

**AVALIAÇÃO DA LASERTERAPIA NA PREVENÇÃO  
DE MUCOSITE E DA DOR RELACIONADOS À  
RADIOTERAPIA EXCLUSIVA OU ASSOCIADA À  
QUIMIOTERAPIA POTENCIALIZADORA**

**PAULO ANDRÉ GONÇALVES DE CARVALHO**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do título de Mestre  
em Ciências**

**Área de concentração: Oncologia**

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

**São Paulo**

**2010**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Carvalho, Paulo André Gonçalves de

**Avaliação da laserterapia na prevenção de mucosite e da dor relacionados à radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia potencializadora** / Paulo André Gonçalves de Carvalho – São Paulo, 2010.

60p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Fábio de Abreu Alves

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

## DEDICATÓRIA

Dedico esta conquista:

A DEUS;

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

A todos meus irmãos e a minha cunhada Tanila pelo carinho e amizade.

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

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Dr. Fábio de Abreu Alves, mestre, orientador e amigo, que confiou no meu trabalho, cujos ensinamentos no trato com o paciente oncológico me fizeram amadurecer e crescer profissionalmente.

A todos os pacientes que colaboraram para a realização deste trabalho, o que aprendi com eles nenhuma escola pode ensinar.

À FAPESP (Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo) por seu apoio através da bolsa concedida, que possibilitou a realização da pesquisa e de meus estudos ao nível de Mestrado, significando um importante avanço em minha vida acadêmica e profissional.

À Empresa MMOPTICS, São Carlos – SP, por disponibilizar o aparelho para essa pesquisa.

Ao Prof. Dr. Carlos Eduardo de Paula, Prof. Dra. Ana Cecília Aranha e Prof. Dra. Alyne Simões do LELO (Laboratório Especial de laser em Odontologia – FOUSP) pelo apoio.

Ao Prof. Dr. Danyel Perez, titular do Depto de Estomatologia, pelos ensinamentos, pela amizade e gentileza durante esses anos.

Ao Dr. Divaldo Prado, titular do Depto de Estomatologia, pela amizade e sincero apoio. Desejo que nossa amizade perdure muitos anos.

Ao Dr. André Caroli, pela amizade e incentivo.

À Dra Graziella Jaguar, pelo carinho, profissionalismo, pelos anos de convivência. Sou grato por você fazer parte da minha formação.

Ao Dr. Eduardo Fregnani, pelo apoio e amizade.

Aos residentes e colegas de pós-graduação do Departamento de Estomatologia, Marcilio, Michelle, Virginia, Aline, Luana, Flávia, Darklê, Carina e Natalie, pela paciência e divisão dos consultórios.

Aos funcionários do Depto de Estomatologia Andréa, Juscelino e Emerson.

Aos meus amigos-irmãos, Guilherme Patrício, Roberto Andrade, Samuel Bedê, Luciano Ciríaco, Rodrigo Lopes, Alan Franck, Humberto Barroso, Aldrin Távora, Paulo Andrade e Sidney Santos. Apesar da distância, sempre havia uma palavra de coragem nos momentos difíceis. Obrigado pela amizade e carinho, e por entenderem minhas ausências em momentos importantes de suas vidas.

Ao Sr. Nelson, Dona Luzia, André, Ana Paula e Danilo, pelos domingos em família.

Aos colegas e amigos Nilson Fortaleza, Wagner Araújo, Eriton Lincoln, Ítalo Cavalcante e Antonio Pereira que me acompanharam durante esses anos.

A Suely, Fran e todos da Biblioteca do Hospital A C Camargo, pelo apoio e ajuda.

A Ana Kuninari, Luciana e todos da Pós-Graduação do Hospital A C Camargo pela atenção e apoio.

