

**AVALIAÇÃO DA LASERTERAPIA NA PREVENÇÃO  
DE MUCOSITE ORAL RELACIONADA À  
RADIOTERAPIA: COMPARAÇÃO ENTRE OS  
EFEITOS DE DIFERENTES PROTOCOLOS DE LASER  
DE BAIXA POTÊNCIA**

**PAULO ANDRÉ GONÇALVES DE CARVALHO**

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente  
para a obtenção do título de Doutor em Ciências  
Área de Concentração: Oncologia**

**Orientador: Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves**

**São Paulo  
2015**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Carvalho, Paulo André Gonçalves

**Avaliação da laserterapia na prevenção de mucosite oral relacionada à radioterapia: comparação entre os efeitos de diferentes protocolos de laser de baixa potência** / Paulo André Gonçalves de Carvalho – São Paulo, 2015.

77p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Fábio de Abreu Alves

Descritores: 1. QUIMIOTERAPIA. 2. RADIOTERAPIA. 3. MUCOSITE ORAL/prevenção & controle. 4. CÂNCER DE BOCA. 5. TERAPIA A LASER DE BAIXA INTENSIDADE.

## DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista:

À DEUS;

Aos meus pais, Cláudia e Evilásio (*in memorian*), responsáveis pela minha formação pessoal e profissional, pelo carinho, apoio e paciência.

Aos meus irmãos Pedro, Alexandre, Perla e Cláudio por entender as ausências e o suporte que somente uma família pode dar.

Ao Gabriel, Giovanni e Ziguinha, que renovam meu dia, só as crianças podem fazer isso.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Fábio Abreu Alves, mestre, orientador e amigo, seus ensinamentos vão além do trato com o paciente oncológico. Muito obrigado por fazer parte da minha formação.

À todos os pacientes que participaram deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- CNPq por seu apoio através da bolsa concedida, que possibilitou a realização da pesquisa e de meus estudos ao nível de Doutorado.

Ao Dr. Divaldo Prado, titular do Depto de Estomatologia, pela sincera amizade e apoio, minha formação profissional e pessoal não seria a mesma sem sua colaboração.

Ao Dr. André Caroli, titular do Depto de Estomatologia pela amizade e incentivo.

À Dra Graziella Jaguar, titular do Depto de Estomatologia, pelo carinho, pelo exemplo de profissionalismo e comprometimento com os pacientes.

Aos grandes amigos de todas as horas, Dr. Rodrigo Nascimento Lopes, titular do Depto de Estomatologia, Dra Ana Paula Silva, Dr. André Guollo e Dr. Daniel Campanhã.

Aos residentes e colegas de pós-graduação do Departamento de Estomatologia, Roberta Lessa, Paula Ragusa, Thaís Miniello, Bruna Sabino, Leticia Drumond, Marcelo Dadalt, Matheus Lima, Leticia Tonin, Joyce Menon, Maria Fernanda, pela paciência e divisão dos consultórios.

Aos funcionários do A.C.Camargo Cancer Center, Juscelino, Marlene, Franklin e Ariane.

À Suely e a todos da Biblioteca do A.C.Camargo Cancer Center, pelo apoio e ajuda.

À Ana Kuninare, Luciana e todos da Pós-Graduação do A C Camargo Cancer Center.

## RESUMO

Carvalho PAG. **Avaliação da laserterapia na prevenção de mucosite oral relacionada à radioterapia: comparação entre os efeitos de diferentes protocolos de laser de baixa potência.** São Paulo; 2015. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

O laser de baixa potência é uma nova opção terapêutica para a prevenção e tratamento da mucosite oral. Este estudo consiste num ensaio clínico, randomizado e duplo-cego para comparar os efeitos de três diferentes protocolos de laser de baixa potência na prevenção e tratamento da mucosite oral radioinduzida para pacientes com tumores de boca, orofaringe e nasofaringe. Foram randomizados 73 pacientes divididos em três grupos: Grupo A (660 nm/15 mW/3,8 J/cm<sup>2</sup>/4 mm<sup>2</sup>), Grupo B (660 nm/ 25 mW/6,3 J/cm<sup>2</sup>/4 mm<sup>2</sup>) iniciando a laserterapia partir do primeiro dia de radioterapia (RxT) e Grupo C (660 nm/15 mW/3,8 J/cm<sup>2</sup>/4 mm<sup>2</sup>) iniciando a laserterapia quando os pacientes desenvolveram grau II de mucosite oral. A avaliação da mucosite oral foi feita diariamente e semanalmente de acordo com os critérios de classificação do Instituto Nacional do Câncer (National Cancer Institute - NCI) e da Organização Mundial da Saúde (OMS). A avaliação da dor foi feita diariamente, antes da aplicação do laser com ajuda de uma escala visual analógica. Os pacientes do Grupo A demoraram em média 16,7 dias para apresentar mucosite grau II, com variação entre 9 e 29 dias, os pacientes dos Grupos B e C demoraram em média 10,5 dias, com variação entre 7 e 18 dias e entre 4 e 18 dias, respectivamente ( $p > 0.001$ ). Além disso, os Grupos B e C também apresentaram maior grau de mucosite que o Grupo A, com diferenças significativas encontradas nas semanas 2 ( $p < 0,001$ ), 3 ( $p < 0,042$ ) e 5 ( $p < 0,007$ ) para o Grupo B; semanas 2 ( $p < 0,002$ ), 3 ( $p < 0,006$ ), 4 ( $p < 0,006$ ) 5 ( $p < 0,013$ ) e 7 ( $p < 0,046$ ) para o Grupo C. Os pacientes do Grupo A relataram menores notas de dor ( $p = 0,002$ ). Os resultados obtidos no nosso estudo mostram que o protocolo utilizado pelo Grupo A foi mais eficaz em reduzir a intensidade da mucosite oral radioinduzida e da dor nessa população estudada.

## SUMMARY

Carvalho PAG. [Evaluation of laser therapy in the prevention of oral mucositis related to radiotherapy: comparison among the effects of three different low-power laser protocols]. São Paulo; 2015. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

**Introduction:** Low-level laser therapy (LLLT) is a new therapeutic option for management of oral mucositis (OM) related to radiotherapy (RxT). **Purpose.** The purpose of this study was to compare the effects of three different LLLT protocols in the prevention and treatment of OM in head and neck cancer patients. **Method:** A total of 73 patients with malignant neoplasms in the oral cavity, oropharynx or nasopharynx were evaluated. The patients were randomized into three LLLT groups: Group A (660 nm/15 mW/3.8 J/cm<sup>2</sup>/spot size 4 mm<sup>2</sup>), Group B (660 nm/25 mW/6.3 J/cm<sup>2</sup>/spot size 4 mm<sup>2</sup>) starting on first day of RxT and Group C (660 nm/15 mW/3.8 J/cm<sup>2</sup>/spot size 4 mm<sup>2</sup>) when patients developed grade II OM. They were assessed daily and weekly using the NCI and WHO scales. Oral pain was scored daily with a visual analogue scale. **Results:** Group A had a mean time of 16.7 days (range 9–29 days) to present OM grade II, while Group B had 10.5 days (range 7–18 days) and Group C had 10.5 days (range 4–18 days) ( $p > 0.001$ ). In addition, Groups B and C also presented higher mucositis grade than Group A with significant differences found in weeks 2 ( $p < 0.001$ ), 3 ( $p < 0.042$ ) and 5 ( $p < 0.007$ ) for Group 2; weeks 2 ( $p < 0.002$ ), 3 ( $p < 0.006$ ), 4 ( $p < 0.006$ ) 5 ( $p < 0.013$ ) and 7 ( $p < 0.046$ ) for Group 3. The patients in Group A reported lower pain levels ( $p = 0.002$ ). **Conclusions:** LLLT during RxT was found to be more effective in controlling the intensity of OM and pain in Group A (660 nm/15 mW/3.8 J/cm<sup>2</sup>/spot size 4 mm<sup>2</sup>).

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Razão estimada de chances de apresentar mucosite entre os grupos	23
<b>Figura 2</b>	Boxplot da idade por grupo.....	28
<b>Figura 3</b>	Grau de mucosite OMS diária para o Grupo A.....	38
<b>Figura 4</b>	Grau de mucosite OMS diária para o Grupo B.....	39
<b>Figura 5</b>	Grau de mucosite OMS diária para o Grupo C.....	39
<b>Figura 6</b>	Média do grau de mucosite OMS diária por grupo.....	39
<b>Figura 7</b>	Grau de mucosite NCI diária para o Grupo A.....	44
<b>Figura 8</b>	Grau de mucosite NCI diária para o Grupo B.....	44
<b>Figura 9</b>	Grau de mucosite NCI diária para o Grupo C.....	45
<b>Figura 10</b>	Média do grau de mucosite NCI diária por grupo.....	45
<b>Figura 11</b>	Probabilidade estimada para cada grau por dia e grupo – OMS.....	46
<b>Figura 12</b>	Probabilidade estimada para cada grau por dia e grupo – NCI.....	47
<b>Figura 13</b>	Grau de mucosite OMS por grupo.....	50
<b>Figura 14</b>	Média do grau de mucosite OMS por grupo.....	51
<b>Figura 15</b>	Média do número de semanas para atingir o grau de mucosite segundo OMS.....	53

<b>Figura 16</b>	Grau de mucosite NCI por grupo.....	55
<b>Figura 17</b>	Média do grau de mucosite NCI por grupo.....	55
<b>Figura 18</b>	Média do número de semanas para atingir o grau de mucosite segundo a NCI.....	57
<b>Figura 19</b>	Porcentagem de pacientes que apresentou cada grau de mucosite OMS/NCI.....	58
<b>Figura 20</b>	Média da intensidade da dor.....	61
<b>Figura 21</b>	Área sob a curva do grupo.....	61

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Descrição da divisão de pacientes por braço.....	14
<b>Quadro 2</b>	Especificações dos protocolos de aplicação do laser para cada grupo..	18
<b>Quadro 3</b>	Escala NCI de avaliação da mucosite oral.....	18
<b>Quadro 4</b>	Escala OMS para avaliação da mucosite oral.....	19

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Características gerais dos 73 pacientes randomizados.....	30
<b>Tabela 2</b>	Tipo de medicação total e estratificado por grupo.....	31
<b>Tabela 3</b>	Estatísticas descritivas para o número de dias para apresentar mucosite grau II.....	32
<b>Tabela 4</b>	Estatísticas descritivas para o número de dias para apresentar mucosite grau III.....	33
<b>Tabela 5</b>	Grau de mucosite OMS diária para o Grupo A.....	35
<b>Tabela 6</b>	Grau de mucosite OMS diária para o Grupo B.....	36
<b>Tabela 7</b>	Grau de mucosite OMS diária para o Grupo C.....	37
<b>Tabela 8</b>	Grau de mucosite NCI diária para o Grupo A.....	41
<b>Tabela 9</b>	Grau de mucosite NCI diária para o Grupo B.....	42
<b>Tabela 10</b>	Grau de mucosite NCI diária para o Grupo C.....	43
<b>Tabela 11</b>	Grau de mucosite OMS semanal para o Grupo A.....	49
<b>Tabela 12</b>	Grau de mucosite OMS semanal para o Grupo B.....	49
<b>Tabela 13</b>	Grau de mucosite OMS semanal para o Grupo C.....	49
<b>Tabela 14</b>	Média e desvio padrão da mucosite OMS por grupo.....	50

<b>Tabela 15</b>	p-valores por semana dos grupos A, B e C (OMS).....	52
<b>Tabela 16</b>	Média e desvio padrão do número de semanas para atingir o grau de mucosite segundo a OMS para os três grupos.....	53
<b>Tabela 17</b>	Grau de mucosite NCI do Grupo A.....	54
<b>Tabela 18</b>	Grau de mucosite NCI do Grupo B.....	54
<b>Tabela 19</b>	Grau de mucosite NCI do Grupo C.....	54
<b>Tabela 20</b>	Média e desvio padrão do grau de mucosite NCI para os três grupos...	54
<b>Tabela 21</b>	p-valores por semana dos grupos A, B e C (NCI).....	56
<b>Tabela 22</b>	Média e desvio padrão do número de semanas para atingir o grau de mucosite segundo a NCI para os três grupos.....	57
<b>Tabela 23</b>	Média e desvio padrão da intensidade de dor para os três grupos.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>2D</b>	Radioterapia convencional ou em duas dimensões
<b>3D</b>	Radioterapia Tridimensional
<b>D1</b>	1º dia de tratamento radioterápico
<b>DNA</b>	ADN, em português: ácido desoxirribonucleico; ou <b>DNA</b> , em inglês: deoxyribonucleic acid
<b>Gy</b>	Gray – Unidade de Medida - energia ionizante absorvida
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IMRT</b>	Radioterapia de Intensidade Modulada do Feixe
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NF-κB</b>	Fator Nuclear Kappa beta
<b>NO</b>	Óxido Nítrico
<b>OMS</b>	Organização Mundial da Saúde
<b>ROS</b>	Espécies Reativas de Oxigênio
<b>RxT</b>	Radioterapia
<b>Sham</b>	Luz Placebo
<b>TMO</b>	Transplante de Medula Óssea
<b>TNFα</b>	Fator de Necrose Tumoral α
<b>VAS</b>	EVA, em português: escala visual analógica; ou <b>VAS</b> , em inglês: visual analogue scale

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>13</b>
4.1	Caracterização do Estudo.....	13
4.2	População e Critérios de Inclusão e Exclusão .....	13
4.2.1	Radioterapia .....	15
4.2.2	Aplicação do laser.....	15
4.2.3	Pontos de aplicação.....	17
4.2.4	Avaliação da Mucosite Oral.....	18
4.2.5	Avaliação da dor .....	19
4.2.6	Critério de avaliação e prescrição de analgésicos opióides e não opióides .....	19
4.2.7	Recrutamento .....	20
4.2.8	Randomização.....	20
4.2.9	Coleta de Dados .....	21
<b>5</b>	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	<b>22</b>
5.1	Cálculo da Amostra.....	22
5.2	Análise Estatística .....	25
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
6.1	Código Cego .....	26
6.2	Avaliação dos Grupos .....	26
6.3	Perfil dos Pacientes .....	27
6.4	Mucosite.....	31
6.4.1	Número de Dias para Atingir Mucosite Grau II .....	31

6.4.2	Número de Dias para Atingir Mucosite Grau III .....	32
6.4.3	Análise Diária da Mucosite OMS .....	33
6.4.4	Análise Diária da Mucosite NCI.....	40
6.4.5	Avaliação Semanal de Mucosite OMS .....	47
6.4.6	Avaliação Semanal de Mucosite NCI.....	53
6.4.7	Avaliação do grau de mucosite .....	58
6.5	Dor .....	58
<b>7</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>72</b>
<b>9</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>73</b>

## **ANEXO**

**Anexo A** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

## **APÊNDICES**

**Apêndice A** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Apêndice B** Ficha Clínica

# 1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral continua sendo um dos mais comuns e preocupantes efeitos adversos causados pela quimioterapia e radioterapia (RxT) em região cabeça e pescoço (SONIS 2009). Pacientes com câncer de boca podem desenvolver úlceras profundas e confluentes que caracterizam essa condição (SONIS 2010). Além disso, a incidência da mucosite oral é alta naqueles pacientes com tumores primários de boca, orofaringe e nasofaringe que recebem dose total de radioterapia acima de 50 Gy e quimioterapia concomitante (VERA-LLONCH et al. 2007).

A mucosite oral induzida por radioterapia ocorre devido aos danos causados sobre a mucosa oral. A radiação ionizante produz energia que lesiona ou destrói as células ao danificar o DNA nuclear, alterando as características moleculares individuais das células. A maioria dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço recebe entre 50 e 70 Gy como dose curativa. Estas doses são tipicamente fracionadas ao longo de um período de 5 a 7 semanas, uma vez ao dia, 5 dias por semana, com uma dose diária de cerca de 2 Gy (TANAKA et al. 2013). Nesse aspecto, o curso da mucosite induzida por radioterapia é dependente da dose cumulativa de radiação. Assim, a primeira evidência de mucosite é caracterizada por eritema e dor leve quando se atinge aproximadamente 10 Gy. Os danos celulares e teciduais e os primeiros sinais de ulceração ocorrem tipicamente entre 20-30 Gy, de forma discreta, como pequenas úlceras na cavidade oral. Quando se atinge 30 Gy, essas úlceras podem aumentar e tornar-se confluentes, recobertas por pseudomembranas de

fibrina, e se mantém até, aproximadamente, 2 semanas após o término da radioterapia (TREISTER e SONIS 2007).

A dor causada pela mucosite oral compromete a ingestão de alimentos e causa perda de peso. Desse modo, os pacientes podem precisar de internação hospitalar para controle da dor e suporte nutricional, que inclui gastrostomia ou uso de sonda naso-enteral, diminuindo a qualidade de vida e aumentando os custos do tratamento. Além disso, a mucosite oral nos seus graus mais severos pode causar interrupção do tratamento radioterápico, afetando o prognóstico do paciente (SAITO et al. 2012; AL-DASOOQI et al. 2013; LALLA et al. 2014).

A mucosite oral é considerada como resultado de eventos biológicos interativos que ocorrem no epitélio e submucosa. Em 2004, SONIS descreveu que a mucosite oral envolve cinco fases biológicas: Iniciação, Super-Regulação, Amplificação de Sinal, Ulceração e Cicatrização. A fase de Iniciação ocorre rapidamente, logo após a radioterapia ou quimioterapia, por danos diretos a molécula de DNA. Essa injúria ocorre simultaneamente com produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). A Super-Regulação é caracterizada pela ativação dos genes c-jun, c-fos e Erg-1, ativação dos fatores de transcrição como o fator nuclear Kappa beta (NF- $\kappa$ B) e moléculas de adesão vascular. Tudo isso é seguido por uma maior regulação de genes que resulta numa produção em cascata de proteínas e moléculas destrutivas, como as citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6), o Fator de Necrose Tumoral (TNF) e Óxido Nitroso (NO), que levam a apoptose da célula e dano ao tecido da mucosa oral. Em seguida, há uma Amplificação de Sinal causada pelo aumento dessas citocinas que levam a um processo destrutivo do epitélio oral que rompe, causando a ulceração. Na fase de Ulceração, a presença de macrófagos vai aumentar o número

de citocinas, causando mais dano ao tecido lesado. Nessa fase, ocorre também a colonização bacteriana. A fase de cicatrização também é um processo biologicamente dinâmico com estímulos provenientes da matriz extracelular submucosa promovendo a cicatrização do epitélio.

Entretanto, apesar dos inúmeros estudos para se estabelecer uma conduta profilática e terapêutica para a mucosite oral, o tratamento ainda é essencialmente paliativo, baseado no uso de anestésicos tópicos, drogas antiinflamatórias, agentes antimicrobianos tópicos e sistêmicos quando necessário (EPSTEIN et al. 2001). Atualmente, nos Estados Unidos, apenas o palifermin (Kepivance®) foi aprovado e seu uso é restrito somente aos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Ou seja, uma parcela muito pequena de indivíduos com risco de desenvolver mucosite oral (YUAN e SONIS 2014).

Recentemente, vários estudos têm demonstrado que o laser de baixa de potência pode ser efetivo na prevenção e tratamento da mucosite oral. O mecanismo de ação do laser e a cicatrização da mucosa oral têm sido descritos como uma aceleração da produção de energia que ocorre com a ativação dos citocromos, nas mitocôndrias das células da mucosa oral, através de transmissão de elétrons (KARU 1989). Entre os vários benefícios, o laser retarda o surgimento da mucosite oral além de diminuir a severidade e o tempo de duração (FREKAZAD et al. 2014). Essas vantagens podem ser atribuídas aos efeitos antiinflamatório e analgésico do laser de baixa potência que ocorrem devido ao aumento da vascularização local e renovação do epitélio da cavidade oral. O laser promove rápida regeneração dos miofibroblastos originados dos fibroblastos e os fatores de crescimento desses fibroblastos mantêm o reparo e uma proteção citotóxica (ARUN MAYA et al. 2006). Por outro lado, o

efeito analgésico pode ser explicado pela liberação de endorfinas e encefalinas e/ou através da despolarização da membrana celular, bloqueando os impulsos nervosos (BJORDAL et al. 2011).

Em 2013, a Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC/ISOO) recomendou o uso da laserterapia de baixa de potência na prevenção da mucosite oral nos pacientes que recebem quimioterapia em altas doses para transplante de medula óssea. Também foi feita sugestão sobre o uso da laserterapia de baixa potência na prevenção da mucosite oral naqueles pacientes submetidos à radioterapia para tratamento de tumores em cabeça e pescoço, sem quimioterapia concomitante (MIGLIORATI et al. 2013). Contudo, para esse grupo de pacientes (com tumores em cabeça e pescoço) tratados com quimiorradioterapia, é necessário o desenvolvimento de um protocolo definitivo (ANTUNES et al. 2013).

Diante disso, nossa proposta consiste na comparação dos efeitos do uso de três protocolos diferentes do laser de baixa intensidade para prevenção ou amenização do grau de severidade e dor causada pela mucosite oral durante a radioterapia em região de cabeça e pescoço, associada ou não a quimioterapia sistêmica.

## **2 OBJETIVOS**

O presente estudo tem como objetivos:

- 1) Comparar os efeitos de três protocolos diferentes de laser de baixa potência na prevenção e/ou amenização da mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia ou radioterapia associada à quimioterapia para tumores de boca, orofaringe e nasofaringe.
- 2) Verificar os efeitos dos protocolos acima na redução da dor no mesmo grupo de pacientes.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

A mucosite oral é uma complicação aguda decorrente do tratamento antineoplásico que acomete pacientes submetidos à quimioterapia em altas doses e à RxT em região de cabeça e pescoço. Apesar de a RxT afetar potencialmente qualquer superfície exposta aos campos de tratamento, em cabeça e pescoço afeta principalmente a mucosa oral, desde os lábios ao esôfago. A mucosite oral induzida por quimioterapia envolve, mais comumente, a região anterior da cavidade oral (lábios, borda lateral de língua e assoalho bucal) (ROSENTHAL e TROTTI 2009).

