGIA E RADIOTERAPIA S/C LTDA


Dr.(a) Maria Elisabeth Meurer Alves.
CRM- MT 1955.

ANEXO D

Termo de Autorização

Cuiabá 09 de Setembro de 2006.

Prezado Dr. Rogério Leite.

Solicito autorização para realizar coleta de dados no Ambulatório de Oncologia do Hospital do Câncer de Mato - Grosso, para elaboração de dissertação com intuito de obtenção do título de Mestre em Bioengenharia. O estudo abordará o tema "Laser Diodo 660nm na prevenção e tratamento da Mucosite Oral em humanos induzida por Radioterapia e/ou Quimioterapia", tendo como objetivo de minimizar os efeitos colaterais destas terapias e proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente.

Saliento ainda que após a defesa e aprovação da dissertação em questão, enviaremos uma cópia a esta instituição.

Na certeza de sua aquiescência, desde já agradecemos.

Saliento ainda que após a defesa e aprovação da dissertação em questão, enviaremos uma cópia a esta instituição.

Na certeza de sua aquiescência, desde já agradecemos.


Mestranda: Tais Zanin


Orientador: Prof. Dr. Aldo Brugnara Junior


Orientador: Prof. Dr. Aldo Brugnara Junior
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Fátima A. A. Zanin


Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Fátima A. A. Zanin

ANEXO E: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Eu, _____ portador do RG nº _____ abaixo assinado, declaro estar ciente e consinto em participar na qualidade de paciente, do projeto de pesquisa intitulado **Laser Diodo 660nm na prevenção e tratamento da mucosite oral em humanos induzida por radioterapia e/ou quimioterapia** a ser realizado sob a responsabilidade da Dra. Taís Zanin.

Este tratamento consistirá em aplicações de laser de baixa potência sobre vários pontos da mucosa oral e língua, duas vezes por semana com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais da radioterapia e/ou quimioterapia. Este tratamento não é nocivo à saúde do paciente e não implicará em riscos para o mesmo.

Este tratamento não terá nenhum custo adicional para o paciente e será realizado no Serviço de Estomatologia e Cirurgia Buco – Maxilo Facial do Hospital do Câncer de Mato-Grosso.

Autorizo de forma livre e voluntária a realização do tratamento que me foram apresentadas e dos quais recebi explicações claras, simples e compreendi os propósitos, além de saber que o trabalho de pesquisa segue princípios éticos, técnicos e científicos reconhecidos pela Medicina.

Autorizo a realização de fotografia com finalidade científica e didática, desde que resguardada a minha privacidade, não devendo expor as minhas condições bucais desnecessariamente.

Declaro que fui informado de que caso não queira participar, em qualquer momento, do referido projeto não sofrerei prejuízo algum em relação ao meu tratamento médico - odontológico.

Cuiabá, _____ de _____ de 2006.

Assinatura do Paciente

ANEXO F

Protocolo de Aplicação do Laser

Total de 20 pontos tratados (divididos abaixo)

- 3 pontos em mucosa jugal D e E (total de 6)
- 3 pontos em mucosa interna do lábio inferior
- 3 pontos em palato mole
- 2 pontos em pregas palatinas
- 1 ponto em carúncula sublingual (total de 2)
- 6 pontos em língua

Aplicações 2 x na semana, antes ou depois da Rt

Observação: Os pontos que estiverem situados a menos de um cm do tumor não deverão ser tratados e isto deverá ser anotado nas observações.

ANEXO G

Avaliação da Cavidade Oral: Tabela desenvolvida por Brown, (1996) e modificada por ZANIN, T. (2006).

local	Grau disfunção	1	2	3	4
Lábios		Lisos, macios Rosados, flexíveis Úmidos, íntegros	Levemente enrugado Secos, com áreas avermelhadas	Enrugados, secos Edemaciados, com ou sem vesículas Inflamados na linha de demarcação	Muito seco, Inflamados, rachados Com ulceração e/ou Vesículas
Língua		Lisa, rosada, úmida, Sem fissuras ou papilas proeminentes Íntegra	Papilas proeminentes Na base, seca, rosada Com áreas Avermelhadas	Edemaciadas, papilas proeminentes Avermelhada, principalmente na ponta e papilas, aparência de pimenta, muito seca, com película na base, rachaduras	Muito seca, grossa, Espessa, fissuras e películas, ponta muito vermelha e demarcada. Laterais com vesículas Rachaduras profundas Muito edemaciada
Mucosa oral		Lisa, rosada, íntegra Úmida	Pálida, levemente seca, com áreas avermelhadas ou com pústulas	Avermelhada, seca, inflamada, edemaciada Com ulcerações	Muito avermelhado, brilhante, edemaciada, Com vesículas e Ulcerações
Dentes e Dentaduras		Brilhantes sem Membranas Bom ajuste	Levemente opaco Com discretas Membranas Discretamente solta	Opaco com membrana Aderida a+ou - 50% Do esmalte dentário Solta e ocasionando Áreas de irritação	Muito opaco, coberto Por membranas Impossibilitado de usar devido à irritação
Saliva		Fluída, aquosa Quantidade adequada	Aumento de quantidade	Saliva escassa, boca seca	Grossa, espessa, viscosa

Grau de disfunção oral: Ausência de lesão: 5

Leve: 6 a 10

Moderada: 11 a 15

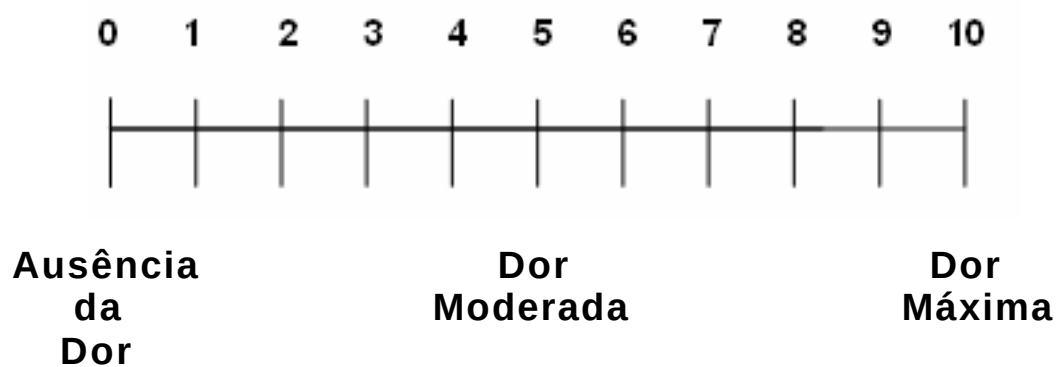
Severa: 16 a 20

ANEXO H

Avaliação da Dor

A avaliação da dor será realizada utilizando-se a escala visual analógica (*Visual Analogic Scale* - V.A.S) de dor, com numeração de 1 a 10 em ordem crescente de intensidade.

Escala Visual Analógica de Avaliação da Dor



ANEXO I

GRAU DE MUCOSITE <i>National Cancer Institute, 1999.</i>					
	0	1	2	3	4
TIPO DE EVENTO	Nenhuma	Eritema da mucosa	Placas pseudo membranosas menores que 1,5 cm de diâmetro e não contíguas.	Pseudo membranosas confluentes em geral placas contíguas maiores que 1,5 cm de diâmetro.	Necrose ou ulceração profunda podendo incluir sangramento não induzido por trauma.