## RESUMO

Carvalho PAG. **Avaliação da laserterapia na prevenção de mucosite e da dor relacionados à radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia potencializadora.** São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

A mucosite oral é a complicação mais comum do tratamento radioterápico em pacientes com tumores em região de cabeça e pescoço. O objetivo do presente estudo foi avaliar a ação da laserterapia na prevenção e/ou amenização da mucosite oral radioinduzida e na redução da dor a ela associada. Este estudo consiste de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. Entre Fevereiro de 2008 e Dezembro de 2009 foram randomizados 70 pacientes divididos em dois grupos. Os pacientes foram irradiados com laser ou luz placebo em cavidade oral, diariamente, cinco vezes por semana, antes das sessões de radioterapia. A avaliação da mucosite oral foi feita diariamente 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 onde o paciente foi orientado a dar uma nota para dor em mucosa oral. O grupo tratado com luz placebo apresentou média de mucosite superior ao grupo tratado com laser durante o tratamento radioterápico (semanas 1-7) ( $p=0,002$  /OMS) ( $p=0,004$  /NCI). Na comparação por semana, a média do grau de mucosite oral também sempre foi maior para o grupo tratado com luz placebo, com significância estatística nas semanas 2, 3 e 4 para a classificação da OMS e nas semanas 2 e 4 para a classificação da NCI . A intensidade média de dor sempre foi maior para o grupo tratado com luz placebo ( $p=0,004$ ), quando comparado com o grupo tratado com laser. O estudo mostrou que a terapia a laser usada de forma preventiva ou profilática apresentou resultados relevantes em relação a mucosite e dor. O laser diminuiu a gravidade e

duração da mucosite e reduziu a dor a ela associada. Desse modo, o laser de baixa potência destaca-se como uma terapia eficaz na prevenção e tratamento da mucosite oral radioinduzida, diminuindo o risco de interrupção do tratamento e melhorando a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento oncológico.

## SUMMARY

Carvalho PAG. **[Evaluation of laser therapy in the prevention of mucositis and pain related to radiotherapy alone or combined with chemotherapy]**. São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Oral mucositis is a common debilitating complication of radiotherapy treatment of head and neck cancer patients. Low level laser appears to be a simple non-traumatic technique for the prevention and treatment of radiation induced mucositis. The purpose of the present study was to determine the effect of low level laser in the prevention and treatment of mucositis in head and neck cancer patients. Between February 2008 and December 2009, 70 patients entered this double-blind randomized study. The patients were randomized to low level laser or placebo light treatment starting on the first day of radiotherapy, and they received applications daily for 5 consecutive days (Monday to Friday) each week during the radiotherapy, before the radiation sessions. The criteria used for evaluation and scoring mucositis were the WHO and NCI scales for mucositis assessment, and a visual analog scale for pain. Mucositis was recorded weekly and pain was recorded daily. Laser treatment with the radiotherapy significantly reduced the mean intensity scores of oral mucositis in the laser group ( $p=0,002$  OMS) ( $p=0,004$  NCI), and the mean grade of mucositis was higher for the placebo group than the laser group. The difference was statistically significant for weeks 2,3 and 4, for OMS and for weeks 2 and 4, for NCI. Preventive use of low level laser significantly ( $p=0,004$ ) reduced oral pain for the laser group patients with radiotherapy treatment. In conclusion, the low level laser therapy during the radiotherapy was found to be effective in reducing the severity of oral mucositis and relieving the pain.

## LISTA DE FIGURAS

|                 |                                                                                                         |    |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1</b> | Boxplot da idade dos pacientes dos Grupos L+ e L- .....                                                 | 25 |
| <b>Figura 2</b> | Média do grau de mucosite de acordo com a classificação da OMS em relação aos Grupos L+ e L-.....       | 33 |
| <b>Figura 3</b> | Média do grau de mucosite de acordo com a classificação do NCI em relação aos Grupos L+ e L-.....       | 35 |
| <b>Figura 4</b> | Porcentagem de pacientes que apresentou cada grau de mucosite, segundo as classificações OMS e NCI..... | 36 |
| <b>Figura 5</b> | Média da intensidade da dor para os Grupos L+ e L-<br>.....                                             | 42 |
| <b>Figura 6</b> | Boxplot das áreas calculadas sob a curva entre os Grupos L+ e L-.....                                   | 42 |