Nos últimos 5-10 anos, a prevalência da mucosite oral tem aumentado devido aos novos tratamentos propostos com quimioterapia e RxT (ROSENTHAL e TROTTI 2009). Grande variação de medicamentos em fases pré-clínica e clínica estão em uso no mercado, como classes de agentes anticâncer como os inibidores de mTOR (regula síntese de proteínas necessárias para progressão do ciclo celular, proliferação e angiogênese, muitas vezes desreguladas em vários tipos de câncer) e fatores anti-angiogênicos (anticorpos monoclonais) e com eles o risco adicional de desenvolver mucosite e novos tipos de injúria aos tecidos da mucosa oral (SONIS 2009). Contudo, na RxT, apesar dos esforços durante a fase de planejamento, com o intuito de reduzir o campo de radiação e a exposição das glândulas salivares, protocolos de RxT com hiperfracionamento de dose e combinação de quimioterapia e RxT, tem aumentado a intensidade, severidade e duração da mucosite (EPSTEIN e SCHUBERT 2004).

TROTTI et al. (2003), em uma revisão da literatura relatara alta incidência de mucosite em pacientes fazendo RxT em região de cabeça e pescoço. Após a análise de diversos estudos, os autores relataram que 97% dos pacientes submetidos à RxT convencional desenvolveram mucosite oral, 89% dos pacientes submetidos à radioterapia associada à quimioterapia e 100% dos pacientes submetidos à RxT com hiperfracionamento de dose.

A mucosite oral induzida por RxT ocorre devido aos danos causados sobre a mucosa oral. A radiação ionizante age sobre o DNA levando à morte celular ou à perda da capacidade de reprodução. A ação da radiação pode ser direta ou indireta. Na ação direta, a radioterapia causa danos à molécula de DNA, rompendo as cadeias de dupla fita, resultando na morte das células da camada basal do epitélio. Na ação indireta, a produção de espécies reativas de oxigênio causa mais dano ao tecido lesionado. Portanto, a mucosite oral não é um processo simples e restrito ao epitélio, ocorre em cascata de eventos. Dessa forma, a patobiologia da mucosite oral é descrita em cinco fases sucessivas. Fase de iniciação, fase de resposta ao dano primário, amplificação de sinal, fase ulcerativa e cicatrização (SONIS 2004).

Para pacientes, médicos e dentistas, a fase ulcerativa é o maior evento associado à mucosite. As úlceras da mucosite são rapidamente colonizadas por bactérias orais. São de manejo e acessos difíceis porque não ocorrem somente na mucosa oral, mas em regiões que não podem ser acessadas facilmente e muitas vezes não são observadas, como no esôfago e hipofaringe. Prevenir a ulceração da mucosa oral significa minimizar a dor do paciente, diminuir os riscos de infecção, reduzir a utilização de sondas para alimentação, a possibilidade de internação hospitalar e o

mais importante, diminuir o risco de interromper o tratamento antineoplásico (SONIS 2009).

Desse modo, a fase ulcerativa da mucosite oral torna-se a maior limitação para o tratamento contínuo e sem interrupção. Intervalo não planejado no tratamento radioterápico, resultante de mucosite oral ulcerada e dos efeitos secundários a ela associados, afeta negativamente o resultado do tratamento para diversos tipos de tumores, com maior impacto nos tumores de cabeça e pescoço. Os efeitos secundários da mucosite incluem aspiração crônica, inanição, infecção e dor severa. Esses efeitos também levam a significativa morbidade que muitas vezes requer interrupção no tratamento. Alguns estudos têm demonstrado que existe alto risco para a proliferação das células tumorais quando o tratamento radioterápico é interrompido ou atrasado. Clinicamente, representa redução no controle loco-regional do tumor. Além disso, há evidências que um curto período de interrupção da radioterapia tem consequências negativas. Alguns autores estimam que para cada dia de tratamento radioterápico interrompido, diminui 1% a taxa de controle local do tumor (RUSSO et al. 2008).

Para EPSTEIN e SCHUBERT (2004), a mucosite é a causa mais comum de dor oral, e quando essa dor atinge níveis significativos pode comprometer a nutrição, qualidade de vida e, às vezes levar a modificação ou interrupção do tratamento.

O tratamento para a mucosite oral ainda é essencialmente paliativo. Atuam na prevenção com cuidados orais, bochechos e agentes citoprotetores, vitamina E, antiinflamatórios e antibióticos, agentes lubrificantes e antimicrobianos (EPSTEIN et al. 2001). Entretanto, apesar do baixo nível de evidência, a utilização dos protocolos com bochechos reduzem a probabilidade de infecção a partir da flora bucal e ajudam

a minimizar lesões do tecido da mucosa induzidos por trauma, contribuindo para a higiene oral (MCGUIRE et al. 2013). Do mesmo modo, a resposta do doente aos produtos de higiene, anti-sépticos bucais e agentes tópicos é muito individual, e deve basear-se na preferência do paciente e/ou no conforto percebido (RADVANSKY et al. 2013)

Atualmente, o palifermin (Kepivance), um fator de crescimento de queratinócitos, é o único medicamento aprovado para tratamento da mucosite oral, porém, seu uso é limitado a apenas 4% de uma população de grande risco de desenvolver mucosite oral. Ou seja, nesses anos todos, o tratamento e o manejo da mucosite oral não alteraram muito (SONIS 2009).

No caso da mucosite oral radioinduzida, não há agente citoprotetor eficaz para prevenir e tratar. O tratamento é baseado em estratégias que incluem cuidados orais básicos e medicamentos de suporte. A terapia com laser em baixa intensidade tem sido investigada em recentes estudos para prevenir e tratar a mucosite oral em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea e com câncer em cabeça e pescoço. A terapia com laser em baixa intensidade tem efeitos analgésico, antiinflamatório e cicatrizante, além de não apresentar efeitos tóxicos (ROSENTHAL e TROTTI 2009). Alguns estudos clínicos com laser em baixa intensidade mostram resultados positivos na redução da severidade da mucosite oral e da dor em pacientes fazendo RxT para tratamento de tumores em cabeça e pescoço.

O primeiro estudo que avaliou a eficácia da laserterapia de baixa potência para prevenção da mucosite oral induzida por RxT em pacientes com câncer de cabeça e pescoço foi conduzido por BENSADOUN et al. (1999). Mucosite grau III ocorreu em 35% dos pacientes tratados com luz placebo e somente 8% daqueles que

receberam laserterapia desenvolveram mucosite oral grau III. Dor severa foi observada em 20% dos que receberam luz placebo e somente 2% dos pacientes tratados com laser.

Apesar da diferença de protocolos utilizados, outros estudos mostraram que o laser de baixa potência produz benefícios para reduzir a severidade da mucosite oral radioinduzida e da dor. ARORA et al. (2008) utilizaram laser de He-Ne (632,8 nm/10mW/30s) diariamente. ZANIN et al. (2010) utilizaram laser diodo duas vezes por semana (660nm/30mW/2J). SIMÕES et al. (2009) trataram seus pacientes com laser de baixa potência (InGaAlP 660nm/40mW/6J/cm<sup>2</sup>) de maneira isolada ou associado com laser de alta potência. Entretanto, resultados questionáveis foram encontrados por GOUVÊIA de LIMA et al. (2012) que aplicaram laserterapia preventiva (InGaAlP/660nm/10mW/4 mm<sup>2</sup>) diariamente antes das sessões de radioterapia.

As diferenças de energia e potência utilizadas podem ser a causa dos resultados diversos encontrados. Contudo, uma diminuição da progressão da mucosite oral esteve presente em todos esses estudos.

Nesse mesmo aspecto, CARVALHO et al. (2011) investigaram os efeitos clínicos do laser de baixa potência na prevenção e redução do grau de mucosite oral em pacientes submetidos a RxT para tratamento de neoplasias malignas da boca e orofaringe. Os autores avaliaram os pacientes de duas formas: diariamente e semanalmente. A avaliação diária mostrou que os pacientes tratados com laser demoraram em média 13,5 dias para apresentar mucosite grau II, contra 9,8 dias do outro grupo. A avaliação semanal também apresentou resultados com significância estatística.

GAUTAM et al. (2012a) avaliou o efeito do laser na prevenção de mucosite oral em pacientes com neoplasia maligna de boca tratados com quimiorradioterapia. O grupo tratado com laser apresentou, em média, 4,07 dias de mucosite nos graus mais severos, enquanto o grupo tratado com luz placebo apresentou, em média 13,96 dias de mucosite nos seus graus mais severos. Em outro estudo, também de 2012, o mesmo autor (GAUTAM et al. 2012b), avaliou 221 pacientes com tumores em cabeça e pescoço submetidos a quimiorradioterapia (66Gy + Cisplatina D1, D22 e D43), sendo que 111 no grupo que fez laser preventivo e 110 no grupo placebo e encontrou que a média do número de frações de RxT para desenvolver mucosite no seus graus mais severos (III e IV) foi mais tardio no grupo que fez laser ( $22,95 \pm 5,42$  frações) que no grupo placebo ( $19,53 \pm 6,38$  frações). ANTUNES et al. (2013) estudou a severidade de mucosite oral em 94 pacientes (47 receberam laserterapia e 47 pacientes luz placebo) com câncer de cabeça e pescoço no período entre junho de 2007 e dezembro de 2010, submetidos a tratamento de radioterapia (70,2 Gy) e quimioterapia (cisplatina  $100\text{mg}/\text{m}^2$  D1, D22 e D43) concomitante. O estudo foi randomizado, prospectivo e duplo-cego, e mostrou que o laser de baixa potência foi efetivo em reduzir a incidência de mucosite nos seus graus mais severos (graus III e IV).

Apesar de alguns estudos apresentarem comprimentos de onda diferentes, como GAUTAM et al. (2012b) (HeNe 632.8 nm/24 mW/3.5 J/cm<sup>2</sup>) e ANTUNES et al. (2013) (InGaAlP 660nm/100mW/4J/cm<sup>2</sup>), pequenas diferenças nos comprimentos de onda não devem mostrar diferença nos resultados clínicos, contudo diferenças amplas (por exemplo, 650 vs 780 nm) podem causar impactos clínicos diferentes. Apesar da evidência na literatura sugerir que comprimentos de onda variando entre

632 e 830 nm causam benefícios para prevenção e tratamento da mucosite oral, nenhum protocolo específico investigou outros parâmetros, como densidade de energia, tempo ideal de aplicação, entre outros (MIGLIORATI et al. 2013).

## **4 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO**

A pesquisa foi baseada em estudo prospectivo randomizado sobre a eficácia de diferentes protocolos de laser de baixa potência na prevenção e/ou amenização da mucosite oral em pacientes portadores de câncer de boca, orofaringe e nasofaringe tratados por radioterapia exclusiva ou adjuvante a cirurgia ou radioterapia associada à quimioterapia.

### **4.2 POPULAÇÃO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

O estudo foi realizado em pacientes portadores de câncer de boca, orofaringe e nasofaringe submetidos a tratamento radioterápico no A.C.Camargo Cancer Center, avaliados previamente pelo Departamento de Estomatologia.

Os pacientes foram estratificados de acordo com o uso ou não de quimioterapia concomitante e alocados em 2 braços: Braço A (Pacientes irradiados SEM quimioterapia) ou Braço B (Pacientes irradiados COM quimioterapia), resultando em três formas de estratificação de acordo com o protocolo a ser realizado (Quadro 1).

**Quadro 1** - Descrição da divisão dos pacientes por braço.

Protocolos	Braços	
	A (S/ quimioterapia)	B (C/ quimioterapia)
1	Laserterapia Curativa 3,8 J/cm <sup>2</sup> – 15mW	Laserterapia Curativa 3,8 J/cm <sup>2</sup> – 15mW
2	Laserterapia Profilática 3,8 J/cm <sup>2</sup> – 15mW	Laserterapia Profilática 3,8 J/cm <sup>2</sup> – 15mW
3	Laserterapia Profilática 6,3 J/cm <sup>2</sup> – 25mW	Laserterapia Profilática 6,3 J/cm <sup>2</sup> – 25mW

- × Critérios de inclusão:
- × Paciente com neoplasias malignas em cavidade bucal, orofaringe e nasofaringe, submetidos à radioterapia 3D ou IMRT com doses em campos faciais iguais ou superiores a 60 Gy, em caráter exclusivo ou associado à quimioterapia.
- × Pacientes submetidos à radioterapia (esquema item 1) e quimioterapia com Cisplatina 100mg/m<sup>2</sup> de 21 em 21 dias, sendo 3 ciclos durante a radioterapia.
- × Pacientes submetidos à radioterapia (esquema item 1) e Cisplatina até 50mg/m<sup>2</sup> semanal, sendo 5 ou 6 ciclos.
- × Pacientes submetidos à radioterapia (esquema item 1) e Carboplatina 1,5 A.U.C. (Area Under the Curve), semanal durante 6 semanas
- × Pacientes submetidos à radioterapia (esquema item 1) e Cetuximabe 400mg/m<sup>2</sup> 1 semana antes de iniciar a radioterapia e dose de 250mg/m<sup>2</sup> semanal concomitante ao tratamento radioterápico.

× Critérios de exclusão:

1. Pacientes submetidos a esquema de quimioterapia diferente dos itens 2, 3 e 4 dos critérios de inclusão.
2. Pacientes irradiados previamente em região de cabeça e pescoço.

#### **4.2.1 Radioterapia**

Realizada diariamente com o uso de Radioterapia Conformada Tridimensional (3D) ou Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe (IMRT) em região de cabeça e pescoço. As áreas irradiadas foram delimitadas conforme princípios técnicos de radioterapia. A dose diária variou entre 1,62 e 2,12 Gy e a dose final entre 60 e 72 Gy.

#### **4.2.2 Aplicação do laser**

A Laserterapia foi realizada no Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center, coordenado pelo Dr. Fábio Alves. Para os três protocolos de laserterapia foram utilizados aparelhos Twin Flex® (GaAlAs - MM Optics) previamente padronizados e com seus mostradores cobertos por outro pesquisador. Ambos os aparelhos emitem luz vermelha, fato este que não permitiu o aplicador identificar qual o protocolo foi utilizado. O quadro abaixo demonstra as especificações de cada um dos protocolos (Quadro 2).

Todas as aplicações foram feitas por um único profissional, cego para o tipo de tratamento (cego para os protocolos 2 e 3 da pesquisa). Foram irradiadas 4 áreas anatômicas em mucosa oral descritas anteriormente por JAGUAR et al. (2007). A área tumoral ou o local de cirurgia prévia não foram irradiados. Apesar de não ser

irradiada com laser, a área tumoral foi avaliada normalmente como as demais regiões da mucosa oral que foram tratadas com laser e os resultados apresentados correspondem à avaliação de toda cavidade oral.

Os pacientes do protocolo 1 (Laserterapia Curativa), receberam aplicação do laser diariamente, 5 dias consecutivos por semana, sempre antes das sessões de radioterapia, iniciando quando apresentaram mucosite oral grau II, até a última sessão de radioterapia. Os pacientes dos protocolos 2 e 3, receberam aplicação do laser diariamente, 5 dias consecutivos por semana, sempre antes das sessões de radioterapia, iniciando no primeiro dia de radioterapia, até o final do tratamento. Durante as aplicações de laser os pacientes utilizaram óculos específicos de proteção.

Todos os pacientes receberam cuidados orais, como é rotina do Departamento de Estomatologia do A.C.Camargo Cancer Center, antes de iniciar a radioterapia. Os protocolos de cuidados orais incluem exame oral prévio com avaliação clínica e radiológica; portanto, os pacientes que fizeram radioterapia foram previamente avaliados. Sendo assim, foram realizados procedimentos de adequação do meio bucal, orientação de higiene oral, orientação quanto ao uso de antissépticos sem álcool, remoção de dentes potencialmente em risco, focos de infecção e remoção de fatores irritantes.

Desse modo, o paciente foi acompanhado durante todo o tratamento antineoplásico, recebendo reforço na orientação de higiene oral e quanto aos efeitos colaterais como: mucosite, xerostomia (boca seca), candidose, hipossalivação (diminuição da saliva), disgeusia (perda de paladar), cárie de radiação e osterradionecrose.

Durante o tratamento, os pacientes foram tratados de forma multiprofissional sendo acompanhados pelos Departamentos de Estomatologia, Radioterapia, Cabeça e Pescoço, Oncologia Clínica (os que fizeram quimioterapia), Nutrição e Fonoaudiologia. Todos foram orientados sistematicamente quanto à periodicidade e retorno às consultas.

#### **4.2.3 Pontos de aplicação**

A aplicação foi deferida em vários pontos anatômicos, aplicada em seguidos locais na cavidade oral, com distância de 1 cm entre eles, de modo a cobrir a maior área por cm<sup>2</sup> em cada região (JAGUAR et al. 2007).

- × Mucosa jugal: linha alba em bochechas e vestibulo bucal interno superior e inferior, lados direito e esquerdo.
- × Língua: borda lateral e ventral, lados direito e esquerdo.
- × Assoalho bucal: lados direito e esquerdo.
- × Lábios superior e inferior: lábios superior e inferior (vermelhão de lábio), fundo de sulco superior e inferior e comissura, lados direito e esquerdo.

**Quadro 2** - Especificações dos protocolos de aplicação do laser para cada grupo.

	Protocolo 1	Protocolo 2	Protocolo 3
Comprimento de onda	660nm	660 nm	660 nm
Potência	15mw	15 mw	25 mw
Densidade de energia por ponto	3,8 J/cm <sup>2</sup>	3,8 J/cm <sup>2</sup>	6,3 J/cm <sup>2</sup>
Tempo de aplicação	10 segundos	10 segundos	10 segundos
Início da aplicação	Mucosite grau II (OMS)	Início RxT	Início RxT

**Obs:** Área do spot em todos os aparelhos: 4 mm<sup>2</sup>

#### 4.2.4 Avaliação da Mucosite Oral

A avaliação da mucosite oral foi feita diariamente e semanalmente (CARVALHO et al. 2011) de acordo com os critérios de classificação, descrito na Quadro 3, do Instituto Nacional do Câncer (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0 1999) e na Quadro 4, da Organização Mundial de Saúde (OMS) (PARULEKAR et al. 1998).

National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, version 2.0

**Quadro 3** - Escala NCI de avaliação da Mucosite Oral.

Classificação	Características
Grau 0	Nenhum
Grau 1	Eritema da mucosa
Grau 2	Reação pseudomembranosa focal (zonas e/ou áreas geralmente $\leq$ que 1,5 cm de diâmetro e não contíguas)
Grau 3	Reação pseudomembranosa confluyente (zonas e/ou áreas contíguas, geralmente $>$ que 1,5 cm de diâmetro).
Grau 4	Necrose ou ulceração profunda pode incluir sangramento não induzido por trauma menor ou abrasão.

#### Quadro 4- Escala OMS para avaliação da Mucosite Oral.

Classificação	Características
Grau 0	Nenhum.
Grau 1	Eritema, sensibilidade da mucosa oral, dor.
Grau 2	Eritema, lesão ulcerada, pode deglutir alimentos sólidos.
Grau 3	Lesões ulceradas requer somente dieta líquida.
Grau 4	Impossível à alimentação, sólida ou líquida.

#### 4.2.5 Avaliação da dor

Feita diariamente, antes da aplicação do laser, conforme uma escala (VAS – Visual Analogue Scale), onde o paciente foi orientado a dar uma nota para o seu grau de dor em mucosa oral, quando 0 é a ausência de dor e 10 é a dor máxima suportável, seguindo critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (EPSTEIN e SCHUBERT 2004).

Escala OMS de classificação para nota de Dor.

- Valor 0 – sem dor
- Valor de 1 a 3 – dor leve.
- Valor de 4 a 7 – dor moderada.
- Valor de 8 a 10 – dor intensa.

#### 4.2.6 Critério de avaliação e prescrição de analgésicos opióides e não opióides

Os pacientes do estudo foram acompanhados regularmente pelos Departamentos de Estomatologia, Radioterapia e Oncologia Clínica. Alguns pacientes receberam prescrição de dois ou mais Departamentos para determinada medicação, outros receberam prescrição com ressalva de “caso necessário/caso sentir

dor”. Conseqüentemente, não foi possível avaliar essas informações, pois não havia como verificar a frequência que as medicações foram utilizadas. Dessa forma, resolvemos não utilizar esses dados na nossa análise.

#### **4.2.7 Recrutamento**

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição em 1º de outubro de 2012, recebendo parecer favorável em 17 de dezembro de 2012, sob o número 1709/12 (Anexo 1). A coleta de dados iniciou em janeiro de 2013, até dezembro de 2014.

O projeto de pesquisa está associado à outra tese de Doutorado, da aluna Roberta Lessa, que faz coleta de saliva para extração de RNA e avaliação da imunidade no mesmo grupo de pacientes. Para esse fim, o estudo foi enviado à CONEP, sendo aprovado sob o parecer nº 507.028.

No total, 73 pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo, sendo assim recrutados e orientados quanto à caracterização do estudo (randomizado duplo-cego); e que todos os cuidados já estabelecidos para prevenção, controle e amenização dos efeitos colaterais da radioterapia (laserterapia curativa, saliva artificial, vitamina E, maalox, água bicarbonatada, glicerina e flúor) seriam aplicados normalmente como é de rotina no Departamento de Estomatologia do A.C. Camargo Cancer Center.

#### **4.2.8 Randomização**

Os 73 pacientes foram randomizados de modo centralizado. As tabelas de randomização foram confeccionadas levando-se em consideração randomização em

bloco de 6 pacientes, ou seja, a cada 6 pacientes tivemos um equilíbrio entre os casos alocados nos Braços A e B do estudo. A sequência da tabela de randomização foi colocada em envelopes individuais, selados e com numeração sequencial dividida para cada grupo de estratificação. Os pacientes foram estratificados considerando-se as variáveis: uso de quimioterapia. Portanto existem 2 tabelas de randomização e 3 numerações sequenciais de envelopes (uma para cada protocolo). Ou seja, a randomização foi centralizada para os 3 protocolos, porém o pesquisador foi cego apenas para os grupos de laserterapia preventiva”. Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão e que aceitaram participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1). O nome do paciente, seu registro no hospital e o número do envelope (número de alocação no estudo) foram devidamente registrados.

#### **4.2.9 Coleta de Dados**

As variáveis como gênero, idade, localização, estadiamento, tipo de radioterapia, doses e campos de radiação, assim como os esquemas da quimioterapia foram coletados dos prontuários dos pacientes e anotados em ficha específica para este estudo (Apêndice 2).

## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 5.1 CÁLCULO DA AMOSTRA

Utilizamos como estimativa para o cálculo da amostra o nosso estudo anterior (CARVALHO et al. 2011). Os dados para a classificação de mucosite oral segundo OMS, quando os pacientes do Grupo 1 (660 nm/15 mW/3.8 J/cm<sup>2</sup>/4 mm<sup>2</sup>) demoraram em média 13,5 dias para apresentarem mucosite grau 2, com variação entre 6 e 26 dias, e os pacientes do Grupo 2 (660 nm/5 mW/1.3 J/cm<sup>2</sup>/4mm<sup>2</sup>) demoraram em média 9,8 dias, com variação entre 4 e 14 dias. O número de dias para apresentar grau 2 de mucosite dos pacientes do Grupo 1 foi superior, em média, aos pacientes do Grupo 2 (p-valor = 0,005 teste t de Student).

Um modelo de regressão logística ordinal foi ajustado para os dados com grupo e dia como covariáveis. Os resultados encontrados foram: os grupos e o dia influenciaram significativamente no grau de mucosite (p-valores <0,001).

As equações estimadas para a classificação OMS foram:

$$P(\text{grau} = 0) = \frac{\exp(2,42 - 0,96 * B - 0,19 * \text{Dia})}{1 + \exp(2,42 - 0,96 * B - 0,19 * \text{Dia})},$$

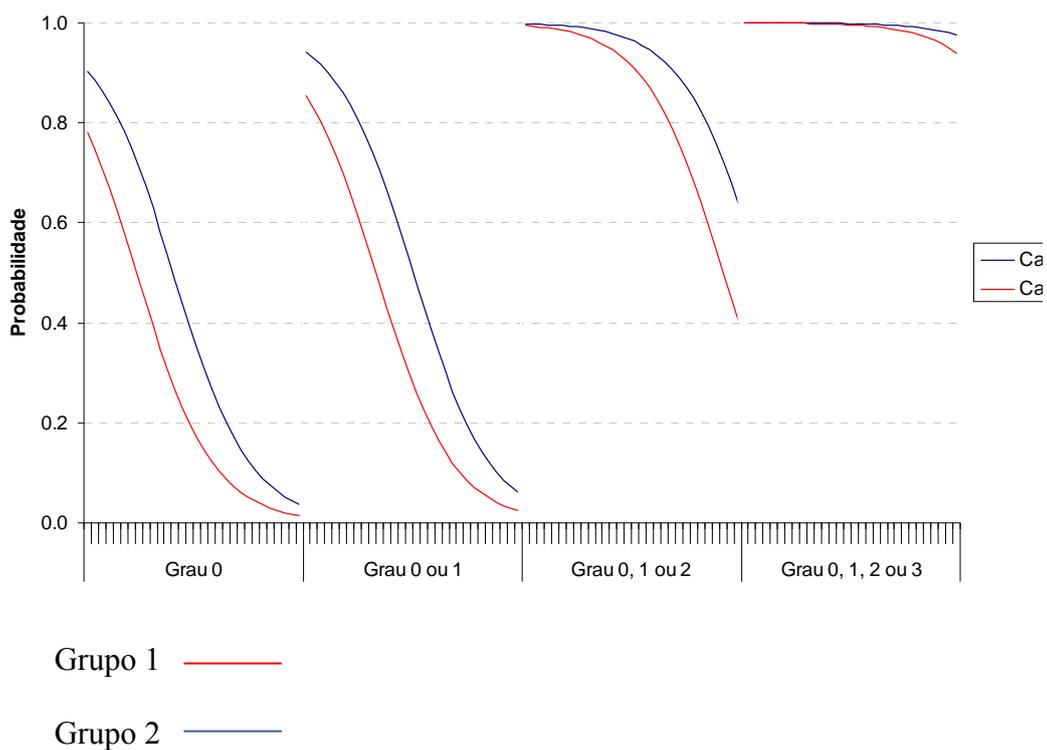
$$P(\text{grau} \leq 1) = \frac{\exp(2,96 - 0,96 * B - 0,19 * \text{Dia})}{1 + \exp(2,96 - 0,96 * B - 0,19 * \text{Dia})}$$

$$P(\text{grau} \leq 2) = \frac{\exp(6,28 - 0,96 * B - 0,19 * \text{Dia})}{1 + \exp(6,28 - 0,96 * B - 0,19 * \text{Dia})} \text{ e}$$

$$P(\text{grau} \leq 3) = \frac{\exp(9,40 - 0,96 * B - 0,19 * \text{Dia})}{1 + \exp(9,40 - 0,96 * B - 0,19 * \text{Dia})}$$

Indicando que a probabilidade de grau maior aumenta para o Grupo 2 (coeficiente negativo para grupo (indicado pela letra B nas equações)) e também aumenta com o dia.

Considerando as equações apresentadas, temos que o coeficiente estimado para os grupos de -0,96 (OMS) indica que a razão de chances entre os grupos é 2,61 ( $1/(\exp(-0,96))$ ), ou seja, o Grupo 1 tem 2,6 vezes mais chances de apresentar grau de mucosite menor que o Grupo 2 segundo a classificação OMS. Essas razões são mostradas nos gráficos abaixo, que são indicadas pela distância entre as duas curvas.



**Figura 1** – Razão estimada de chances de apresentar mucosite entre os grupos

Os coeficientes estimados para dia de -0,19 (OMS) indicam que a razão de chances entre dias é 1,21 ( $1/(\exp(-0,19))$ ), ou seja, a cada dia passado a chance de apresentar grau maior aumenta em 1,2 vezes.

O desvio padrão da diferença das médias foi de 1,238 dias. Se a verdadeira diferença na média entre o grupo experimental e o grupo controle for de 1 dia, precisa-se de 25 sujeitos por grupo para rejeitar a hipótese nula de que as médias populacionais entre os grupos são iguais com probabilidade 0,8 (poder). A probabilidade do erro tipo I associada a esse teste é 0,05.

A análise é bicaudal, o programa utilizado foi o **PS Power and Sample Size Calculations** Version 3.0, January 2009.

Desse modo, o tamanho da amostra estimado é de 30 casos em cada grupo totalizando 90 casos, considerando-se intervalo de confiança de 95% com erro  $\alpha$  de 5% e erro  $\beta$  de 20%.

Durante o desenvolvimento do estudo, será realizada uma análise preliminar por um estatístico independente para avaliar efeitos adversos severos (de acordo com o Instituto Nacional de Câncer - Critério de Terminologia Comum para Efeitos Adversos) que acarretaram em interrupção da radioterapia em algum grupo, bem como a eficácia comprovada. Na ocorrência de uma das duas possibilidades o estudo será interrompido.

## 5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise exploratória de dados através de medidas resumo (frequência, porcentagem, média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo) e construção de gráficos. A ANOVA foi utilizada na comparação da idade entre os grupos. O teste Qui-Quadrado foi utilizado para verificar associação entre as variáveis gênero, tipo de RxT e dose de RXT com grupo. O modelo de regressão logística ordinal foi utilizado para verificar se houve diferença de estadiamento e também para comparar o grau de mucosite OMS e NCI entre os grupos. Na comparação da intensidade da dor entre os grupos foi calculada a área sob a curva das notas de dor dos 30 primeiros dias de avaliação. Apenas os 30 primeiros dias foram utilizados porque alguns pacientes fizeram 33, 35 ou 38 dias de tratamento. As áreas sob a curva foram comparadas através de ANOVA seguida do teste de Tukey.

O nível de significância considerado nas análises foi de 5%.

Software: Minitab 16.

## **6 RESULTADOS**

### **6.1 CÓDIGO CEGO**

Para preservar o código cego do estudo e construção do banco de dados, os grupos com os protocolos 1, 2 e 3 foram nomeados como A, B e C. Nos Grupos A e B o que diferiu foi à potência e a densidade de energia que foram utilizadas em cada aparelho, sendo o avaliador cego para esses dois grupos, enquanto o Grupo C utilizava o laser de forma curativa (protocolo 1 – laser curativo - 660 nm/15 mW/3.8 J/cm<sup>2</sup>/4 mm<sup>2</sup>). No dia 10/02/2015 às 16h00min foi quebrado o código cego para os Grupos A e B. Por essa razão resolvemos manter os resultados como Grupos A, B e C”. Os pacientes do Grupo A fizeram o protocolo 2 (660 nm/15 mW/3.8 J/cm<sup>2</sup>/4 mm<sup>2</sup>) e os pacientes do Grupo B fizeram o protocolo 3 (660 nm/25 mW/6.3 J/cm<sup>2</sup>/4mm<sup>2</sup>).

### **6.2 AVALIAÇÃO DOS GRUPOS**

Os Grupos A, B e C foram comparados diariamente e por semana em relação aos graus de mucosite oral de acordo com as classificações da OMS e NCI. Os Grupos também foram analisados ao longo do tempo (semanas 1-7). Todos os pacientes dos Grupos A e B fizeram laserterapia diariamente, antes das sessões de radioterapia. Os pacientes do Grupo C foram acompanhados diariamente, porém iniciaram a laserterapia de forma curativa quando apresentaram mucosite oral grau

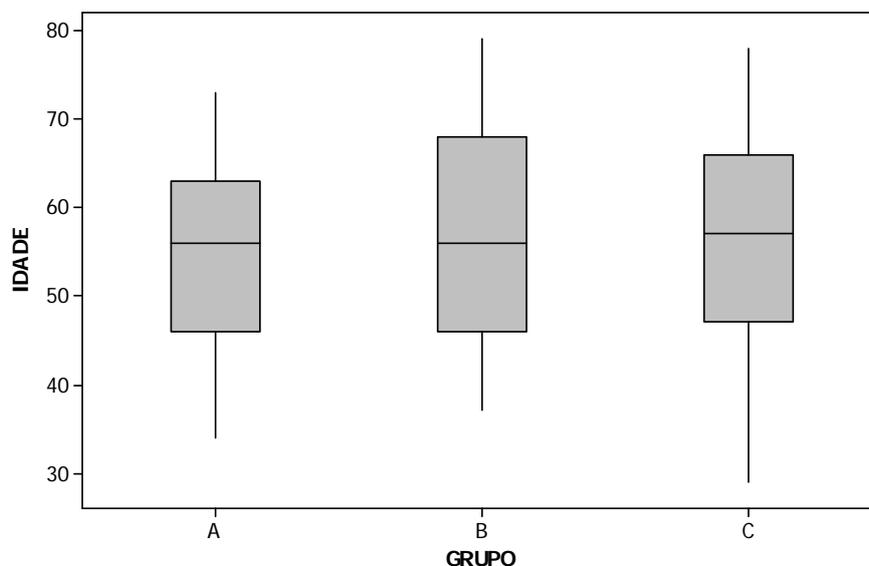
II. Alguns pacientes fizeram 8 semanas, ou 40 sessões de radioterapia, conforme o tratamento proposto pelo Departamento de Radioterapia do A.C.Camargo Cancer Center.

### **6.3 PERFIL DOS PACIENTES**

Ao todo, 73 pacientes preencheram os critérios para a participação do estudo e de acordo com a randomização 23 pacientes foram alocados no Grupo A, 23 pacientes no Grupo B e 27 pacientes no Grupo C. Destes, 65 pacientes (21 no Grupo A; 20 no Grupo B e 24 no Grupo C) concluíram o estudo. Quatro pacientes foram excluídos por faltar às sessões de laserterapia; Um do Grupo A, 1 do Grupo B e outro do Grupo C assinaram o termo mas não compareceram à primeira semana de laserterapia e 1 paciente do Grupo C foi excluído por faltar às sessões de laserterapia durante a radioterapia. Um paciente do Grupo B decidiu fazer radioterapia em outra instituição e pediu para sair do estudo. Outro paciente, do Grupo C, foi excluído porque mudou o tipo de tratamento durante a radioterapia devido avanço da doença, modificando o esquema para radioterapia hemostática (4.000 cGy). Outros 2 pacientes (1 do Grupo A e 1 do Grupo B) faleceram durante o tratamento.

A idade dos pacientes variou de 29 a 79 anos, com média de 55,8 anos e desvio padrão de 11,9 anos. Para o Grupo A, a idade variou de 34 a 73 anos, com média de 53,8 anos e desvio padrão de 11,6. Para o Grupo B, a idade variou de 37 a 79 anos, com média de 56,5 anos e desvio padrão de 11,8. A idade do Grupo C variou de 29 a 78 anos, com média de 56,8 anos e desvio padrão de 12,4. A Figura 2 mostra, assim como os dados apresentados, que a idade dos pacientes está

homogênea em relação aos grupos. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à idade (p-valor = 0,633; ANOVA).



**Figura 2** – Boxplot da idade por grupo

Dentre os 73 pacientes, 56 (76,7%) são do gênero masculino. Entre os 23 pacientes do grupo A, 18 (78,3%) são do gênero masculino. Dos 23 pacientes do grupo B, 18 (78,3%) são do gênero masculino. No grupo C, 17 pacientes (74,1%) são masculinos. Não foi encontrada associação significativa entre gênero e grupo (p-valor = 0,920; teste qui-quadrado). Quanto a localização do tumor, a orofaringe foi a mais acometida entre os 3 grupos, sendo 35 pacientes (47,7%). Em relação ao estadiamento, 97,3% dos pacientes apresentou graus II, III, ou IV, sendo que 27,4% apresentou grau III e 54,8% grau IV. Não foi encontrada diferença significativa no estadiamento dos três grupos (p-valor<sub>Ax C</sub> = 0,509; p-valor<sub>Bx C</sub> = 0,879; p-valor<sub>AxB</sub> = 0,623; regressão logística ordinal). O tratamento dos tumores compreendeu de

cirurgia, radioterapia, quimioterapia e anticorpo monoclonal. Todos os pacientes receberam radioterapia e para maioria (98,6%) houve associação das modalidades terapêuticas

Em relação ao tipo de radioterapia, a Intensidade Modulada do Feixe (IMRT) foi a mais utilizada nos pacientes, sendo 18 (78,3%) no Grupo A, 18 (78,3%) no Grupo B e 16 (59,3%) no Grupo C. Não foi encontrada associação significativa entre RxT e grupo (p-valor=0,223; teste qui-quadrado). A dose de radiação para os 73 pacientes variou de 60 a 72 Gy, sendo que 6 pacientes do Grupo A, oito do Grupo B e 10 pacientes do Grupo C receberam dose entre 60 a 64 Gy. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à dose de RxT (p-valor = 0,871; teste de Kruskal-Wallis) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características gerais dos 73 pacientes randomizados

Variáveis		GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C		TOTAL	
		N	%	N	%	n	%	n	%
<b>Gênero</b>	<b>Masculino</b>	18	78,3	18	78,3	20	74,1	56	76,7
	<b>Feminino</b>	5	21,7	5	21,7	7	25,9	17	23,3
<b>Local do Tumor</b>	<b>Boca</b>								
	<b>Lingua</b>	4	17,4	3	13,0	3	11,1	10	13,7
	<b>Mucosa Jugal</b>	0	0,0	2	8,7	1	3,7	3	4,1
	<b>Palato</b>	1	4,3	1	4,3	1	3,7	3	4,1
	<b>Retromolar</b>	1	4,3	2	8,7	1	3,7	4	5,5
	<b>Gengiva</b>	1	4,3	1	4,3	3	11,1	5	6,8
	<b>Assoalho</b>	0	0,0	1	4,3	0	0,0	1	1,4
	<b>Lingua + geng</b>	0	0,0	0	0,0	1	3,7	1	1,4
	<b>Total</b>	7	30,3	10	43,3	10	37,0	27	37,0
	<b>Orofaringe</b>	13	56,5	10	43,5	12	44,4	35	47,9
<b>Nasofaringe</b>	3	13,0	3	13,0	5	18,5	11	15,1	
<b>Estadiamento</b>	<b>I</b>	2	8,7	0	0,0	0	0,0	2	2,7
	<b>II</b>	1	4,3	6	26,1	4	14,8	11	15,1
	<b>III</b>	6	26,1	4	17,4	10	37,0	20	27,4
	<b>IV</b>	14	60,9	13	56,5	13	48,1	40	54,8
<b>Tratamento</b>	<b>QT + RxT</b>	14	60,9	7	30,4	10	37,0	31	42,5
	<b>CET + RxT</b>	0	0,0	3	13,0	4	14,8	7	9,6
	<b>CIR + RxT</b>	6	26,1	4	17,4	8	29,6	18	24,7
	<b>CIR + RxT + QT</b>	3	13,0	8	34,8	4	14,8	15	20,4
	<b>CIR + RxT + CET</b>	0	0,0	1	4,3	0	0,0	1	1,4
	<b>RxT</b>	0	0,0	0	0,0	1	3,7	1	1,4
<b>Tipo de RxT</b>	<b>3D</b>	5	21,7	5	21,7	11	40,7	21	28,8
	<b>IMRT</b>	18	78,3	18	78,3	16	59,3	52	71,2
<b>Dose de RxT (Gy)</b>	<b>60 – 64,4</b>	6	26,1	8	40,0	10	37,0	24	35,3
	<b>65 – 72</b>	17	73,9	15	60,0	17	63,0	49	64,7

**Legendas:** CIR= Cirurgia; RxT= Radioterapia; QT= Quimioterapia; CET=cetuximab; 3D=Radioterapia Conformada Tridimensional; IMRT= Radioterapia com Intensidade Modulada do Feixe.

No presente estudo, não fizemos estratificação por quimioterapia. Todos os pacientes randomizados para quimioterapia foram submetidos à cisplatina (21/21 dias ou semanal), carboplatina (semanal) e anticorpo monoclonal cetuximab (semanal). A medicação mais utilizada em todos os grupos foi cisplatina (Tabela 2). Não foi observada associação significativa entre medicação e grupo (p-valor = 0,310; teste exato de Fisher).

**Tabela 2** – Tipo de medicação total e estratificado por Grupo

Medicação	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Total	
	n	%	N	%	n	%	n	%
Carboplatina	2	11,8	2	10,5	3	16,7	7	13,0
Cetuximabe	0	0,0	4	21,1	4	22,2	8	14,8
Cisplatina	15	88,2	13	68,4	11	61,1	39	72,2
Total	17	100,0	19	100,0	16	100,0	54	100,0

## 6.4 MUCOSITE

Os resultados apresentados são dos 65 pacientes que concluíram o estudo.

### 6.4.1 Número de Dias para Atingir Mucosite Grau II

A Tabela 3 mostra que segundo a OMS os pacientes do Grupo A demoraram em média 16,7 dias para apresentar mucosite grau II, com variação entre 9 e 29 dias, os pacientes dos Grupos B e C demoraram em média 10,5 dias, com variação entre 7 e 18 dias e entre 4 e 18 dias, respectivamente. Os mesmos dados foram observados segundo a classificação NCI.

O número de dias para apresentar grau II de mucosite dos pacientes do Grupo A foi superior, em média, aos Grupos B e C, tanto para OMS quanto para NCI (p-valores <0,001; ANOVA seguida do teste de Tukey).

No Grupo A, foram analisados 20 pacientes, pois 1 paciente não apresentou grau II de mucosite oral durante todo o tratamento.

**Tabela 3** - Estatísticas descritivas para o número de dias para apresentar mucosite grau II.

<b>Avaliação</b>	<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Média</b>	<b>D.P.</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>
<b>OMS*</b>	<b>A</b>	20	16,7	6,1	9,0	15,0	29,0
	<b>B</b>	20	10,5	2,7	7,0	10,0	18,0
	<b>C</b>	24	10,5	2,8	4,0	11,0	18,0
<b>NCI*</b>	<b>A</b>	20	16,7	6,2	9,0	15,0	29,0
	<b>B</b>	20	10,5	2,7	7,0	10,0	18,0
	<b>C</b>	24	10,5	2,8	4,0	11,0	18,0

\*p<0,001 (ANOVA seguida do teste de Tukey)

#### 6.4.2 Número de Dias para Atingir Mucosite Grau III

A Tabela 4 mostra que segundo a OMS os pacientes do Grupo A demoraram em média 23,5 dias para apresentar mucosite grau III, com variação entre 15 e 27 dias, os pacientes do Grupo B demoraram em média 22,1 dias, com variação entre 13 e 29 dias, enquanto os pacientes do Grupo C demoram, em média, 20,5 dias, variando entre 12 e 32 dias. Mais uma vez os dados da classificação NCI diferem pouco da classificação OMS.

O número de dias para apresentar mucosite grau III não apresentou significância estatística entre os grupos tanto para a classificação OMS (p-valor = 0,547; ANOVA) quanto para NCI (p-valor = 0,334; ANOVA). Entretanto, somente 4 pacientes do Grupo A apresentaram mucosite grau III, contra 12 e 15 dos Grupos B e

C respectivamente para a classificação OMS. Para a classificação NCI também observamos essa diferença com valores um pouco acima daqueles apresentados pela OMS.

**Tabela 4** – Estatísticas descritivas para o número de dias para apresentar mucosite grau III.

Avaliação	Grupo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
OMS*	A	4	23,5	5,7	15,0	26,0	27,0
	B	12	22,1	4,3	13,0	23,0	29,0
	C	15	20,5	5,4	12,0	18,0	32,0
NCI**	A	5	24,0	6,0	15,0	27,0	30,0
	B	15	19,5	5,2	10,0	21,0	29,0
	C	18	18,3	5,7	11,0	16,5	29,0

\*p-valor = 0,547 (ANOVA); \*\*p-valor = 0,334 (ANOVA)

#### 6.4.3 Análise Diária da Mucosite OMS

As Tabelas 5 a 7 apresentam a frequência e porcentagem de pacientes dentro de cada grau de mucosite OMS, para cada grupo, por dia de avaliação. A porcentagem apresentada nessas tabelas deve ser interpretada com cautela, pois ela é calculada sobre o total de pacientes avaliados naquele dia e a partir do dia 31 a frequência de pacientes diminui de acordo com o número de sessões de radioterapia.

Um modelo de regressão logística ordinal foi ajustado para os dados OMS com grupo e dia como covariáveis. O grupo e o dia influenciaram significativamente no grau de mucosite (p-valores <0,001).

As equações estimadas para a classificação OMS foram:

$$P(\text{grau} = 0) = \frac{\exp(3,01 - 1,36 * B - 1,37 * C - 0,21 * \text{Dia})}{1 + \exp(3,01 - 1,36 * B - 1,37 * C - 0,21 * \text{Dia})},$$

$$P(\text{grau} \leq 1) = \frac{\exp(4,07 - 1,36 * B - 1,37 * C - 0,21 * \text{Dia})}{1 + \exp(4,07 - 1,36 * B - 1,37 * C - 0,21 * \text{Dia})} e$$

$$P(\text{grau} \leq 2) = \frac{\exp(7,24 - 1,36 * B - 1,37 * C - 0,21 * \text{Dia})}{1 + \exp(7,24 - 1,36 * B - 1,37 * C - 0,21 * \text{Dia})}$$

Indicando que a probabilidade de grau maior aumenta para os Grupos B e C, comparados ao Grupo A (coeficiente negativo para as letras B e C que representam esses grupos nas equações) e também aumenta com o dia.