## LISTA DE TABELAS

|                  |                                                                                                                   |    |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1</b>  | Características gerais dos 70 pacientes randomizados no estudo.....                                               | 27 |
| <b>Tabela 2</b>  | Dados referentes a dose de RxT dos 54 pacientes dos Grupos L+ e L-.....                                           | 28 |
| <b>Tabela 3</b>  | Média e mediana de dias para os 54 pacientes apresentar mucosite grau II.....                                     | 29 |
| <b>Tabela 4</b>  | Média e mediana de dias para os 54 pacientes apresentar mucosite grau III                                         | 30 |
| <b>Tabela 5</b>  | Distribuição dos graus de mucosite de acordo com a classificação da OMS em relação aos Grupos L+ e L-.....        | 32 |
| <b>Tabela 6</b>  | Correlação da média do grau de mucosite por semana de acordo com a classificação da OMS para os Grupos L+ e L-.   | 33 |
| <b>Tabela 7</b>  | Distribuição dos graus de mucosite de acordo com a classificação da NCI em relação aos Grupos L+ e L-.....        | 34 |
| <b>Tabela 8</b>  | Correlação da média do grau de mucosite por semana de acordo com a classificação do NCI para os Grupos L+ e L-... | 35 |
| <b>Tabela 9</b>  | Distribuição da intensidade da dor para o Grupo L+.....                                                           | 38 |
| <b>Tabela 10</b> | Distribuição da intensidade da dor para o Grupo L-.....                                                           | 39 |
| <b>Tabela 11</b> | Correlação entre a média da intensidade da dor entre os Grupos L+ e L-.....                                       | 41 |
| <b>Tabela 12</b> | Média do número de dias para atingir cada intensidade de dor dos Grupos L+ e L-.....                              | 43 |
| <b>Tabela 13</b> | Média do número de dias para atingir cada grau de dor entre os Grupos L+ e L-.....                                | 44 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                               |                                                          |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>3D</b>                     | Radioterapia Tridimensional                              |
| <b>CEC</b>                    | Carcinoma de Células Escamosas                           |
| <b>d+</b>                     | Dia pós transplante                                      |
| <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>                   | Intensity Modulated Radiation Therapy                    |
| <b>L+</b>                     | Grupo Tratado com Laser                                  |
| <b>L-</b>                     | Grupo Tratado com Luz Placebo                            |
| <b>NCI</b>                    | National Cancer Institute                                |
| <b>NF-<math>\kappa</math></b> | Nuclear Factor - $\kappa$                                |
| <b>NO</b>                     | Óxido Nítrico                                            |
| <b>OMS</b>                    | Organização Mundial da Saúde                             |
| <b>ORN</b>                    | Osteorradionecrose                                       |
| <b>ROS</b>                    | Reactive Oxygen Species                                  |
| <b>RTOG</b>                   | Radiation Therapy Oncology Group                         |
| <b>EORTC</b>                  | European Organization for Research & Treatment of Cancer |
| <b>RxT</b>                    | Radioterapia                                             |
| <b>Sham</b>                   | Luz Placebo                                              |
| <b>TMO</b>                    | Transplante de Medula Óssea                              |
| <b>TNF</b>                    | Tumor Necrosis Factor                                    |