A cada dia que passa a chance de maior grau de mucosite aumenta em 23,5%. A chance de maior grau de mucosite é 3,85 vezes maior para os Grupos B e C quando comparados com o Grupo A.

**Tabela 5** – Grau de mucosite OMS diária para o Grupo A.

Dia	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	N	%	N	%	n	%	n	%	N	%	
Dia 1	21	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 2	21	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 3	21	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 4	20	95,2	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 5	20	95,2	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 6	20	95,2	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 7	19	90,5	2	9,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 8	18	85,7	3	14,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 9	17	81,0	3	14,3	1	4,8	0	0,0	0	0,0	21
Dia 10	15	71,4	3	14,3	3	14,3	0	0,0	0	0,0	21
Dia 11	12	57,1	6	28,6	3	14,3	0	0,0	0	0,0	21
Dia 12	9	42,9	7	33,3	5	23,8	0	0,0	0	0,0	21
Dia 13	8	38,1	6	28,6	7	33,3	0	0,0	0	0,0	21
Dia 14	7	33,3	6	28,6	8	38,1	0	0,0	0	0,0	21
Dia 15	5	23,8	6	28,6	9	42,9	1	4,8	0	0,0	21
Dia 16	5	23,8	6	28,6	9	42,9	1	4,8	0	0,0	21
Dia 17	4	19,0	5	23,8	11	52,4	1	4,8	0	0,0	21
Dia 18	2	9,5	6	28,6	12	57,1	1	4,8	0	0,0	21
Dia 19	2	9,5	6	28,6	12	57,1	1	4,8	0	0,0	21
Dia 20	2	9,5	5	23,8	13	61,9	1	4,8	0	0,0	21
Dia 21	2	9,5	4	19,0	14	66,7	1	4,8	0	0,0	21
Dia 22	3	14,3	3	14,3	14	66,7	1	4,8	0	0,0	21
Dia 23	4	19,0	3	14,3	13	61,9	1	4,8	0	0,0	21
Dia 24	4	19,0	3	14,3	13	61,9	1	4,8	0	0,0	21
Dia 25	3	14,3	3	14,3	13	61,9	2	9,5	0	0,0	21
Dia 26	3	14,3	4	19,0	12	57,1	2	9,5	0	0,0	21
Dia 27	2	9,5	4	19,0	11	52,4	4	19,0	0	0,0	21
Dia 28	1	4,8	5	23,8	11	52,4	4	19,0	0	0,0	21
Dia 29	1	4,8	1	4,8	15	71,4	4	19,0	0	0,0	21
Dia 30	0	0,0	2	9,5	15	71,4	4	19,0	0	0,0	21
Dia 31	0	0,0	3	18,8	10	62,5	3	18,8	0	0,0	16
Dia 32	0	0,0	2	12,5	11	68,8	3	18,8	0	0,0	16
Dia 33	0	0,0	2	12,5	11	68,8	3	18,8	0	0,0	16
Dia 34	0	0,0	0	0,0	3	75,0	1	25,0	0	0,0	4
Dia 35	0	0,0	0	0,0	3	75,0	1	25,0	0	0,0	4
Dia 36	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3
Dia 37	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3
Dia 38	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3

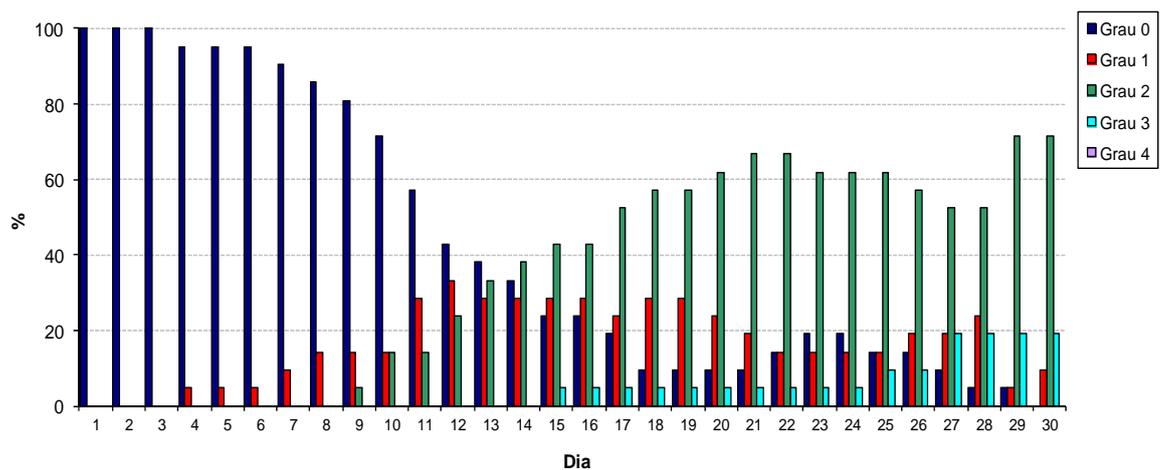
**Tabela 6** – Grau de mucosite OMS diária para o Grupo B.

Dia	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	N	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
Dia 1	20	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 2	20	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 3	20	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 4	20	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 5	18	90,0	2	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 6	17	85,0	3	15,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 7	14	70,0	5	25,0	1	5,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 8	11	55,0	6	30,0	3	15,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 9	7	35,0	4	20,0	9	45,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 10	3	15,0	4	20,0	13	65,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 11	2	10,0	3	15,0	15	75,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 12	1	5,0	2	10,0	17	85,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 13	0	0,0	3	15,0	16	80,0	1	5,0	0	0,0	20
Dia 14	0	0,0	3	15,0	16	80,0	1	5,0	0	0,0	20
Dia 15	0	0,0	3	15,0	16	80,0	1	5,0	0	0,0	20
Dia 16	0	0,0	3	15,0	16	80,0	1	5,0	0	0,0	20
Dia 17	1	5,0	4	20,0	13	65,0	2	10,0	0	0,0	20
Dia 18	1	5,0	3	15,0	13	65,0	3	15,0	0	0,0	20
Dia 19	1	5,0	4	20,0	12	60,0	3	15,0	0	0,0	20
Dia 20	0	0,0	4	20,0	13	65,0	3	15,0	0	0,0	20
Dia 21	0	0,0	5	25,0	12	60,0	3	15,0	0	0,0	20
Dia 22	0	0,0	6	30,0	9	45,0	5	25,0	0	0,0	20
Dia 23	0	0,0	6	30,0	7	35,0	7	35,0	0	0,0	20
Dia 24	0	0,0	5	25,0	5	25,0	10	50,0	0	0,0	20
Dia 25	0	0,0	2	10,0	9	45,0	9	45,0	0	0,0	20
Dia 26	0	0,0	3	15,0	7	35,0	10	50,0	0	0,0	20
Dia 27	0	0,0	3	15,0	7	35,0	10	50,0	0	0,0	20
Dia 28	0	0,0	3	15,0	7	35,0	10	50,0	0	0,0	20
Dia 29	1	5,0	1	5,0	7	35,0	11	55,0	0	0,0	20
Dia 30	1	5,0	1	5,0	8	40,0	10	50,0	0	0,0	20
Dia 31	1	7,1	1	7,1	4	28,6	8	57,1	0	0,0	14
Dia 32	1	7,1	2	14,3	3	21,4	8	57,1	0	0,0	14
Dia 33	1	7,7	1	7,7	3	23,1	8	61,5	0	0,0	13
Dia 34	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Dia 35	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Dia 36	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Dia 37	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Dia 38	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1

**Tabela 7** – Grau de mucosite OMS diária para o Grupo C.

Dia	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	N	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
Dia 1	24	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	24
Dia 2	24	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	24
Dia 3	24	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	24
Dia 4	23	95,8	0	0,0	1	4,2	0	0,0	0	0,0	24
Dia 5	22	91,7	1	4,2	1	4,2	0	0,0	0	0,0	24
Dia 6	20	83,3	2	8,3	2	8,3	0	0,0	0	0,0	24
Dia 7	20	83,3	2	8,3	2	8,3	0	0,0	0	0,0	24
Dia 8	17	70,8	2	8,3	5	20,8	0	0,0	0	0,0	24
Dia 9	13	54,2	3	12,5	8	33,3	0	0,0	0	0,0	24
Dia 10	6	25,0	7	29,2	11	45,8	0	0,0	0	0,0	24
Dia 11	4	16,7	5	20,8	15	62,5	0	0,0	0	0,0	24
Dia 12	2	8,3	1	4,2	20	83,3	1	4,2	0	0,0	24
Dia 13	2	8,3	0	0,0	21	87,5	1	4,2	0	0,0	24
Dia 14	1	4,2	0	0,0	22	91,7	1	4,2	0	0,0	24
Dia 15	1	4,2	2	8,3	20	83,3	1	4,2	0	0,0	24
Dia 16	2	8,3	2	8,3	17	70,8	3	12,5	0	0,0	24
Dia 17	2	8,3	2	8,3	14	58,3	6	25,0	0	0,0	24
Dia 18	1	4,2	3	12,5	14	58,3	6	25,0	0	0,0	24
Dia 19	1	4,2	3	12,5	13	54,2	7	29,2	0	0,0	24
Dia 20	0	0,0	2	8,3	15	62,5	7	29,2	0	0,0	24
Dia 21	0	0,0	3	12,5	14	58,3	7	29,2	0	0,0	24
Dia 22	0	0,0	3	12,5	14	58,3	7	29,2	0	0,0	24
Dia 23	0	0,0	1	4,2	15	62,5	8	33,3	0	0,0	24
Dia 24	0	0,0	2	8,3	13	54,2	9	37,5	0	0,0	24
Dia 25	0	0,0	2	8,3	13	54,2	9	37,5	0	0,0	24
Dia 26	0	0,0	3	12,5	11	45,8	10	41,7	0	0,0	24
Dia 27	0	0,0	3	12,5	11	45,8	10	41,7	0	0,0	24
Dia 28	0	0,0	3	12,5	10	41,7	11	45,8	0	0,0	24
Dia 29	1	4,2	3	12,5	9	37,5	11	45,8	0	0,0	24
Dia 30	2	8,7	2	8,7	9	39,1	10	43,5	0	0,0	23
Dia 31	0	0,0	2	12,5	7	43,8	7	43,8	0	0,0	16
Dia 32	0	0,0	2	12,5	5	31,3	9	56,3	0	0,0	16
Dia 33	0	0,0	2	11,8	5	29,4	10	58,8	0	0,0	17
Dia 34	0	0,0	1	14,3	2	28,6	4	57,1	0	0,0	7
Dia 35	0	0,0	1	14,3	1	14,3	5	71,4	0	0,0	7
Dia 36	0	0,0	1	20,0	0	0,0	4	80,0	0	0,0	5
Dia 37	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3
Dia 38	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3

A média diária de mucosite para os Grupos B e C são semelhantes e maiores que para o Grupo A. O Grupo C apresenta mucosite grau II primeiro que os outros Grupos, no 4º dia de tratamento enquanto os Grupos A e B no 9º e 7º dias, respectivamente. Do sexto ao décimo primeiro dia de tratamento o Grupo B evolui com média maior do grau de mucosite que o Grupo C, que fez laserterapia curativa. Entre o décimo primeiro e décimo sexto dias de tratamento não há diferença entre esses dois grupos. Entretanto, do 17º ao 24º dia, o Grupo B apresenta médias menores que o Grupo C, aproximando-se das médias apresentadas pelo Grupo A (Figuras 3 a 6).



**Figura 3** – Grau de mucosite OMS diária para o Grupo A

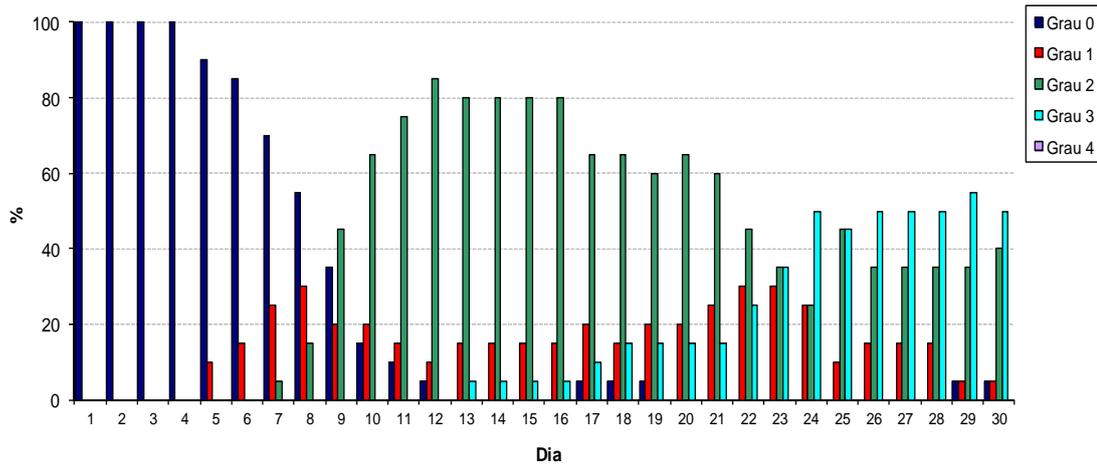


Figura 4 – Grau de mucosite OMS diária para o Grupo B

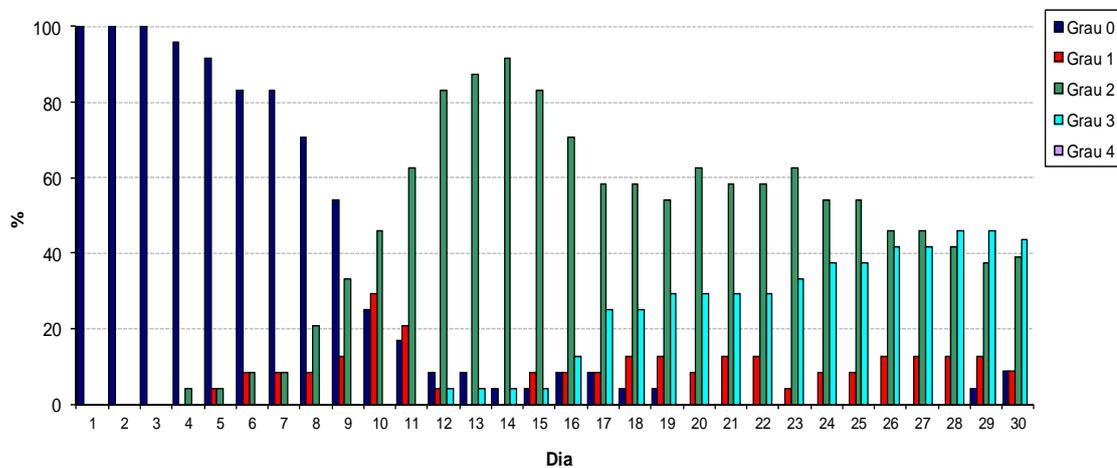


Figura 5 – Grau de mucosite OMS diária para o Grupo C

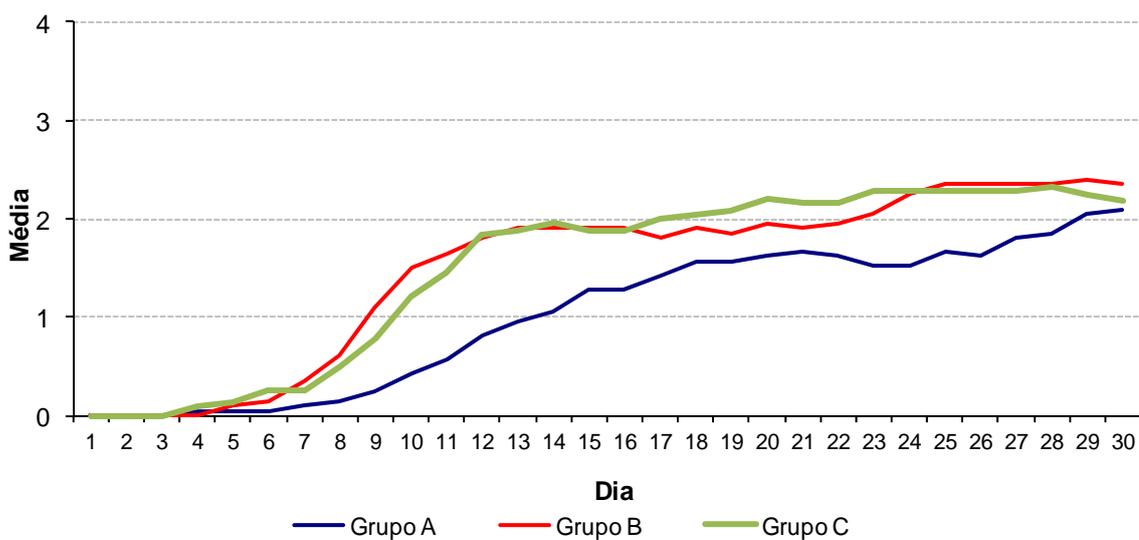


Figura 6 – Média do grau de mucosite OMS diária por grupo

#### 6.4.4 Análise Diária da Mucosite NCI

As Tabelas 8 a 10 apresentam a frequência e porcentagem de pacientes dentro de cada grau de mucosite NCI, para cada grupo, por dia de avaliação. Assim como na análise da OMS, a porcentagem apresentada nessas tabelas deve ser interpretada com cautela, pois ela é calculada sobre o total de pacientes avaliados naquele dia e a partir do dia 31 a frequência de pacientes diminui de acordo com o número de sessões de radioterapia.

Um modelo de regressão logística ordinal foi ajustado para os dados NCI com grupo e dia como covariáveis. O grupo e o dia influenciaram significativamente no grau de mucosite (p-valores <0,001).

As equações estimadas para a classificação NCI foram:

$$P(\text{grau} = 0) = \frac{\exp(3,01 - 1,42 * B - 1,55 * C - 0,20 * \text{Dia})}{1 + \exp(3,01 - 1,42 * B - 1,55 * C - 0,20 * \text{Dia})},$$

$$P(\text{grau} \leq 1) = \frac{\exp(4,05 - 1,42 * B - 1,55 * C - 0,20 * \text{Dia})}{1 + \exp(4,05 - 1,42 * B - 1,55 * C - 0,20 * \text{Dia})} e$$

$$P(\text{grau} \leq 2) = \frac{\exp(6,63 - 1,42 * B - 1,55 * C - 0,20 * \text{Dia})}{1 + \exp(6,63 - 1,42 * B - 1,55 * C - 0,20 * \text{Dia})}$$

Indicando que a probabilidade de grau maior aumenta para os Grupos B e C e também aumenta com o dia.

A cada dia que passa a chance de maior grau de mucosite aumenta em 22,0%. A chance de maior grau de mucosite é 4,17 e 4,76 vezes maior para os Grupos B e C, respectivamente, quando comparados com o Grupo A.

**Tabela 8** – Grau de mucosite NCI diária para o Grupo A.

Dia	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Dia 1	21	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 2	21	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 3	21	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 4	20	95,2	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 5	20	95,2	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 6	20	95,2	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 7	19	90,5	2	9,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 8	18	85,7	3	14,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Dia 9	17	81,0	3	14,3	1	4,8	0	0,0	0	0,0	21
Dia 10	15	71,4	3	14,3	3	14,3	0	0,0	0	0,0	21
Dia 11	12	57,1	6	28,6	3	14,3	0	0,0	0	0,0	21
Dia 12	9	42,9	6	28,6	6	28,6	0	0,0	0	0,0	21
Dia 13	8	38,1	5	23,8	8	38,1	0	0,0	0	0,0	21
Dia 14	7	33,3	6	28,6	8	38,1	0	0,0	0	0,0	21
Dia 15	5	23,8	6	28,6	9	42,9	1	4,8	0	0,0	21
Dia 16	5	23,8	6	28,6	9	42,9	1	4,8	0	0,0	21
Dia 17	4	19,0	5	23,8	11	52,4	1	4,8	0	0,0	21
Dia 18	2	9,5	6	28,6	12	57,1	1	4,8	0	0,0	21
Dia 19	2	9,5	6	28,6	12	57,1	1	4,8	0	0,0	21
Dia 20	2	9,5	5	23,8	13	61,9	1	4,8	0	0,0	21
Dia 21	2	9,5	4	19,0	13	61,9	2	9,5	0	0,0	21
Dia 22	3	14,3	3	14,3	13	61,9	2	9,5	0	0,0	21
Dia 23	4	19,0	3	14,3	12	57,1	2	9,5	0	0,0	21
Dia 24	4	19,0	3	14,3	12	57,1	2	9,5	0	0,0	21
Dia 25	3	14,3	3	14,3	13	61,9	2	9,5	0	0,0	21
Dia 26	3	14,3	4	19,0	12	57,1	2	9,5	0	0,0	21
Dia 27	2	9,5	4	19,0	12	57,1	3	14,3	0	0,0	21
Dia 28	1	4,8	5	23,8	12	57,1	3	14,3	0	0,0	21
Dia 29	1	4,8	1	4,8	16	76,2	3	14,3	0	0,0	21
Dia 30	0	0,0	2	9,5	15	71,4	4	19,0	0	0,0	21
Dia 31	0	0,0	3	18,8	10	62,5	3	18,8	0	0,0	16
Dia 32	0	0,0	2	12,5	11	68,8	3	18,8	0	0,0	16
Dia 33	0	0,0	2	12,5	11	68,8	3	18,8	0	0,0	16
Dia 34	0	0,0	0	0,0	2	50,0	2	50,0	0	0,0	4
Dia 35	0	0,0	0	0,0	2	50,0	2	50,0	0	0,0	4
Dia 36	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3
Dia 37	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3
Dia 38	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3

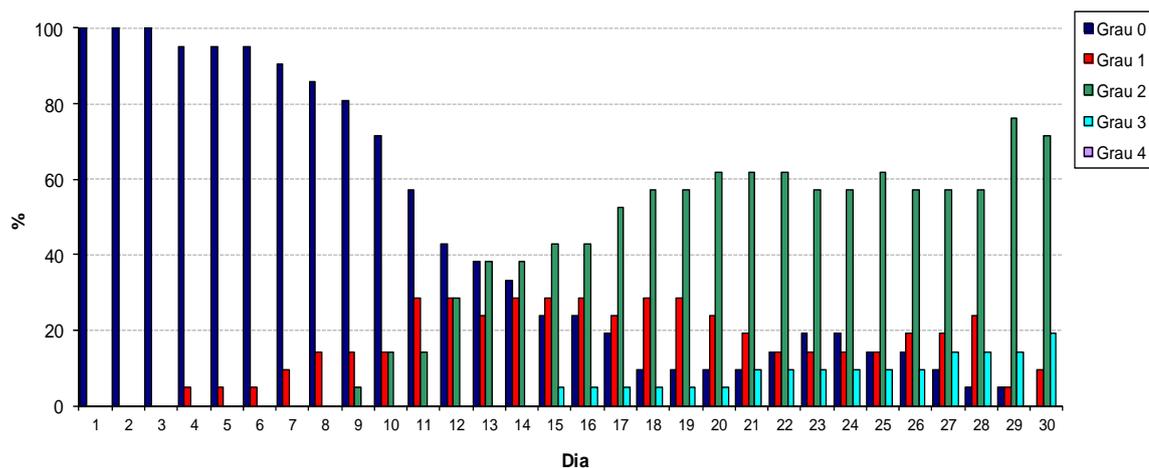
**Tabela 9** – Grau de mucosite NCI diária para o Grupo B.

Dia	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Dia 1	20	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 2	20	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 3	20	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 4	20	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 5	18	90,0	2	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 6	17	85,0	3	15,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 7	14	70,0	5	25,0	1	5,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 8	11	55,0	6	30,0	3	15,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 9	7	35,0	4	20,0	9	45,0	0	0,0	0	0,0	20
Dia 10	3	15,0	4	20,0	12	60,0	1	5,0	0	0,0	20
Dia 11	2	10,0	3	15,0	13	65,0	2	10,0	0	0,0	20
Dia 12	1	5,0	2	10,0	15	75,0	2	10,0	0	0,0	20
Dia 13	0	0,0	3	15,0	15	75,0	2	10,0	0	0,0	20
Dia 14	0	0,0	3	15,0	15	75,0	2	10,0	0	0,0	20
Dia 15	0	0,0	3	15,0	14	70,0	3	15,0	0	0,0	20
Dia 16	0	0,0	3	15,0	12	60,0	5	25,0	0	0,0	20
Dia 17	1	5,0	4	20,0	10	50,0	5	25,0	0	0,0	20
Dia 18	1	5,0	3	15,0	10	50,0	6	30,0	0	0,0	20
Dia 19	1	5,0	4	20,0	11	55,0	4	20,0	0	0,0	20
Dia 20	0	0,0	4	20,0	12	60,0	4	20,0	0	0,0	20
Dia 21	0	0,0	5	25,0	9	45,0	6	30,0	0	0,0	20
Dia 22	0	0,0	6	30,0	6	30,0	8	40,0	0	0,0	20
Dia 23	0	0,0	6	30,0	4	20,0	10	50,0	0	0,0	20
Dia 24	0	0,0	5	25,0	3	15,0	12	60,0	0	0,0	20
Dia 25	0	0,0	2	10,0	7	35,0	11	55,0	0	0,0	20
Dia 26	0	0,0	3	15,0	6	30,0	11	55,0	0	0,0	20
Dia 27	0	0,0	3	15,0	7	35,0	10	50,0	0	0,0	20
Dia 28	0	0,0	3	15,0	7	35,0	10	50,0	0	0,0	20
Dia 29	1	5,0	1	5,0	7	35,0	11	55,0	0	0,0	20
Dia 30	1	5,0	1	5,0	8	40,0	10	50,0	0	0,0	20
Dia 31	1	7,1	1	7,1	3	21,4	9	64,3	0	0,0	14
Dia 32	1	7,1	2	14,3	2	14,3	9	64,3	0	0,0	14
Dia 33	1	7,7	1	7,7	2	15,4	9	69,2	0	0,0	13
Dia 34	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Dia 35	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Dia 36	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Dia 37	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1
Dia 38	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1

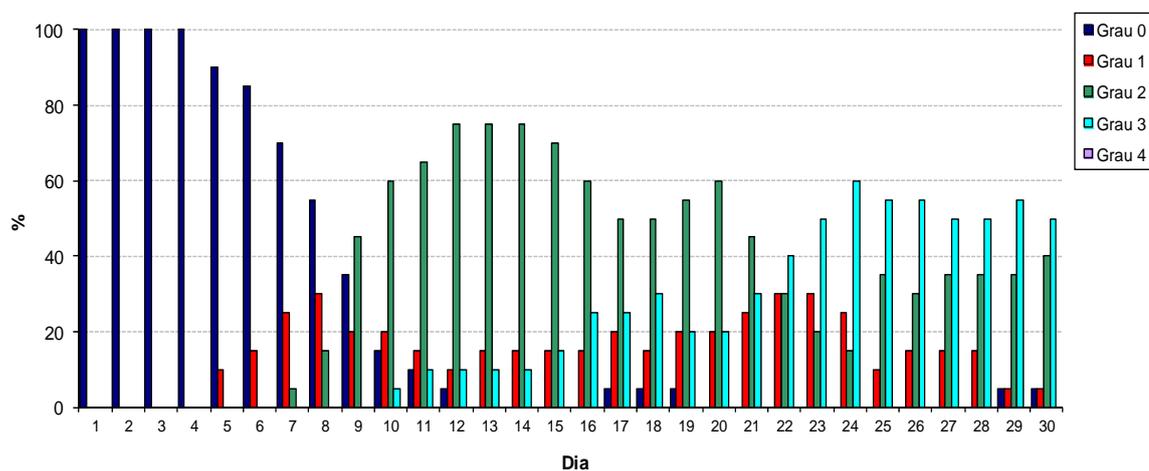
**Tabela 10** – Grau de mucosite NCI diária para o Grupo C.

Dia	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Dia 1	24	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	24
Dia 2	24	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	24
Dia 3	24	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	24
Dia 4	23	95,8	0	0,0	1	4,2	0	0,0	0	0,0	24
Dia 5	22	91,7	1	4,2	1	4,2	0	0,0	0	0,0	24
Dia 6	20	83,3	2	8,3	2	8,3	0	0,0	0	0,0	24
Dia 7	20	83,3	2	8,3	2	8,3	0	0,0	0	0,0	24
Dia 8	17	70,8	2	8,3	5	20,8	0	0,0	0	0,0	24
Dia 9	13	54,2	3	12,5	8	33,3	0	0,0	0	0,0	24
Dia 10	6	25,0	7	29,2	11	45,8	0	0,0	0	0,0	24
Dia 11	4	16,7	5	20,8	13	54,2	2	8,3	0	0,0	24
Dia 12	2	8,3	1	4,2	19	79,2	2	8,3	0	0,0	24
Dia 13	2	8,3	0	0,0	18	75,0	4	16,7	0	0,0	24
Dia 14	1	4,2	0	0,0	17	70,8	6	25,0	0	0,0	24
Dia 15	1	4,2	2	8,3	14	58,3	7	29,2	0	0,0	24
Dia 16	2	8,3	2	8,3	11	45,8	9	37,5	0	0,0	24
Dia 17	2	8,3	2	8,3	10	41,7	10	41,7	0	0,0	24
Dia 18	1	4,2	3	12,5	11	45,8	9	37,5	0	0,0	24
Dia 19	1	4,2	3	12,5	11	45,8	9	37,5	0	0,0	24
Dia 20	0	0,0	2	8,3	14	58,3	8	33,3	0	0,0	24
Dia 21	0	0,0	3	12,5	13	54,2	8	33,3	0	0,0	24
Dia 22	0	0,0	3	12,5	12	50,0	9	37,5	0	0,0	24
Dia 23	0	0,0	1	4,2	11	45,8	12	50,0	0	0,0	24
Dia 24	0	0,0	2	8,3	9	37,5	13	54,2	0	0,0	24
Dia 25	0	0,0	2	8,3	9	37,5	13	54,2	0	0,0	24
Dia 26	0	0,0	3	12,5	7	29,2	14	58,3	0	0,0	24
Dia 27	0	0,0	3	12,5	9	37,5	12	50,0	0	0,0	24
Dia 28	0	0,0	3	12,5	7	29,2	14	58,3	0	0,0	24
Dia 29	1	4,2	3	12,5	5	20,8	15	62,5	0	0,0	24
Dia 30	2	8,7	2	8,7	5	21,7	14	60,9	0	0,0	23
Dia 31	0	0,0	2	12,5	3	18,8	11	68,8	0	0,0	16
Dia 32	0	0,0	2	12,5	3	18,8	11	68,8	0	0,0	16
Dia 33	0	0,0	2	11,8	3	17,6	12	70,6	0	0,0	17
Dia 34	0	0,0	1	14,3	0	0,0	6	85,7	0	0,0	7
Dia 35	0	0,0	1	14,3	0	0,0	6	85,7	0	0,0	7
Dia 36	0	0,0	1	20,0	0	0,0	4	80,0	0	0,0	5
Dia 37	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3
Dia 38	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3

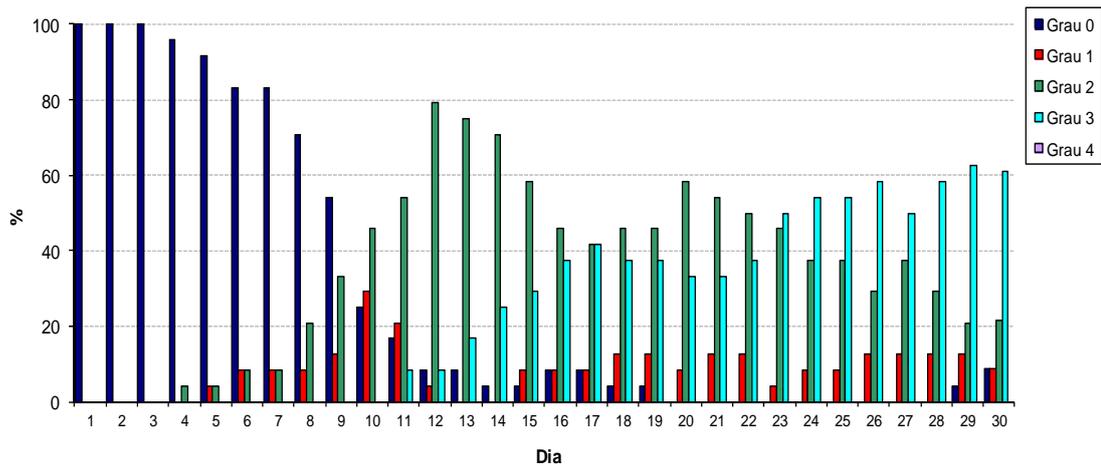
A média diária de mucosite para os Grupos B e C são semelhantes e maiores que para o Grupo A. Os resultados são bem parecidos com o que acontece com análise pela OMS, mas na classificação da NCI observamos uma maior média da diferença dos graus de mucosite (Figuras 7 a 10).



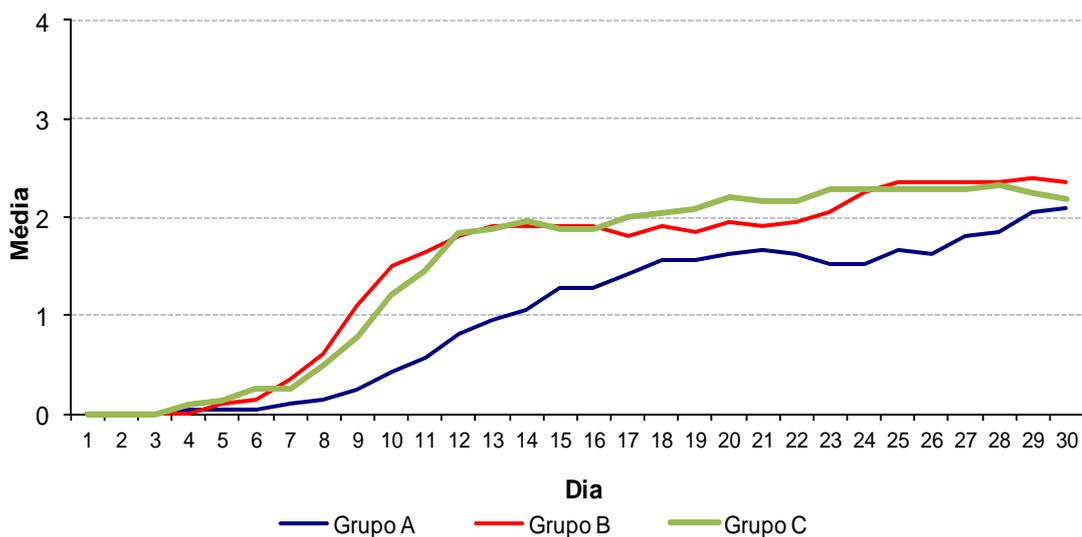
**Figura 7** – Grau de mucosite NCI diária para o Grupo A



**Figura 8** – Grau de mucosite NCI diária para o Grupo B



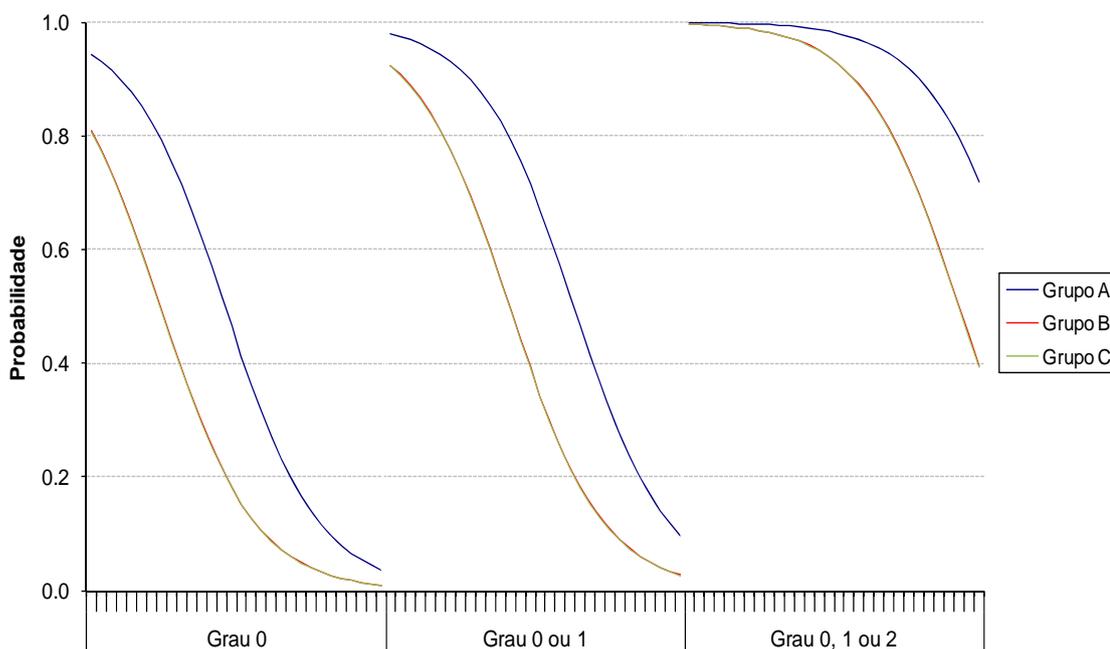
**Figura 9** – Grau de mucosite NCI diária para o Grupo C



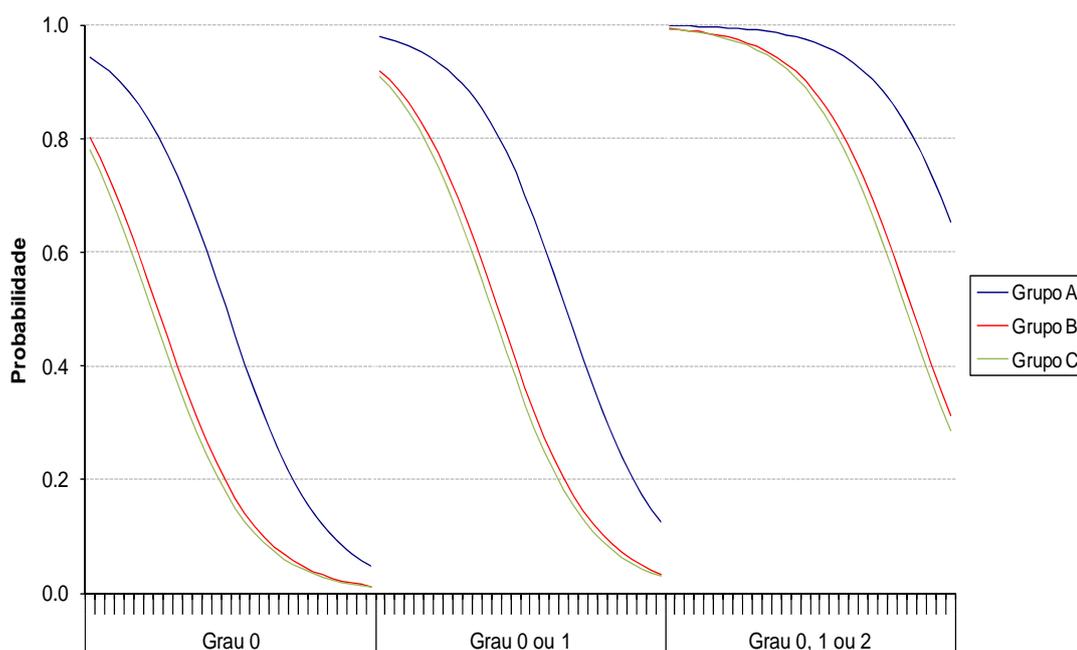
**Figura 10** – Média do grau de mucosite NCI diária por grupo

As Figuras 11 e 12 mostram a probabilidade de um paciente apresentar os graus dados no eixo das abscissas por dia. Para ambas as classificações a probabilidade do Grupo A é sempre maior que a probabilidade dos Grupos B e C. Os gráficos apresentam 3 conjuntos de três curvas, sendo uma cor para cada grupo. Considere o conjunto do Grau 0 (probabilidade de um paciente apresentar grau 0), note que essa probabilidade diminui com o tempo para os três grupos, porém ela é sempre maior

para o Grupo A, indicando que pacientes desse grupo têm maior probabilidade de apresentar grau 0 de mucosite. O mesmo acontece para Grau 0 ou I (probabilidade de um paciente apresentar grau menor ou igual a I). Não foi observado nenhum grau IV nessa amostra, por isso não aparece a equação  $P(\text{grau} \leq \text{III})$  e nem no gráfico o 4º grupo de curva, com a soma dos graus 0, I, II e III.



**Figura 11** – Probabilidade estimada para cada grau por dia e grupo – OMS



**Figura 12** – Probabilidade estimada para cada grau por dia e grupo – NCI

#### 6.4.5 Avaliação Semanal de Mucosite OMS

Apenas 3 pacientes (14,3%) do Grupo A, 1 paciente (5,0%) do Grupo B e 5 pacientes (20,8%) do Grupo C tiveram 8 semanas de tratamento.

De acordo com a classificação da OMS, na primeira semana de radioterapia 1 paciente (4,8%) do Grupo A apresentou mucosite grau I, enquanto 2 pacientes (10,0%) do Grupo B e 1 (4,2%) do Grupo C desenvolveram mucosite grau I; 1 paciente do Grupo C (4,2%) desenvolveu mucosite grau II. Na segunda semana, 3 pacientes (14,3%) do Grupo A apresentaram mucosite grau I e 3 (14,3%) grau II, enquanto 4 pacientes (20,0%) do Grupo B apresentaram mucosite grau I e 13 (65,0%) apresentaram grau II. Seis pacientes (25%) do Grupo C apresentaram mucosite grau I, 11 (45,8) mucosite grau II.

Na terceira semana, 10 pacientes (47,6%) do Grupo A desenvolveram mucosite grau II e 1 paciente (4,8%) grau III. Para o Grupo B, 17 pacientes (85%)

apresentaram mucosite grau II, Para o Grupo C, 21 (87,5%) apresentaram mucosite grau II e 1 (4,2) mucosite grau III. Durante a quarta semana, os pacientes do Grupo A desenvolveram mucosite grau II, 13 pacientes (61,9%) e grau III, 1 paciente (4,8%). Os pacientes do Grupo B desenvolveram mucosite grau II, 13 pacientes (65,%), grau III, 3 pacientes (15,0%) e entre os pacientes do Grupo C 15 (62,5%) apresentaram grau II e 7 (29,2%) mucosite grau III.

Na quinta semana, os pacientes do Grupo A apresentaram mucosite grau II, 13 pacientes (61,9%) e grau III, 2 pacientes (9,5%). Os pacientes do Grupo B mantiveram mucosite grau II, 9 pacientes (45,0%), grau III, 9 pacientes (45,0%) enquanto os pacientes do Grupo C apresentaram grau II, 13 pacientes (54,2%) grau III 9 pacientes (37,5%) . Durante a sexta semana, os pacientes do Grupo A mantiveram mucosite grau II, 15 pacientes (71,4%) e grau III, 4 pacientes (19,0%). Os pacientes do Grupo B também apresentaram mucosite grau II, 8 pacientes (40,0%), grau III, 10 pacientes (50,0%). Para o Grupo C, 9 pacientes (37,5%) com mucosite grau II e 11 pacientes (46,8%) grau III,

Já na sétima semana de tratamento, os pacientes do Grupo A mantiveram mucosite grau II, 11 pacientes (68,8%), grau III, 3 pacientes (18,8%). Na oitava semana, 2 pacientes (66,7%) mucosite grau II e 1 paciente (33,3%) apresentou mucosite grau III.

Para o Grupo B, 3 pacientes (21,4%) apresentaram mucosite grau II e 8 (57,1%) mucosite grau III na sétima semana e 1 paciente (100%) mucosite grau III na oitava semana. O Grupo C apresentou 4 pacientes (23,5%) com mucosite grau II e 8 (57,1%) grau III na sétima semana e 4 pacientes (80%) com mucosite grau III na oitava semana.

Nenhum paciente dos 3 Grupos apresentou mucosite grau IV. Durante todo o tratamento, 1 paciente do Grupo A não apresentou mucosite grau II, (Tabelas 11 a 13) (Figura 13).