# ÍNDICE

|          |                                                    |           |
|----------|----------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>INTRODUÇÃO.....</b>                             | <b>1</b>  |
| <b>2</b> | <b>OBJETIVOS.....</b>                              | <b>6</b>  |
| <b>3</b> | <b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>                  | <b>7</b>  |
| <b>4</b> | <b>PACIENTES E MÉTODOS.....</b>                    | <b>16</b> |
| 4.1      | Critérios de inclusão.....                         | 16        |
| 4.2      | Critérios de exclusão.....                         | 17        |
| 4.3      | Recrutamento.....                                  | 17        |
| 4.4      | Randomização.....                                  | 17        |
| 4.5      | Aplicação do laser.....                            | 18        |
| 4.6      | Pontos de aplicação.....                           | 19        |
| 4.7      | Avaliação da mucosite oral.....                    | 20        |
| 4.8      | Avaliação da dor.....                              | 21        |
| <b>5</b> | <b>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>                    | <b>23</b> |
| <b>6</b> | <b>RESULTADOS.....</b>                             | <b>24</b> |
| 6.1      | Perfil dos pacientes.....                          | 24        |
| 6.2      | Mucosite.....                                      | 28        |
| 6.2.1    | Número de dias para atingir mucosite grau II.....  | 28        |
| 6.2.2    | Número de dias para atingir mucosite grau III..... | 29        |
| 6.2.3    | Avaliação semanal de mucosite OMS.....             | 30        |
| 6.2.4    | Avaliação semanal de mucosite NCI.....             | 34        |
| 6.3      | Dor.....                                           | 37        |
| <b>8</b> | <b>DISCUSSÃO.....</b>                              | <b>45</b> |

|           |                                        |           |
|-----------|----------------------------------------|-----------|
| <b>9</b>  | <b>CONCLUSÕES.....</b>                 | <b>54</b> |
| <b>10</b> | <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b> | <b>55</b> |

### **ANEXOS**

**Anexo 1** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Anexo 2** Ficha Clínica

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

**Anexo 4** Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

## 1 INTRODUÇÃO

A mucosite oral é uma complicação aguda decorrente do tratamento antineoplásico que acomete pacientes submetidos à quimioterapia em altas doses e à radioterapia em região de cabeça e pescoço. Apesar de a radioterapia 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 radioterapia. (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 radioterapia, 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 radioterapia com hiperfracionamento de dose e combinação de quimioterapia e

radioterapia, tem aumentado a intensidade, severidade e duração da mucosite (EPSTEIN e SCHUBERT 2004).

Para o paciente em tratamento quimioterápico, a mucosite geralmente é uma complicação aguda. Os sintomas iniciam cerca de 3-5 dias após a infusão e o desenvolvimento de úlceras acontece logo em seguida, cicatrizando, em média, em 2 semanas. A mucosite induzida por radioterapia tem um curso crônico e com cerca de 30 Gy ocorre ulceração, geralmente recoberta por pseudomembrana. As úlceras perduram por mais 3 ou 4 semanas após o término do tratamento (SONIS 2009).

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

A mucosite oral induzida por radioterapia 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. 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 e médicos, a fase ulcerativa é o maior evento associado a 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 conseqüências negativas. Alguns autores estimam que para cada dia de tratamento radioterápico interrompido, diminui 1% a taxa de controle local do tumor (RUSSO et al. 2009).

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. Atua na prevenção com cuidados orais e bochechos, agentes citoprotetores, vitamina E, antiinflamatórios e antibióticos, agentes lubrificantes e antimicrobianos (EPSTEIN et al. 2001).

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. Presume-se que a terapia com laser em baixa intensidade tem efeitos analgésico, antiinflamatório e cicatrizante, além de não apresentar efeitos tóxicos.

Alguns estudos clínicos com laser em baixa intensidade mostram resultados positivos na redução da severidade da mucosite oral e da dor, principalmente em ensaios randomizados que envolvem pacientes com doenças hematológicas que necessitam de transplante de medula óssea. A Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) sugere a utilização do laser nesses pacientes, mas não faz nenhuma recomendação específica sobre a utilização do laser para mucosite radioinduzida em pacientes com câncer em cabeça e pescoço (ROSENTHAL e TROTTI 2009).

A prevenção e o tratamento da mucosite oral induzida pela radioterapia, isolada ou concomitante a quimioterapia, para tratamento de tumores malignos de cabeça e pescoço ainda é motivo de discussão. O laser parece agir diminuindo o tempo de cicatrização, o grau de intensidade da mucosite oral e conseqüentemente a dor provocada pelas lesões, além de não apresentar efeitos colaterais e ser uma terapia de custo acessível. Nossa proposta consiste na avaliação do uso 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**

- 1      Verificar a ação da laserterapia 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 e orofaringe.
- 2      Verificar a ação da laserterapia de baixa potência na redução da dor no mesmo grupo de pacientes acima.