**Tabela 11** – Grau de mucosite OMS semanal para o Grupo A

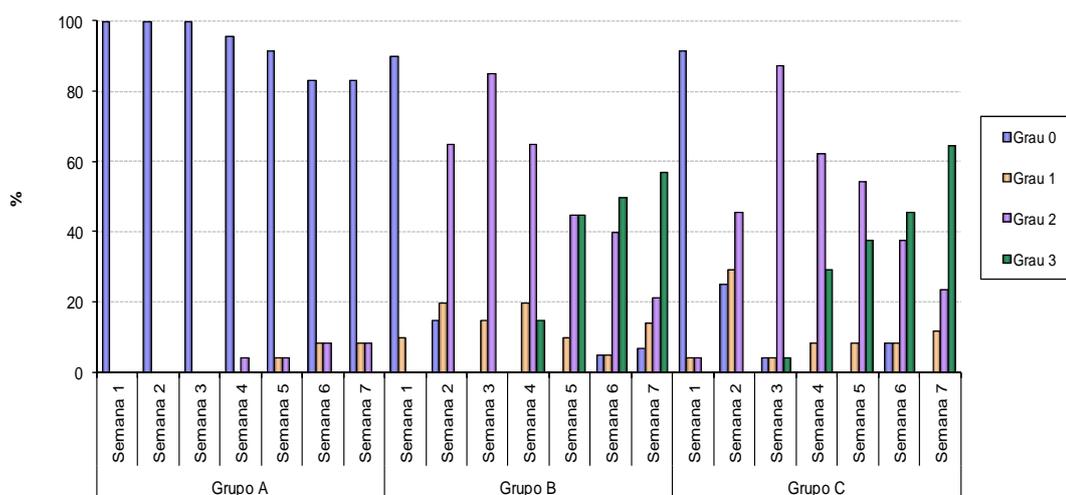
Semana	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Semana 1	20	95,2	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Semana 2	15	71,4	3	14,3	3	14,3	0	0,0	0	0,0	21
Semana 3	4	19,0	6	28,6	10	47,6	1	4,8	0	0,0	21
Semana 4	2	9,5	5	23,8	13	61,9	1	4,8	0	0,0	21
Semana 5	3	14,3	3	14,3	13	61,9	2	9,5	0	0,0	21
Semana 6	0	0,0	2	9,5	15	71,4	4	19,0	0	0,0	21
Semana 7	0	0,0	2	12,5	11	68,8	3	18,8	0	0,0	16
Semana 8	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3

**Tabela 12** – Grau de mucosite OMS do Grupo B

Semana	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Semana 1	18	90,0	2	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Semana 2	3	15,0	4	20,0	13	65,0	0	0,0	0	0,0	20
Semana 3	0	0,0	3	15,0	16	80,0	1	5,0	0	0,0	20
Semana 4	0	0,0	4	20,0	13	65,0	3	15,0	0	0,0	20
Semana 5	0	0,0	2	10,0	9	45,0	9	45,0	0	0,0	20
Semana 6	1	5,0	1	5,0	8	40,0	10	50,0	0	0,0	20
Semana 7	1	7,1	2	14,3	3	21,4	8	57,1	0	0,0	14
Semana 8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	0	0,0	1

**Tabela 13** – Grau de mucosite OMS do Grupo C

Semana	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Semana 1	22	91,7	1	4,2	1	4,2	0	0,0	0	0,0	24
Semana 2	6	25,0	7	29,2	11	45,8	0	0,0	0	0,0	24
Semana 3	1	4,2	1	4,2	21	87,5	1	4,2	0	0,0	24
Semana 4	0	0,0	2	8,3	15	62,5	7	29,2	0	0,0	24
Semana 5	0	0,0	2	8,3	13	54,2	9	37,5	0	0,0	24
Semana 6	2	8,3	2	8,3	9	37,5	11	45,8	0	0,0	24
Semana 7	0	0,0	2	11,8	4	23,5	11	64,7	0	0,0	17
Semana 8	0	0,0	1	20,0	0	0,0	4	80,0	0	0,0	5

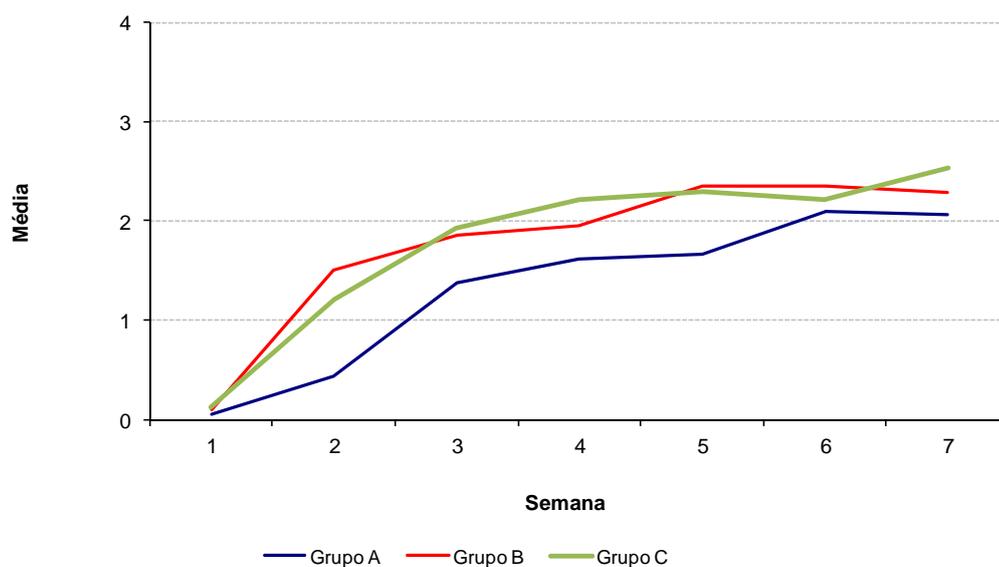


**Figura 13** – Grau de mucosite OMS por grupo

A Tabela 14 mostra a média e desvio padrão do grau de mucosite por semana e por grupo. Os Grupos B e C apresentaram médias superiores ao Grupo A em todas as semanas de tratamento (Figura 14).

**Tabela 14** – Média e desvio padrão da mucosite OMS para os três grupos

Semana	Grupo A			Grupo B			Grupo C		
	n	Média	Desvio Padrão	n	Média	Desvio Padrão	n	Média	Desvio Padrão
Semana 1	21	0,05	0,22	20	0,10	0,31	24	0,13	0,45
Semana 2	21	0,43	0,75	20	1,50	0,76	24	1,21	0,83
Semana 3	21	1,38	0,87	20	1,85	0,37	24	1,92	0,50
Semana 4	21	1,62	0,74	20	1,95	0,61	24	2,21	0,59
Semana 5	21	1,67	0,86	20	2,35	0,67	24	2,29	0,62
Semana 6	21	2,10	0,54	20	2,35	0,81	24	2,21	0,93
Semana 7	16	2,06	0,57	14	2,29	0,99	17	2,53	0,72
Semana 8	3	2,33	0,58	1	3,00	-	5	2,60	0,89



**Figura 14** – Média do grau de mucosite OMS por grupo

Na comparação por semana, os seguintes resultados foram observados:

- O Grupo B apresentou grau superior ao Grupo A nas semanas 2, 3 e 5 (p-valores  $<0,001$ ,  $0,042$  e  $0,007$  respectivamente; regressão logística ordinal). Nas semanas 4, 6 e 7 os p-valores da comparação entre esses dois grupos foram  $0,164$ ,  $0,127$  e  $0,202$  respectivamente (regressão logística ordinal), ou seja, não foram encontradas diferenças significativas os dois grupos, em relação ao grau de mucosite segundo a classificação OMS, nessas semanas.
- O Grupo C apresentou grau superior ao Grupo A nas semanas 2, 3, 4, 5 e 7 (p-valores =  $0,002$ ;  $0,006$ ;  $0,006$ ;  $0,013$  e  $0,046$  respectivamente). Na semana 6, o p-valor da comparação entre esses dois grupos foi  $0,270$ .
- Não foram encontradas diferenças significativas entre os Grupos B e C nas semanas de 1 a 7 (p-valores =  $0,886$ ,  $0,220$ ,  $0,435$ ,  $0,149$ ,  $0,701$ ,  $0,613$  e  $0,490$ , respectivamente) (Tabela 15).

Os três grupos também foram comparados ao longo do tempo, nesse caso os Grupos B e C apresentaram risco 3,7 e 3,8 vezes maior de grau de mucosite que o Grupo A (p-valores<0,001; regressão logística ordinal).

**Tabela 15** – p-valores por semana, Grupos A, B e C (OMS)

Sem	1	2	3	4	5	6	7	1-7
<b>p-valor<sub>AB</sub></b>	-	0,001	0,042	0,164	0,007	0,127	0,202	0,001
<b>p-valor<sub>AC</sub></b>	-	0,002	0,006	0,006	0,013	0,270	0,046	0,001
<b>p-valor<sub>BC</sub></b>	0,886	0,220	0,435	0,149	0,701	0,613	0,490	NS

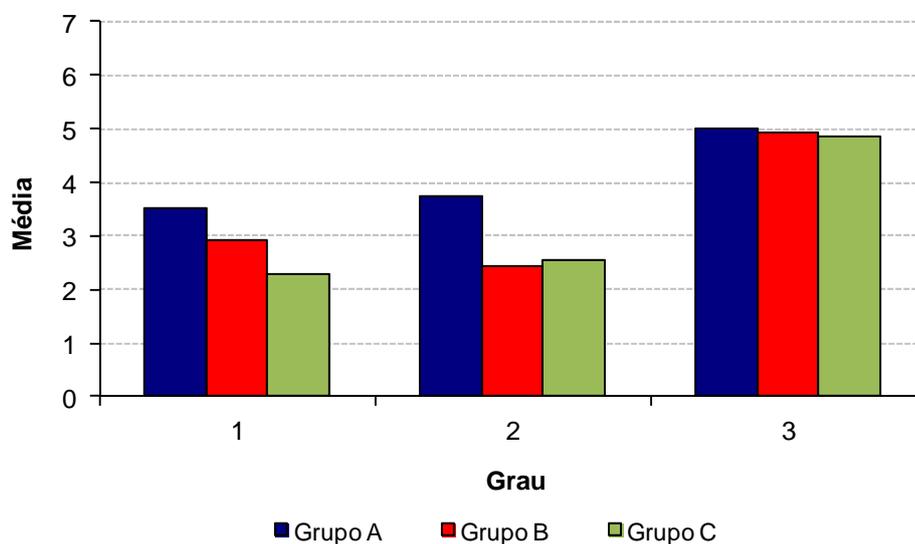
Quando comparamos os dois grupos que fizeram laserterapia preventiva, observamos diferença nas semanas 2, 3 e 5 o que indica que o Grupo A demora mais tempo a apresentar graus II e III de mucosite e sempre apresenta médias menores. O mesmo ocorre com quando comparamos os Grupos A e C. Na semana 6 não há diferença estatística entre os 3 Grupos, mostrando que a laserterapia tende a diminuir a severidade nos 3 protocolos. Entretanto, o Grupo A além de demorar mais tempo a apresentar os graus de mucosite apresenta as menores médias.

A Tabela 16 e a Figura 15 apresentam a média e desvio padrão do número de semanas para atingir cada grau de mucosite por grupo. O Grupo A, também demorou mais tempo que os Grupos B e C para atingir os graus de mucosite por semana.

**Tabela 16** - Média e desvio padrão do número de semanas para atingir o grau de mucosite segundo a OMS para os três grupos

Grau de mucosite	Grupo A			Grupo B			Grupo C		
	n <sup>(1)</sup>	Desvio		n <sup>(1)</sup>	Desvio		n <sup>(1)</sup>	Desvio	
		Média	Padrã o		Média	Padrã o		Média	Padrã o
Grau 1	14	3,50	1,74	12	2,92	1,68	10	2,30	1,06
Grau 2	19	3,74	1,37	20	2,45	0,69	24	2,54	0,66
Grau 3	4	5,00	1,41	12	4,92	0,67	14	4,86	1,23

<sup>(1)</sup>Número de pacientes que apresentou grau na linha correspondente



**Figura 15** – Média do número de semanas para atingir o grau de mucosite segundo a OMS

#### 6.4.6 Avaliação Semanal de Mucosite NCI

A distribuição do grau de mucosite NCI, por grupo e semana, foi bastante parecida com a distribuição da mucosite OMS como mostram as Tabelas de 17 a 21 e as Figuras de 16 a 18.

**Tabela 17** – Grau de mucosite NCI do grupo A

Semana	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Semana 1	20	95,2	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	21
Semana 2	15	71,4	3	14,3	3	14,3	0	0,0	0	0,0	21
Semana 3	4	19,0	6	28,6	10	47,6	1	4,8	0	0,0	21
Semana 4	2	9,5	5	23,8	13	61,9	1	4,8	0	0,0	21
Semana 5	3	14,3	3	14,3	13	61,9	2	9,5	0	0,0	21
Semana 6	0	0,0	2	9,5	15	71,4	4	19,0	0	0,0	21
Semana 7	0	0,0	2	12,5	11	68,8	3	18,8	0	0,0	16
Semana 8	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3

**Tabela 18** – Grau de mucosite NCI do grupo B

Semana	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Semana 1	18	90,0	2	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	20
Semana 2	3	15,0	4	20,0	12	60,0	1	5,0	0	0,0	20
Semana 3	0	0,0	3	15,0	14	70,0	3	15,0	0	0,0	20
Semana 4	0	0,0	4	20,0	12	60,0	4	20,0	0	0,0	20
Semana 5	0	0,0	2	10,0	7	35,0	11	55,0	0	0,0	20
Semana 6	1	5,0	1	5,0	8	40,0	10	50,0	0	0,0	20
Semana 7	1	7,1	2	14,3	2	14,3	9	64,3	0	0,0	14
Semana 8	1	50,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	2

**Tabela 19** – Grau de mucosite NCI do grupo C

Semana	Grau 0		Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4		N
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Semana 1	22	91,7	1	4,2	1	4,2	0	0,0	0	0,0	24
Semana 2	6	25,0	7	29,2	11	45,8	0	0,0	0	0,0	24
Semana 3	1	4,2	1	4,2	14	58,3	8	33,3	0	0,0	24
Semana 4	0	0,0	2	8,3	14	58,3	8	33,3	0	0,0	24
Semana 5	0	0,0	2	8,3	9	37,5	13	54,2	0	0,0	24
Semana 6	2	8,3	2	8,3	5	20,8	15	62,5	0	0,0	24
Semana 7	0	0,0	2	11,8	3	17,6	12	70,6	0	0,0	17
Semana 8	0	0,0	1	20,0	0	0,0	4	80,0	0	0,0	5

**Tabela 20** – Média e desvio padrão do grau de mucosite NCI para os três grupos

Semana	Grupo A			Grupo B			Grupo C		
	n	Média	Desvio Padrão	n	Média	Desvio Padrão	n	Média	Desvio Padrão
Semana 1	21	0,05	0,22	20	0,10	0,31	24	0,13	0,45
Semana 2	21	0,43	0,75	20	1,55	0,83	24	1,21	0,83
Semana 3	21	1,38	0,87	20	2,00	0,56	24	2,21	0,72
Semana 4	21	1,62	0,74	20	2,00	0,65	24	2,25	0,61
Semana 5	21	1,67	0,86	20	2,45	0,69	24	2,46	0,66
Semana 6	21	2,10	0,54	20	2,35	0,81	24	2,38	0,97
Semana 7	16	2,06	0,57	14	2,36	1,01	17	2,59	0,71
Semana 8	3	2,33	0,58	2	1,50	2,12	5	2,60	0,89

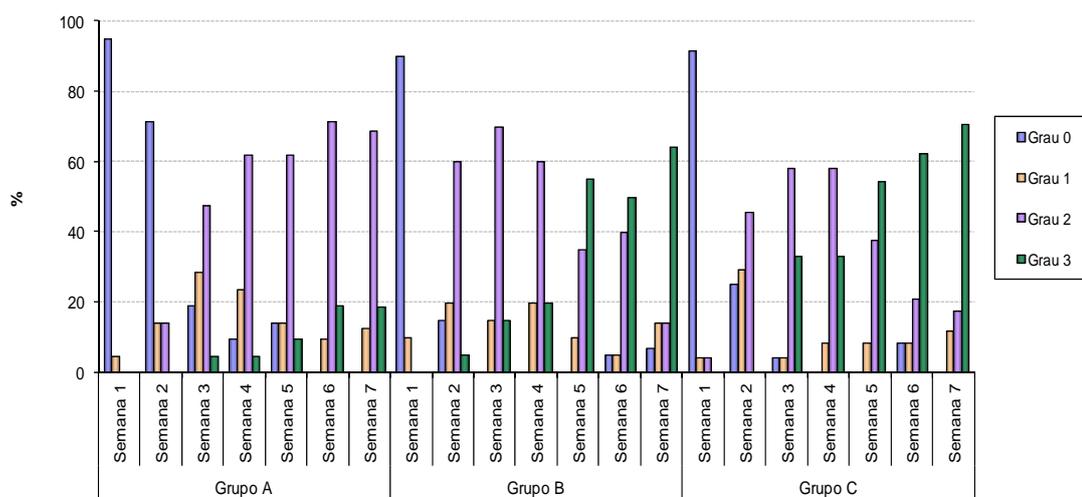


Figura 16 – Grau de mucosite NCI por grupo

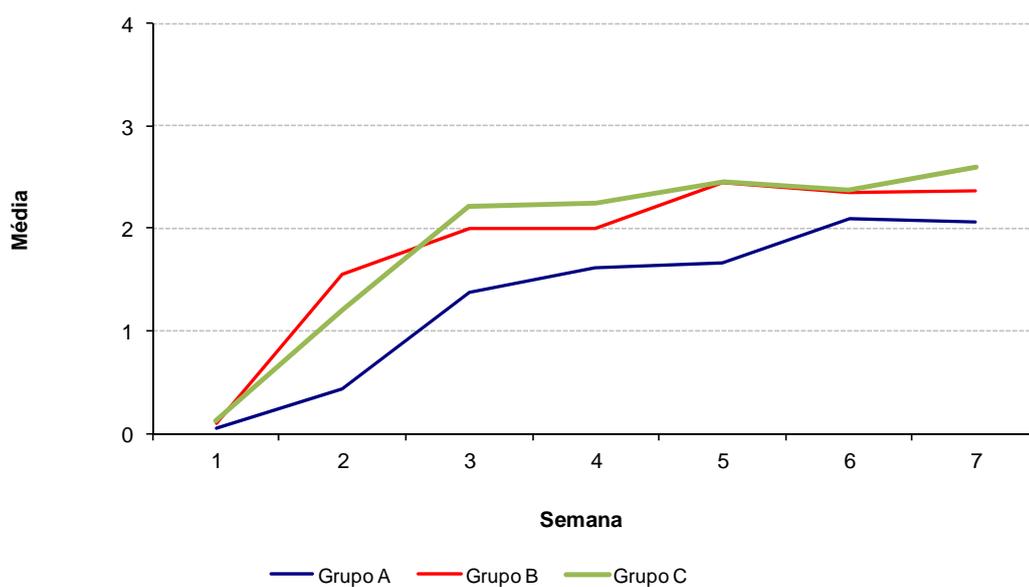


Figura 17 – Média do grau de mucosite NCI por grupo

Na comparação por semana, os seguintes resultados foram observados:

- O Grupo B apresentou grau superior ao grupo A nas semanas 2, 3 e 5 (p-valores <0,001, 0,018 e 0,003 respectivamente; regressão logística ordinal). Nas semanas 4, 6 e 7 os p-valores da comparação entre esses dois grupos foram 0,113, 0,147 e 0,112 respectivamente (regressão logística ordinal).
- O Grupo C apresentou grau superior ao grupo A nas semanas de 2 a 7 (p-valores = 0,003, <0,001, 0,005, 0,002, 0,039 e 0,026, nesta ordem).
- Não foram encontradas diferenças significativas entre os Grupos B e C nas semanas de 1 a 7 (p-valores = 0,886, 0,173, 0,435, 0,179, 0,998, 0,566 e 0,539, respectivamente) (Tabela 21).

Os três grupos também foram comparados ao longo do tempo. Nesse caso, os Grupos B e C apresentaram risco 4,0 e 4,8 vezes maior de maior grau de mucosite que o Grupo A (p-valores<0,001; regressão logística ordinal).

**Tabela 21** – p-valores por semana, Grupos A, B e C (NCI).

Sem	1	2	3	4	5	6	7	1-7
p-valor <sub>AXB</sub>	-	0,001	0,018	0,113	0,003	0,147	0,112	0,001
p-valor <sub>AXC</sub>	-	0,003	0,001	0,005	0,002	0,039	0,026	0,001
p-valor <sub>BxC</sub>	0,886	0,173	0,435	0,179	0,998	0,566	0,539	NS

Quando comparamos os dois grupos que fizeram laserterapia preventiva, observamos diferença nas semanas 2, 3 e 5 o que indica que o Grupo A demora mais tempo a apresentar os graus de mucosite e sempre apresenta médias menores, assim como na classificação OMS. O mesmo ocorre com quando comparamos os Grupos A

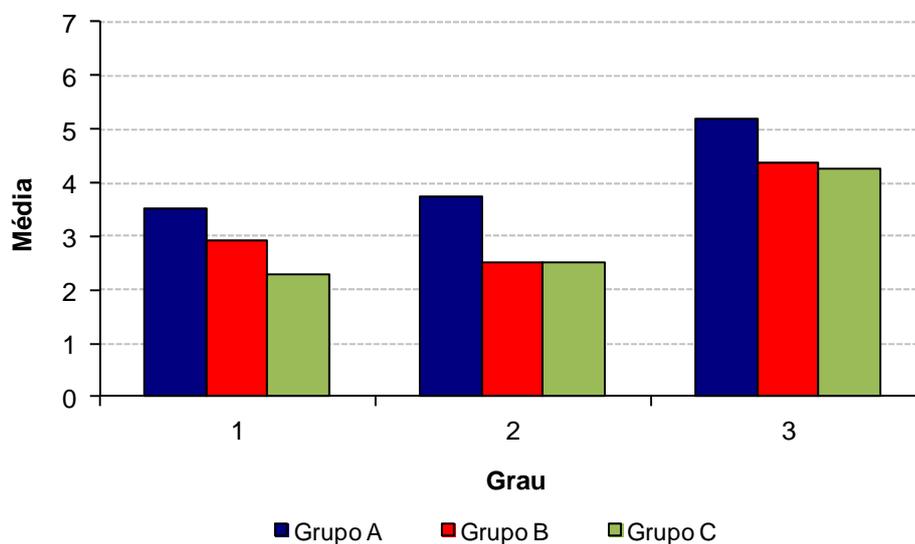
e C, mas mantém diferença estatística na semana 6. Os resultados são bem parecidos, mas na classificação da NCI observamos uma maior média da diferença dos graus de mucosite.

Segundo a Tabela 22, o número médio de semanas para atingir os graus 1, 2 e 3 é um pouco maior para o Grupo A, assim como na análise para a Escala OMS.