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

A radioterapia é amplamente empregada no tratamento dos tumores malignos de cabeça e pescoço, seja como terapia primária, adjuvante à cirurgia ou de forma paliativa associada ou não à quimioterapia (COOPER et al. 1995). As complicações orais são variáveis e dependem da área e região irradiadas, quantidade de radiação absorvida e resposta individual de cada paciente (SCHWEIGER 1987). Os efeitos agudos adversos incluem mucosite, xerostomia e alteração do paladar, já os tardios incluem redução da microvascularização, fibrose muscular, cáries, doença periodontal progressiva e osteorradionecrose (ORN) (SONIS et al. 1978; SCHWEIGER 1987; BALOGH e SUTHERLAND 1989; COOPER et al. 1995).

O risco e severidade da mucosite oral induzida por radioterapia depende da dosagem e do fracionamento da dose. Para pacientes com tumores em região de cabeça e pescoço que são tratados com radioterapia, geralmente 50% ou mais irão desenvolver mucosite oral grau 3 ou grau 4 (RUBENSTEIN et al. 2004). Em pacientes utilizando esquema quimioterápico, a frequência e a intensidade da mucosite oral são determinadas pelo tipo e pela dose dos agentes utilizados. A combinação da radioterapia com a quimioterapia tem aumentado a prevalência e a severidade da mucosite oral (SCULLY et al. 2006).

Clinicamente, a mucosite oral caracteriza-se pela ulceração da mucosa oral resultando em intenso desconforto, causando dor, incapacidade

para comer, deglutir e falar, interferindo na qualidade de vida do paciente (SONIS 2004). Apresenta-se também como um eritema, ardência bucal, lesões ulcerativas, que podem estar sangrantes. Além disso, em pacientes neutropênicos, a mucosite oral representa grande risco de infecção. Sem falar nos custos excessivos com hospitalização e medicamentos utilizados no controle da dor, das infecções e desnutrição, e como não há tratamento efetivo (SPIJKERVET e SONIS 1998), a prevenção é a maneira mais eficiente de combatê-la (MCCARTHY et al. 1998).

A mucosite oral é detectada na primeira semana da quimioterapia e geralmente cicatriza espontaneamente em 21 dias (SONIS 2004). Na radioterapia, surge durante as 2 primeiras semanas de tratamento, tipicamente quando atingem 30 Gy (SCULLY et al. 2006) e perduram durante todo o tratamento. Quando muito severa e recorrente pode tornar-se dose limitante de toxicidade e prejudicar o tratamento do paciente (SONIS 1998).

Em 2004, SONIS et al. descreveram 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 a 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- $\kappa$ ) 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), Óxido Nitroso (NO), que levam a apoptose da célula e dano ao tecido da mucosa oral. Em seguida, há uma Amplificação de Sinal, causado 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), além de vários outros tratamentos propostos para prevenir e tratar. Incluem desde educação oral do paciente até o controle da dor por analgésicos e opióides. Dentre eles, vitamina E (BOREK 2004), prostaglandina E2 (SINZINGER et al. 1989), camomila (*Matricaria recutita* L.) (MAZOKOPAKIS et al. 2005), crioterapia (ROCKE et al. 1993), e recentemente o palifermin (Kepivance®), um fator de crescimento de queratinócitos, agente citoprotetor, utilizado na prevenção de mucosite oral de pacientes com doenças hematológicas malignas submetidos à terapia mieloablativa e regime de transplante de medula óssea

(SPIELBERGER et al. 2004; AWADA et al. 2005; RADTKE e KOLESAR 2005; KEEFE et al. 2006). Outra opção para o controle da mucosite oral é o laser de baixa potência, que promove cicatrização da mucosa oral, reduz a inflamação, a dor e o grau de severidade da mucosite oral (BARASCH et al. 1995; JAGUAR et al. 2007).