**Tabela 22** - Média e desvio padrão do número de semanas para atingir o grau de mucosite segundo a NCI para os três grupos

Grau de mucosite	Grupo A			Grupo B			Grupo C		
	n <sup>(1)</sup>	Média	Desvio Padrão	n <sup>(1)</sup>	Média	Desvio Padrão	n <sup>(1)</sup>	Média	Desvio Padrão
Grau 1	14	3,50	1,74	12	2,92	1,68	10	2,30	1,06
Grau 2	19	3,74	1,37	19	2,53	0,77	23	2,52	0,67
Grau 3	5	5,20	1,30	13	4,39	1,12	18	4,28	1,27

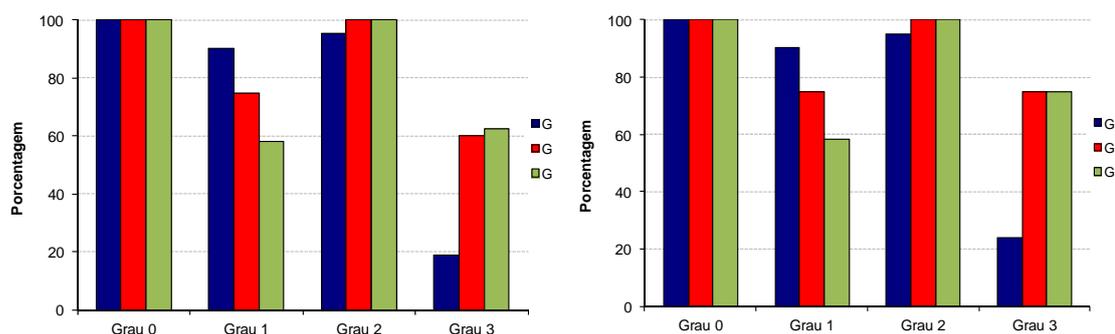
<sup>(1)</sup>Número de pacientes que apresentou grau na linha correspondente



**Figura 18** – Média do número de semanas para atingir o grau de mucosite segundo a NCI

### 6.4.7 Avaliação do grau de Mucosite

A porcentagem de pacientes que apresentou grau 1 foi maior para o Grupo A nas duas classificações, para os graus 2 e 3 ocorre o contrário. A classificação NCI tem maior porcentagem de grau 3 que a classificação OMS. Essas análises foram feitas considerando os dados de mucosite diária (Figura 19).



**Figura 19** – Porcentagem de pacientes que apresentou cada grau de mucosite, segundo as duas classificações OMS (esquerda) e NCI (direita).

## 6.5 DOR

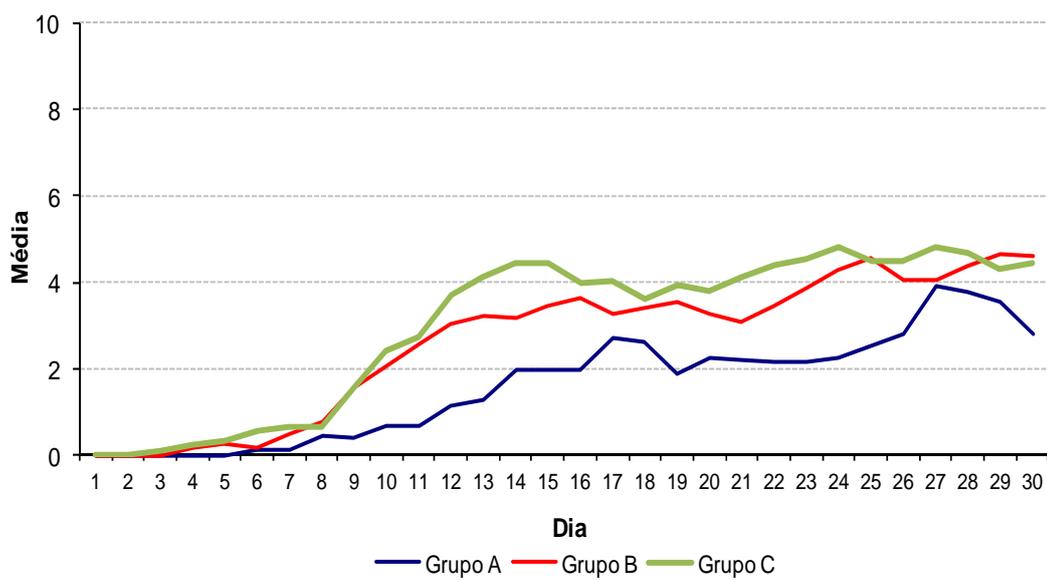
As primeiras notas da dor acontecem para o Grupo C, em média, no terceiro dia de avaliação enquanto para o Grupo B no quarto dia e para o Grupo A, no sétimo dia. No decorrer do estudo, a intensidade média da dor sempre foi menor para o Grupo A (Figura 20). Por esta figura nota-se que a intensidade da dor do Grupo C é um pouco maior que para o Grupo B na maioria dos dias, porém não foram encontradas diferenças significativas entre esses dois grupos. Os Grupos B e C apresentaram média da dor significativamente maior que o Grupo A (p-valor = 0,002; ANOVA seguida do teste de Tukey).

Para comparar a intensidade da dor entre os grupos foi calculada a área sob a curva, que é a área sob as curvas do Grupo A (azul), Grupo B (vermelha) e Grupo C (verde), exemplificado pela Figura 20. Essas três áreas foram comparadas e a maior área indica que a intensidade da dor é maior para o respectivo tratamento. A Figura 21 mostra o boxplot das áreas calculadas.

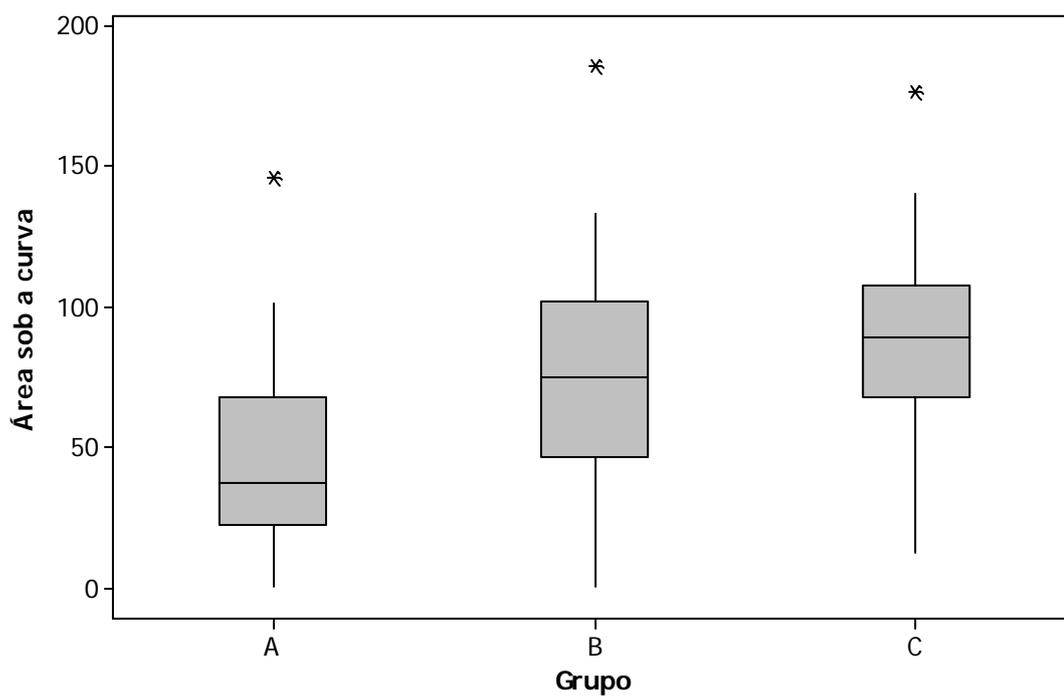
A Tabela 23 apresenta a média e desvio padrão da intensidade da dor (avaliada em escala de 0 = ausência de dor a 10 = máxima dor suportável) para os grupos estudados.

**Tabela 23** – Média e desvio padrão da intensidade de dor para os três grupos

Dia	Grupo A			Grupo B			Grupo C		
	n	Média	D.P.	n	Média	D.P.	n	Média	D.P.
Dia 1	21	0,00	0,00	20	0,00	0,00	24	0,00	0,00
Dia 2	21	0,00	0,00	20	0,00	0,00	24	0,00	0,00
Dia 3	21	0,00	0,00	20	0,00	0,00	24	0,08	0,41
Dia 4	21	0,00	0,00	20	0,15	0,67	24	0,25	1,22
Dia 5	21	0,00	0,00	20	0,25	1,12	24	0,33	1,01
Dia 6	21	0,10	0,44	20	0,15	0,67	24	0,58	1,53
Dia 7	21	0,14	0,65	20	0,50	1,24	24	0,63	1,71
Dia 8	21	0,43	1,12	20	0,75	1,71	24	0,67	1,52
Dia 9	21	0,38	0,97	20	1,55	2,54	24	1,58	2,45
Dia 10	21	0,67	1,49	20	2,05	2,72	24	2,42	2,54
Dia 11	21	0,67	1,43	20	2,55	2,61	24	2,75	2,15
Dia 12	21	1,14	2,06	20	3,05	2,58	24	3,71	2,29
Dia 13	21	1,29	2,03	20	3,20	2,46	24	4,13	2,05
Dia 14	21	1,95	2,65	20	3,15	2,54	24	4,46	2,04
Dia 15	21	1,95	2,65	20	3,45	2,50	24	4,42	1,64
Dia 16	21	1,95	2,56	20	3,65	2,60	24	3,96	2,40
Dia 17	21	2,71	2,67	20	3,25	2,45	24	4,04	2,61
Dia 18	21	2,62	2,38	20	3,40	2,30	24	3,63	2,14
Dia 19	21	1,86	2,43	20	3,55	2,54	24	3,92	2,24
Dia 20	21	2,24	2,49	20	3,25	2,71	24	3,79	2,40
Dia 21	21	2,19	2,54	20	3,10	2,49	24	4,13	2,46
Dia 22	21	2,14	2,63	20	3,45	2,48	24	4,38	2,36
Dia 23	21	2,14	2,26	20	3,85	2,94	24	4,54	2,32
Dia 24	21	2,24	2,23	20	4,30	3,03	24	4,83	1,99
Dia 25	21	2,52	2,02	20	4,55	2,95	24	4,50	2,06
Dia 26	21	2,81	1,94	20	4,05	2,48	24	4,50	2,17
Dia 27	21	3,90	2,43	20	4,05	2,52	24	4,83	2,37
Dia 28	21	3,76	2,57	20	4,35	2,66	24	4,67	2,44
Dia 29	21	3,52	2,77	20	4,65	2,70	24	4,29	2,22
Dia 30	21	2,81	2,04	20	4,60	2,91	23	4,43	2,50
Dia 31	16	3,63	2,22	14	4,86	2,96	16	4,94	1,91
Dia 32	16	4,06	2,24	14	5,07	3,02	16	5,56	2,00
Dia 33	15	4,07	2,69	13	4,85	2,70	17	5,35	2,12
Dia 34	5	2,80	1,79	1	9,00	-	7	6,14	1,35
Dia 35	5	2,40	1,67	1	9,00	-	7	6,71	0,95
Dia 36	4	2,50	2,08	1	6,00	-	5	6,80	1,10
Dia 37	4	2,25	2,06	1	8,00	-	3	7,33	1,15
Dia 38	4	3,50	2,89	1	8,00	-	3	7,67	0,58



**Figura 20** - Média da intensidade da dor



**Figura 21** – Área sob a curva por grupo

## 7 DISCUSSÃO

O curso clínico da mucosite oral é relativamente previsível nos pacientes com tumores em cabeça e pescoço que recebem radioterapia de forma fracionada com dose total cumulativa de 60-70 Gy. A cisplatina utilizada como quimioterapia padrão, de modo concomitante (cada 21 dias ou semanalmente), pode aumentar a intensidade (SONIS 2011). No entanto, apesar de previsível, não há nenhuma estratégia preventiva disponível que seja totalmente eficaz (CARVALHO et al. 2011; ANTUNES et al. 2013). Nesse sentido, vários estudos têm investigado o potencial benefício do laser de baixa potência para prevenção e tratamento da mucosite oral radioinduzida (BENSADOUN et al. 1999; ARUN MAYA et al. 2006; ARORA et al. 2008; GOUVÊIA de LIMA et al. 2012; CARVALHO et al. 2011; GAUTAM et al. 2012a e b; ANTUNES et al. 2013). Corroborando com estes estudos, nosso grupo realizou um estudo prospectivo duplo cego, em que o laser foi um agente promissor para uso profilático e terapêutico no manejo da mucosite oral. Porém, especificações ideais em relação à laserterapia ainda precisavam ser estabelecidas (CARVALHO et al. 2011). Conseqüentemente, ficamos motivados para realizar um novo estudo para melhor definição e uniformização dos parâmetros utilizados na laserterapia para manejo da mucosite oral radioinduzida.

Duas revisões recentes de BENSADOUN e NAIR (2012) e JADAUD e BENSADOUN (2012) avaliaram diversos estudos clínicos sobre o laser de baixa potência com objetivo de identificar e estabelecer parâmetros para utilização do laser de baixa potência. BENSADOUN e NAIR (2012) propuseram não menos que 2J/cm<sup>2</sup>

para laserterapia profilática e  $4\text{J}/\text{cm}^2$  (limite máximo) para laserterapia terapêutica, com aplicação de forma pontual, durante 20 ou 40 segundos. Além disso, a laserterapia deveria ser diariamente durante a RxT. De acordo com JADAUD e BENSADOUN (2012), para os pacientes com tumores em cabeça e pescoço fazendo radioterapia isolada ou associada à quimioterapia, o risco relativo de desenvolver mucosite oral pode ser reduzido de forma significativa após laserterapia, com doses entre 1-6 Joules por ponto, tanto nas aplicações preventiva quanto terapêutica e recomenda para os lasers de baixa potência utilizados no comprimento de onda vermelho, a dose preventiva de  $2\text{J}/\text{cm}^2$  e curativa de  $4\text{J}/\text{cm}^2$ . No presente estudo comparamos os efeitos de três diferentes protocolos de laser de baixa potência na prevenção e tratamento da mucosite radioinduzida. Os pacientes do Grupo A ( $660\text{ nm}/15\text{ mW}/3,8\text{ J}/\text{cm}^2/4\text{ mm}^2$ ) e os pacientes do Grupo B ( $660\text{ nm}/25\text{ mW}/6,3\text{ J}/\text{cm}^2/4\text{ mm}^2$ ) fizeram laserterapia de forma profilática, iniciando no primeiro dia de radioterapia, enquanto o Grupo C ( $660\text{ nm}/15\text{ mW}/3,8\text{ J}/\text{cm}^2/4\text{ mm}^2$ ) fez as aplicações de forma curativa, iniciando quando os pacientes apresentavam mucosite oral grau II.

Nossos resultados mostraram redução significativa nos graus de mucosite do Grupo A, quando comparado com os Grupos B e C. Os pacientes do Grupo A demoraram 16,7 dias, em média para apresentar mucosite grau II, contra 10,5 dias, em média dos Grupos B e C. Apesar das diferenças encontradas entre os grupos estudados, observamos que o laser de baixa de potência não foi capaz de prevenir totalmente o surgimento da mucosite oral, mas reduziu de forma significante os graus mais severos (OMS/NCI). No Grupo A apenas 4 (17,4%) pacientes apresentaram mucosite grau III e nenhum mucosite grau IV. No Grupo B 12 (52,2%) e no Grupo

C, 15 (55,6%) pacientes, desenvolveram mucosite grau III. Nosso estudo é o primeiro a comparar a efetividade de três protocolos diferentes do laser de baixa potência na diminuição da severidade e surgimento da mucosite oral radionduzida.

O estudo de GOUVÊIA de LIMA et al. (2012) o laser de baixa potência não foi efetivo em reduzir a incidência de mucosite graus III e IV entre o grupo que recebeu as aplicações de laser e o grupo placebo. Para ANTUNES et al. (2013), a causa dos resultados negativos encontrados no estudo de GOUVÊIA de LIMA et al. (2012) podem ser os parâmetros utilizados, que foram 10 mW de potência e 0,1 J de energia, dez vezes menor que os parâmetros utilizados por ANTUNES et al. (2013), que foram 100 mW e 1 J, respectivamente. Para CARVALHO et al. (2011) e OLSON (2013), o estudo de GOUVÊIA de LIMA (2012) não obteve resultados positivos devido a população estudada ser bastante heterogênea, com 35 dos 74 pacientes (17 no grupo Laser e 18 no Grupo Placebo) com tumores primários localizados em sítios diferentes da cavidade oral e orofaringe e que tais pacientes geralmente apresentam uma menor incidência de mucosite. Além disso, segundo OLSON (2013), os autores teriam uma chance maior de encontrar diferença significativa entre os grupos estudados se as comparações dos graus de mucosite oral radionduzida fossem feitas em uma única análise, ainda que entre vários pontos do estudo.

Mesmo levando em conta que as diferenças de energia e potência utilizadas de forma insuficiente podem ser a causa dos resultados negativos encontrados, tão importante quanto um protocolo universal é que os estudos sejam mais homogêneos em relação à população estudada, principalmente quando avaliamos o sítio primário

a ser irradiado, tipo de radioterapia e a quantidade de radiação ( $> 50$  Gy) em cavidade oral.

Observando esse aspecto, ARORA et al. (2008) utilizou 10mW de potência e  $1,8\text{J}/\text{cm}^2$  de densidade de energia, parâmetros semelhantes aos de GOUVÊIA de LIMA et al (2012). Porém, ARORA et al. (2008) tratou somente pacientes com tumores em cavidade oral e mostraram diferença significativa entre os grupos laser e placebo da segunda a sétima semana de tratamento e que todos os pacientes, independente do grupo, apresentaram mucosite grau II. Além disso, 4 pacientes (30,8%) no grupo controle desenvolveram mucosite grau IV, enquanto no grupo laser nenhum paciente apresentou este grau de mucosite. CARVALHO et al. (2011) utilizaram 15mW e  $3,8\text{J}/\text{cm}^2$  e avaliaram pacientes com tumores de boca e orofaringe apresentando resultados com significância estatística a partir da segunda até a quarta semana, isso porque todos os pacientes com mucosite grau II, a partir da quarta semana, em média, utilizaram o mesmo tipo de laser. Nesse mesmo estudo, 1 paciente (3,7%) do grupo tratado com laser apresentou mucosite grau IV, enquanto 6 pacientes (22,2%) do grupo placebo tiveram o tratamento interrompido devido grau IV de mucosite oral. No estudo de BENSADOUN et al. (1999), nenhum paciente apresentou mucosite grau IV, seja no grupo tratado com laser, seja no grupo tratado com “luz sham”. Assim como no estudo de GOUVÊIA de LIMA et al.(2012), no estudo de BENSADOUN et al. (1999) havia 9 entre 30 pacientes (5 no Grupo placebo e 4 no Grupo tratado com laser) com tumores em hipofaringe, o que pode explicar uma diminuição dos graus mais severos de mucosite oral nos dois grupos. BENSADOUN et al. (1999) utilizou potência de 60mW e densidade de energia de  $2\text{J}/\text{cm}^2$  e encontrou diferença significativa entre os grupos nas semanas 4, 5, 6 e 7.

Estudos recentemente publicados por GAUTAM et al. (2012b) e ANTUNES et al. (2013) mostraram resultados positivos na redução dos graus mais severos de mucosite oral e da dor em pacientes submetidos à quimiorradioterapia recebendo laserterapia profilática com densidade de energia entre 3,5 - 4,0 J/cm<sup>2</sup>. No estudo conduzido por ANTUNES et al. (2013), no grupo que recebeu as aplicações preventivas de laser, apenas 2 pacientes desenvolveram mucosite grau III e 1 paciente mucosite grau IV, enquanto no estudo de GAUTAM et al. (2012b), a incidência de mucosite severa foi quase 3 vezes menor no grupo submetido a laserterapia que no grupo placebo. Porém, no estudo de ANTUNES et al. (2013) os pacientes avaliados apresentavam tumores de orofaringe, nasofaringe e hipofaringe e apesar de ter havido um desequilíbrio entre os grupos (o grupo que fez as aplicações diárias de laser tinha menor número de pacientes que receberam > 50 Gy para a mucosa oral do que no grupo de placebo; 33 contra 41), os autores afirmam que uma análise multivariada com modelo de regressão logística mostrou benefício significativo do laser de forma preventiva, independente do local do tumor primário. No estudo de GAUTAM et al. (2012b), dos 221 pacientes do estudo, havia 111 (57 no grupo placebo e 54 no grupo tratado com laser) com tumores em base de língua, supraglote, fossa piriforme, valécula e primário desconhecido, o que também pode explicar uma diminuição dos graus mais severos de mucosite oral nos dois grupos, apesar da maior quantidade de energia utilizada nesse estudo (24mW; 3J por ponto). Ainda assim, mucosite severa ocorreu em 23,4% dos pacientes que fizeram laserterapia e 70% no grupo placebo. Em outro estudo, dos mesmos autores (GAUTAM et al. 2012a), foram avaliados 121 pacientes somente com tumores de boca que fizeram quimiorradioterapia sendo que 60 pacientes estavam no grupo que

recebeu laser e 61 no grupo placebo. Desses, 29% do grupo laser apresentou mucosite graus III ou IV e 89% do grupo placebo apresentaram mucosite nos seus graus mais severos. Assim como nos estudos anteriores, não se pode negar o efeito do laser em todos os trabalhos, mas para uma comparação efetiva da melhor quantidade de energia que deve ser utilizada, deve haver uma melhor padronização dos grupos de estudo.

No presente estudo, as aplicações de laser no Grupo A (15 mW/3,8J/cm<sup>2</sup>) reduziram o tempo e a severidade da mucosite oral em comparação com o Grupo B, (25mW /6,3J/cm<sup>2</sup>). Em relação ao número de dias para apresentar mucosite grau II, as diferenças entre os dois grupos tiveram significância estatística, segundo classificação da OMS e NCI. Os pacientes do Grupo A demoraram 16,75 dias, em média para apresentar mucosite grau II, contra 10,5 dias, em média do Grupo B. Apesar das aplicações de modo profilático, o Grupo B, com maior potência e densidade de energia (25mW/6,3J/cm<sup>2</sup>) não mostrou melhor resultado que o Grupo A (15mW/3,6J/cm<sup>2</sup>). Não havia diferença significativa entre o tipo de tratamento, quantidade de radioterapia (Gy) e localização (sítio primário) dos tumores entre os pacientes desses dois grupos. Na comparação por semana, os Grupos B e C apresentaram médias do grau de mucosite superiores ao Grupo A durante todas as semanas de tratamento. A diferença dos resultados encontrados entre os Grupos A e C, ambos com as mesmas especificações, pode ser explicada pelo momento do início da laserterapia, que de acordo com nossos resultados, os pacientes do Grupo A tiveram melhor benefício iniciando as aplicações de laser no mesmo dia que iniciaram o tratamento radioterápico. Para BJORDAL et al. (2011), um dos principais fatores que podem melhorar a prevenção da mucosite oral é o momento

ideal de iniciar a terapia com laser (startpoint) que não está claro e precisa de ensaios clínicos que avaliem e comparem diferentes “startpoints”.