O mecanismo de ação do laser e a cicatrização da mucosa oral têm sido descritos como uma ativação da produção de energia pelas mitocôndrias. Essa produção de energia ocorre quando o laser é absorvido pelos citocromos, nas mitocôndrias das células da mucosa oral, que modificam o estado de oxi-redução da mitocôndria e do citoplasma, causando aumento da acidez do citoplasma e da concentração de ATP intracelular. Conseqüentemente, ocorre modificação nos níveis dos íons  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , ocasionando o aumento dos íons  $\text{Ca}^{++}$ , modulando a síntese de DNA e RNA. (KARU 1989).

Também tem sido demonstrado que o laser promove rápida regeneração dos miofibroblastos originados dos fibroblastos e os fatores de crescimento desses fibroblastos mantêm o reparo e uma proteção citotóxica (POURREAU-SCHNEIDER et al. 1990). A maioria dos estudos sobre terapia com o laser de baixa potência em pacientes com câncer tem tido como objetivo a prevenção. Há uma ampla evidência, contudo, que o laser pode diminuir a dor e estabilizar as lesões da mucosa oral, além de diminuir a progressão das lesões e acelerar sua cicatrização. Porém, não há controle sobre o real potencial terapêutico do laser na mucosite oral em pacientes em

tratamento contra o câncer. Esse efeito do laser tem sido avaliado recentemente e em poucos estudos.

BARASCH et al. (1995), trataram profilaticamente 20 pacientes com luz laser (hélio-neônio). Esses pacientes foram irradiados por cinco dias consecutivos na mucosa oral, somente um lado (esquerdo ou direito), iniciando um dia depois de cessar a quimioterapia. O lado oposto ao tratado serviu como controle. A mucosite oral e os relatos de dor foram reduzidos no lado tratado, mas as lesões ocorreram em todos os pacientes bilateralmente, com progressivo aumento da ulceração a partir de d+6 e cicatrização por volta de d+21.

COWEN et al. (1997), fizeram um estudo prospectivo duplo-cego randomizado com luz laser (hélio-neônio) para prevenir mucosite oral em pacientes no transplante autólogo de medula óssea. Foram randomizados 30 pacientes que poderiam receber o laser profilático na mucosa oral. Foi elaborado um índice para avaliar mucosite oral e necessidade de analgésicos e nutrição parenteral. Ambos os índices foram significativamente reduzidos entre os pacientes tratados com laser. A ocorrência e duração de mucosite de grau III também foram reduzidas nesses pacientes tratados com laser. Sobretudo, a aplicação de laser reduziu a dor oral e na avaliação dos pacientes foi confirmada a diminuição de uso de morfina. Foi percebido que a xerostomia e habilidade de deglutir melhorou nesses pacientes, mas a necessidade de alimentação parenteral não foi reduzida. Neste mesmo aspecto, ANTUNES et al. (2007) investigaram os efeitos clínicos do laser de baixa potência na prevenção e redução do grau de mucosite oral em

pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Foram randomizados 38 pacientes e o grupo tratado com laser, quando comparado com o grupo controle apresentou graus menos severos de mucosite oral. Todos os pacientes randomizados completaram o estudo e a laserterapia foi bem tolerada não sendo registrada nenhuma toxicidade em relação ao laser de baixa potência.

Ainda verificando a ação da laserterapia em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea (TMO), JAGUAR et al. (2007) avaliaram 49 pacientes, e em 24 foi realizado laserterapia profilática iniciando no condicionamento prosseguindo até o dia 2 posteriormente ao transplante. Todos os pacientes toleraram bem as aplicações. Os pacientes que não receberam laserterapia apresentaram mucosite em média 4,36 dias após o TMO, enquanto que o grupo com laser apresentou após 6,12 dias ( $p= 0.01$ ). Outro achado importante do estudo foi em relação ao tempo de dor apresentado pelos pacientes, em média o grupo que não recebeu o laser referiu sintomatologia dolorosa em boca por um período médio de 5,64 dias enquanto que o grupo com laser 2,45 dias ( $p= 0.04$ ), consequentemente diminuindo o consumo de morfina ( $p= 0.07$ ).