Na comparação por semana, os Grupos B e C apresentaram médias do grau de mucosite superiores ao Grupo A durante todas as semanas de tratamento. Entretanto, quando comparamos os Grupos A e B, diferenças estatísticas foram encontradas nas semanas 2, 3 e 5 ( $p < 0,001$ ; 0,042 e 0,007 respectivamente). Esses dados mostram que apesar das diferenças de energia e potência, o laser mantém algum benefício. No nosso estudo, uma maior dose de energia não proporcionou melhores efeitos de prevenção e reparo.

Quando comparamos os resultados do presente estudo com os resultados do outro trabalho publicado pelo nosso grupo (CARVALHO et al. 2011), verificamos que os pacientes do Grupo A do atual estudo fizeram laserterapia preventiva com as mesmas especificações do Grupo Laser do estudo de 2011 (660nm/15mW/3,8J/cm<sup>2</sup>/0,04mm<sup>2</sup>). No entanto, foi verificada uma diferença de 3 dias entre os grupos para surgir mucosite grau II, 16,75 dias do Grupo A do atual estudo contra 13,5 do Grupo Laser do estudo de 2011. Essa diferença pode ser justificada pelos tipos de radioterapia utilizados nos tratamentos dos pacientes. No Grupo Laser de 2011, 20% dos pacientes foram tratados com radioterapia 2D, 42,9% com 3D e 37,1% com IMRT. No estudo atual, nenhum paciente do Grupo A foi tratado com radioterapia 2D, 21,7% foram tratados com 3D e 78,3% com IMRT.

Em relação a dor, nosso estudo mostrou uma redução significativa nos escores de dor para os pacientes do Grupo A. Os pacientes foram avaliados diariamente, sempre antes da aplicação da laserterapia. As primeiras notas de dor aconteceram para o Grupo C, em média, no terceiro dia de avaliação enquanto para o

Grupo B no quarto dia e para o Grupo A, no sétimo dia. No decorrer do estudo, a intensidade média da dor sempre foi menor para o Grupo A. A intensidade da dor do Grupo C foi pouco maior que para o Grupo B na maioria dos dias, porém não foram encontradas diferenças significativas entre esses dois grupos. Os Grupos B e C apresentaram médias de dor significativamente maior que o Grupo A (p-valor = 0,002).

O uso do laser de baixa potência já foi estabelecido como modalidade analgésica para o tratamento de várias condições agudas e crônicas da dor. A evidência sugere que a laserterapia inibe selectivamente o sinal nociceptivo resultante dos nervos periféricos, por conseguinte, o bloqueio da dor (GAUTAM et al. 2012b). Além disso, a maioria dos estudos para o tratamento da dor associada a mucosite oral mostra menores notas de dor através do uso de escalas visuais analógicas. A utilização das escalas ajudou a trazer uniformidade nos resultados utilizados para avaliação da dor, ou seja, ajudou a padronizar os resultados.

BENSADOUN et al. (1999) avaliaram os pacientes uma vez por semana através da escala visual analógica modificada. Os maiores escores de dor foram durante a 5<sup>o</sup> semana de tratamento e o grupo tratado com laser sempre apresentou média de dor menor que o grupo tratado com luz sham (p=0,025). ARORA et al. (2008) compararam a dor de seus pacientes diariamente, pela manhã, antes das sessões de radioterapia através da escala numérica e através do consumo de analgésicos, segundo escala de analgesia da OMS. Apesar de observada uma diminuição significativa dos escores de dor no grupo laser, o resultado não mostrou diferença significativa no consumo de analgésicos entre os grupos. Os autores

afirmam que o efeito placebo pode ter confundido os resultados, já que o estudo não era cego.

Para GOUVÊIA de LIMA et al. (2012) a laserterapia não foi efetiva no controle da dor e segundo os autores, pode ter acontecido por três principais fatores: em primeiro, a medicação para dor foi prescrita a critério dos médicos e provavelmente subutilizada, porque alguns pacientes faziam uso de opióides (apresentavam dor severa antes de iniciar o tratamento). Segundo, a maioria dos pacientes tinha doença avançada, o que pode estar associado a dor mais intensa no início do estudo. Finalmente, a laserterapia poderia ser eficaz no controle das lesões macroscópicas causadas na mucosa pela radioterapia, no entanto, ele pode não normalizar a resposta inflamatória da mucosa induzida pela quimiorradioterapia e a dor resultante.

Os escores de dor estão diretamente relacionados com a severidade da mucosite oral, quanto maior o grau e severidade da mucosite maiores serão os escores da intensidade da dor (GAUTAM et al. 2012b). No estudo de GOUVÊIA de LIMA et al. (2012) não houve diferença estatística entre os grupos laser e placebo em relação a severidade da mucosite, o que explica também não encontrar diferença nos escores da dor entre os grupos.

CARVALHO et al. (2011) mostraram redução significativa nos escores da dor. Os pacientes foram avaliados diariamente, sempre antes da aplicação da laserterapia ou luz placebo. Em média, o Grupo Laser sempre apresentou notas de dor menores que o Grupo Placebo. Os maiores escores de dor encontrados foram durante a 3ª semana, por volta do 13º dia, nos dois grupos, e foram reduzidos gradativamente até aumentar na última semana de tratamento ( $p=0,004$ ). No estudo de GAUTAM et al.

(2012b) os pacientes do grupo laser apresentaram dor moderada enquanto enquanto o grupo placebo progrediu para escores de dor severa durante as 4 últimas semanas de tratamento ( $p < 0,0001$ ). ANTUNES et al. (2013) mostraram que os pacientes do grupo laser apresentaram menores notas de dor e conseqüentemente menor uso de opióides ( $p < 0,001$ ) e ficaram menos propensos a utilização de gastrostomia ( $p = 0,010$ ) durante o tratamento.

Desse modo, faz-se necessário um consenso sobre o protocolo ideal de laserterapia, e mais pesquisas são necessárias comparando quantidades diferentes de energia em estudos randomizados, duplo-cego, multicêntricos e com pacientes que recebam radioterapia  $> 50\text{Gy}$  em cavidade oral.

## 8 CONCLUSÃO

Os pacientes do Grupo A (protocolo 2; 660 nm/15 mW/3,8 J/cm<sup>2</sup>/4 mm<sup>2</sup>) apresentaram menor incidência de mucosite quando comparados com os pacientes dos Grupos B (protocolo 3; 660 nm/25 mW/6,3 J/cm<sup>2</sup>/4mm<sup>2</sup>) e C (protocolo 1; 660 nm/15 mW/3,8 J/cm<sup>2</sup>/4 mm<sup>2</sup> - curativo), com resultados com significância estatística. A utilização desse protocolo também encurtou a duração e reduziu a severidade da mucosite oral nos pacientes do Grupo A. O protocolo utilizado pelo Grupo B apresenta resultados parecidos com o Grupo A nas semanas 4,6 e 7, sem significância estatística.

A intensidade da dor também foi reduzida. O Grupo A sempre apresentou média menor de dor que os Grupos B e C.

Os resultados obtidos no nosso estudo mostram que o protocolo utilizado pelo Grupo A foi mais eficaz em reduzir a intensidade da mucosite oral radioinduzida e da dor. Ou seja, para nossa população estudada, maior quantidade de energia não foi mais efetiva na prevenção e tratamento da mucosite oral radioinduzida. Contudo, mais estudos são necessários para definir dose, aplicação e número de sessões adequadas.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. **Support Care Cancer** 2013; 21:3233-41.

Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. **Radiother Oncol** 2013; 109:297-302.

Arora H, Pai KM, Maiya A, et al. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2008; 105:180-6, 186.e.1.

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

Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. **Support Care Cancer** 1999; 7:244-52.

Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. **Curr Opin Oncol** 2012; 24:363-70.

Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. **Support Care Cancer** 2011; 19:1069-77.

Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. **Oral Oncol** 2011; 47:1176-81.

Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis. **Cancer** 2001; 92:875-85.

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

Fekrazad R, Chiniforush N. Oral mucositis prevention and management by therapeutic laser in head and neck cancers. **J Lasers Med Sci**. 2014 Winter; 5(1):1-7.

Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya GA. Low Level Helium Neon Laser therapy for chemoradiotherapy induced oral mucositis in oral cancer patients - a randomized controlled trial. **Oral Oncol** 2012a; 48:893-7.

Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraaja BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. **Radiother Oncol** 2012b; 104:349-54.

Gouvêa de Lima A, Villar RC, de Castro G Jr, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2012; 82:270-5.

Jadaud E, Bensadoun R. Low-level laser therapy: a standard of supportive care for cancer therapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients? **Laser Ther** 2012; 21:297-303.

Jaguar GC, Prado JD, Nishimoto IN, et al. Low-energy laser therapy for prevention of oral mucositis in hematopoietic stem cell transplantation. **Oral Dis** 2007; 13:538-43.

Karu T. Photobiology of lower laser effects. **Health Phys** 1989; 56:691-704.

Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. **Cancer** 2014; 120:1453-61.

McGuire DB, Fulton JS, Park J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). **Support Care Cancer** 2013; 21:3165-77.

Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). **Support Care Cancer** 2013; 21:333-41.

National Cancer Institute (NCI), National Cancer Health (NIH), Common Toxicity Criteria (CTC). Version 2.0 1999.

Olson RA. In regard to de Lima et al. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2013; 85:895.

Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, et al. Scoring oral mucositis. **Oral Oncol** 1998; 34:63-71.

Radvansky LJ, Pace MB, Siddiqui A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. **Am J Health Syst Pharm** 2013; 70:1025-32.

Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. **Semin Radiat Oncol** 2009; 19:29-34.

Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. **Oncologist** 2008; 13:886-98.

Saito N, Imai Y, Muto T, Sairenchi T. Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. **Support Care Cancer** 2012; 20:3373-7.

Simões A, Eduardo FP, Luiz AC. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power laser. **Lasers Surg Med** 2009; 41:264-70.

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

Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. **Oral Oncol** 2009; 45:1015-20.

Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. **Oral Dis** 2010; 16:597-600.

Tanaka TI, Chan HL, Tindle DI, Maceachern M, Oh TJ. Updated clinical considerations for dental implant therapy in irradiated head and neck cancer patients. **J Prosthodont** 2013; 22:432-8.

Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg** 2007; 15:123-9.

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. **Radiother Oncol** 2003; 66:253-62.

Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, Lu J, Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. **Support Care Cancer** 2007; 15:491-6.

Yuan A, Sonis S. Emerging therapies for the prevention and treatment of oral mucositis. **Expert Opin Emerg Drugs** 2014; 19:343-51.

Zanin T, Zanin F, Carvalhosa AA, et al. Use of 660 nm diode laser in the prevention and treatment of human oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. **Photomed Laser Surg** 2010; 28:233-7.

Anexo 1 - Carta de aprovação do Comitê de ética em Pesquisa-CEP



**Comitê de Ética em  
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 17 de dezembro de 2012.

Ao  
**Dr. Fábio de Abreu Alves.**

**Alunos: Roberta Cardim Lessa e Paulo André de Carvalho (Doutorado).**

**Ref.: Projeto de Pesquisa n°. 1709/12**

**“Avaliação da laserterapia preventiva na imunidade de pacientes com mucosite oral relacionada à radioterapia: comparação entre os efeitos de diferentes protocolos de laser de baixa potência”.**

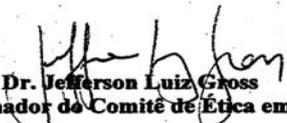
Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 11/12/2012, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 23/10/2012, aprovaram a realização do projeto do estudo em referência (datado de 2012), o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Laboratório de Genômica e Biologia Molecular;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Estomatologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Radioterapia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Núcleo de Cabeça e Pescoço;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Biobanco;
- Declaração Sobre a Publicação dos Dados de Pesquisa Utilizando Amostras Fornecidas e Processadas Pelo Biobanco do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Estomatologia;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Cronograma do Estudo.

**Para iniciar o projeto, é necessário aguardar a aprovação da CONEP para este centro.**

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 06 meses.**

Atenciosamente,

  
**Dr. Jefferson Luiz Gross**

**1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1

## **Apêndice 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Convido-o a participar da pesquisa: *Avaliação da Laserterapia Preventiva na Imunidade de Pacientes com Mucosite Oral Relacionada à Radioterapia: Comparação entre os Efeitos de Diferentes Protocolo*

**DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGIA**

**Justificativa:** Já é bem determinado que o uso da laserterapia seja eficaz em reduzir a incidência e a severidade da mucosite oral (aftas na boca) e que este tratamento é bem tolerado pelo paciente. Porém, não há uma padronização quanto ao uso desta terapia e como ela melhora a imunidade do paciente que desenvolve estas lesões. O melhor entendimento dos mecanismos produzidos pelo laser na resposta imune dos pacientes poderá melhorar a qualidade de vida do paciente.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é observar como três protocolos diferentes de laserterapia poderão influenciar na resposta do sistema imune em pacientes que desenvolveram mucosite oral (aftas na boca) durante o tratamento oncológico, através da dosagem da produção de fatores inflamatórios liberados na saliva.

**Procedimento:** Após os exames clínicos iniciais realizados no departamento, o Sr(a). passará por um sorteio para definir em qual dos protocolos de tratamento o Sr(a). será submetido para prevenir e/ou diminuir a mucosite oral (aftas na boca) e reduzir a intensidade da dor causada por ela. Este efeito é freqüentemente induzido pela radioterapia em região de cabeça e pescoço. A laserterapia tem o objetivo de fortalecer as células normais em relação à ação da radioterapia e com isso reduzir a intensidade da mucosite (aftas). Na região tumoral não é aplicado o laser e até o momento não foi descrito nenhum efeito colateral desta terapia. A laserterapia será realizada semanalmente, após as sessões de radioterapia. A saliva será coletada após as sessões de laserterapia, uma vez por semana. No momento da coleta da saliva, o Sr(a). estará sentado e a saliva será coletada em um recipiente apropriado, sem nenhum custo ao Sr(a)., a mesma será encaminhada ao banco de macro moléculas desta instituição, para retirada do material genético (DNA e RNA). O objetivo da retirada de material genético é selecionar genes relacionados com a via inflamatória e com a expressão de citocinas relacionadas á mucosite oral e como o efeito do laser de baixa potência pode atuar nessas vias

inflamatórias. O Sr.(a) poderá a qualquer momento se retirar do estudo, independente do sorteio para o protocolo de tratamento (protocolo 1, protocolo 2 ou protocolo 3), ou mesmo poderá retirar seu consentimento, e continuará recebendo todos os cuidados já estabelecidos para prevenção, controle e amenização dos efeitos colaterais da radioterapia (laserterapia curativa, saliva artificial, vitamina E, maalox, água bicarbonatada, glicerina e flúor) como é de rotina no Departamento de Estomatologia do Hospital A. C. Camargo. Serão realizados exames clínicos semanalmente desde o início da radioterapia até um mês após o tratamento com relação aos efeitos colaterais como: mucosite (aftas bucais), xerostomia (boca seca), candidose, hipossalivação (diminuição da saliva), disgeusia (dificuldade de sentir o gosto dos alimentos), cárie provocada pela radiação e osteoradionecrose (morte das células do osso). Será realizado coletas de salivas semanalmente após a sessão de laserterapia e 30 e 60 dias após a finalização do tratamento radioterápico.

**Desconforto ou riscos:** Não haverá nenhum risco ou desconforto. O Sr(a). irá realizar o tratamento normalmente conforme o Departamento de Radioterapia.

**Método alternativo de tratamento:** Não haverá método alternativo de tratamento.

**Benefícios:** O (a) Sr. (a) não terá nenhum benefício imediato com a participação no estudo. O estudo poderá trazer informações relevantes para o posterior estabelecimento de um protocolo padrão de laserterapia, que consiga reduzir de uma forma mais eficiente, os produtos que são produzidos durante o processo de inflamação.

**Acompanhamento:** Eu, Paulo André Gonçalves de Carvalho, irei aplicar o questionário, fazer os exames clínicos semanalmente, durante e após o tratamento radioterápico.

**Ficha de coleta e privacidade:** Os dados referentes à sua identificação, saúde e tratamento serão anotados em uma ficha de coleta que ficará sob responsabilidade do pesquisador responsável, com a garantia de que haverá sigilo quanto a sua identidade. Os resultados obtidos ficarão sob a guarda do Departamento de Estomatologia do Hospital AC Camargo, São Paulo, sob cuidados dos pesquisadores envolvidos no projeto, e serão utilizados como dados de pesquisa científica, podendo vir a serem divulgados em artigos e/ou congressos, resguardando-se sempre o sigilo quanto à sua identificação. No entanto, o Sr(a) poderá ter acesso aos resultados provenientes das análises das suas amostras genéticas, caso seja do seu interesse.

**Dúvidas:** Qualquer dúvida, não receie em perguntar quantas vezes necessário, e o (a) Sr(a) será esclarecido em qualquer momento da pesquisa.

**Abandono:** Caso não deseje participar dessa pesquisa ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, poderá fazê-lo em qualquer momento sem qualquer prejuízo ou punição.

**Despesas:** A participação nesta pesquisa não implicará em qualquer despesa ao Sr(a).

**Indenização:** Embora seja pouco provável que ocorram danos, pois não há nenhum risco potencial decorrente do estudo, é garantido o direito à indenização por eventuais danos que possam vir a ocorrer devido à pesquisa.

**Resultado:** O pesquisador entrará em contato com o Sr(a). se tiver interesse em saber o resultado. O resultado obtido da pesquisa não alterará em nada o tratamento e/ou seguimento do Sr(a).

Eu, \_\_\_\_\_ RG número \_\_\_\_\_,

abaixo assinado, declaro que consinto participar no trabalho intitulado “*Avaliação da Laserterapia Preventiva na Imunidade de Pacientes com Mucosite Oral Relacionada à Radioterapia: Comparação entre os Efeitos de Diferentes Protocolos de Laser de Baixa Potência.*”, declaro que fui satisfatoriamente esclarecido que estou livre para, a qualquer momento, deixar de participar da pesquisa sem que isso implique em prejuízo ao meu tratamento e que não preciso apresentar justificativas para isso. Sei também de todas as informações por mim fornecidas e os resultados obtidos na pesquisa só serão utilizados para divulgação científica em reuniões e revistas científicas. Serei informado de todos os resultados obtidos, independentemente do fato desses poderem mudar meu consentimento em participar da pesquisa. Concordo também em responder às questões contidas no formulário que me foi apresentado. Qualquer dúvida contatará um dos pesquisadores envolvidos na pesquisa, Fábio de Abreu Alves pelo telefone (11) 2189-5129 ou Paulo André Gonçalves de Carvalho, telefone (011) 98333-7530 e e-mail [carvalhopag@uol.com.br](mailto:carvalhopag@uol.com.br) ou Roberta Cardim Lessa pelo telefone (11) 954678634 e e-mail [rclessa@yahoo.com.br](mailto:rclessa@yahoo.com.br), para questões relacionadas à pesquisa. Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP R. Professor Antônio Prudente, 211 São Paulo - SP - Liberdade - CEP 01509-900 ou pelo telefone (11) 2189-5000, ramais 2069 ou 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 7 horas às 18 horas e sexta-feira das 7 horas às 16 horas. Assim, concordo em



participar da pesquisa em questão. Declaro ainda que uma via do presente Termo de Consentimento me foi entregue.

Nome Completo do Participante: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade/Estado: \_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ Sexo: F / M Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

São Paulo/SP, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_

Este formulário foi lido enquanto eu estava presente.

Nome da testemunha \_\_\_\_\_ Assinatura \_\_\_\_\_

## Apêndice 2 - Ficha Clínica

**Envelope:** A  B

1. Identificação.....|\_|\_|\_|\_|

2.Registro Hospitalar.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

3. Idade (anos)..... |\_|\_|\_|\_|

4. Cor da pele (1) Melanoderma (2) Leucoderma (3) Feoderma..... |\_|

5. Sexo (1) masculino 2 (feminino)..... |\_|

6. Local do tumor..... |\_|

(1) Cavidade oral (2) Orofaringe (3) Nasofaringe

7. TNM

Estádio T (1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4 (9) TX ..... |\_|

Estádio N (1) N1 (2) N2 (3) N3 (4) N4 (9) NX..... |\_|

Estádio M (1) M1 (2) M2 (3) M3 (4) M4 (9) MX ..... |\_|

8. Estadiamento Clínico..... |\_|\_|

(1) Estádio II (2) Estádio III (3) Estádio IV

9. Tratamento: ..... |\_|

(1) Cirurgia + RT (2) QT + RT (3) Cirurgia + QT + RT (4) RT

10. Tipo de Radioterapia: ..... |\_|

(1) Convencional (2) Conformacionada-3D (3) IMRT

11. Campo de Radiação: .....

12. Dose total de radiação:.....

**Apêndice 3 - Ficha para coleta de dados sobre mucosite oral e presença de dor**

1. Identificação.....|\_|\_|\_|\_|

2. Registro Hospitalar.....|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|

Data da Laserterapia							
Dia da RXT	Dia 01	Dia 02	Dia 03	Dia 04	Dia 05	Dia 06	Dia 07
Mucosite OMS							
Mucosite NCI							
Nota da Dor							

Data da Laserterapia							
Dia da RXT	Dia 08	Dia 09	Dia 10	Dia 11	Dia 12	Dia 13	Dia 14
Mucosite OMS							
Mucosite NCI							
Nota da Dor							

Data da Laserterapia							
Dia da RXT	Dia 15	Dia 16	Dia 17	Dia 18	Dia 19	Dia 20	Dia 21
Mucosite OMS							
Mucosite NCI							
Nota da Dor							

Data da Laserterapia							
Dia da RXT	Dia 22	Dia 23	Dia 24	Dia 25	Dia 26	Dia 27	Dia 28
Mucosite OMS							
Mucosite NCI							
Nota da Dor							

Data da Laserterapia							
Dia da RXT	Dia 29	Dia 30	Dia 31	Dia 32	Dia 33	Dia 34	Dia 35
Mucosite OMS							
Mucosite NCI							
Nota da Dor							