Em relação à ação do laser em mucosite causada pela radioterapia poucos são os estudos, BENSADOUN et al. (1999) conduziram um estudo multicêntrico randomizado para investigar a efetividade do laser de baixa potência (hélio-neon) para prevenção da mucosite oral induzida por radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Um total de trinta pacientes foi randomizado para laser ou placebo, iniciando no primeiro

dia de radioterapia e antes de cada sessão de radioterapia. A dose de radioterapia era 65 Gy, fracionada em 2 Gy por sessão, sendo 5 Gy por semana. O registro do grau de mucosite foi feito semanalmente por um profissional que desconhecia qual o tipo de tratamento (laser ou placebo). Para avaliar o grau de mucosite foi utilizada a escala da OMS, e para a dor foi utilizada uma escala visual. 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 relataram dor severa.

ARUN MAYA et al. (2006), em estudo prospectivo randomizado analisaram os efeitos clínicos do laser de baixa potência na prevenção e redução do grau de mucosite oral em pacientes com carcinoma em cavidade oral submetidos à radioterapia. Foram randomizados 50 pacientes, divididos em dois grupos com 25 pacientes cada. No grupo laser, os pacientes foram tratados com laser (He-Ne), comprimento de onda 632,8 nm (10mW) (Eleto Care Ltda Laser 2001, Índia) durante 3 minutos por dia, 5 dias por semana, desde o primeiro até o último dia de radioterapia. O grupo controle foi tratado com analgésicos orais e soluções anestésicas de aplicação local. A dose de radioterapia era de 66 Gy em 33 frações totalizando 6 semanas de tratamento. A avaliação do grau de mucosite foi feita por um profissional que desconhecia o tipo de tratamento, utilizando a escala da OMS e para a avaliação da dor uma escala visual analógica. Ao final da radioterapia, 18 pacientes do grupo laser apresentaram mucosite grau I e 7 mucosite grau II,

enquanto no grupo controle 14 pacientes apresentaram mucosite grau III e 11 mucosite grau IV ( $p < 0.001$ ). A nota de dor no grupo laser também mostrou diminuição significativa ( $2.6 \pm 0.64$ ) quando comparada com o grupo controle ( $6.68 \pm 1.44$ ) ( $p < 0.001$ ).

Ainda em relação a mucosite oral causada por radioterapia, em 2008, ARORA et al. conduziram um estudo prospectivo randomizado para investigar a efetividade do laser de baixa potência (hélio-neônio) na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia em pacientes com câncer de boca. Um total de vinte e quatro pacientes foi dividido em dois grupos, Grupo I ou Grupo Laser e Grupo II ou Grupo Controle. Os pacientes do grupo I foram tratados com laser (He-Ne) comprimento de onda 632,8 nm; (10mW), iniciando um dia antes da radioterapia até o oitavo dia com um laser scanner (Eletro care Laser, 2001, 10hz por 5 min) e os 25 dias restantes com uma caneta “probo” irradiando seis (6) áreas anatômicas em cavidade oral (palato, assoalho de boca, lábios, ventre e dorso de língua e mucosa bucal), excluindo área tumoral, antes de cada sessão de radioterapia. A dose de radioterapia foi de 66 Gy fracionada em 2 Gy por sessão, sendo 10 Gy por semana, totalizando 6,5 semanas de tratamento. O registro do grau de mucosite oral foi feito semanalmente e por um único profissional. Para avaliar do grau de mucosite oral foi utilizada a escala da Organização Européia para Pesquisa e Tratamento de Câncer (RTOG/EORTC) e para avaliar a dor foi utilizada uma escala visual. Durante a primeira semana de radioterapia nenhum dos dois grupos desenvolveu mucosite. Na segunda semana, os pacientes do grupo

laser apresentaram mucosite oral graus 0 (45,5%) e I (54,5%), enquanto os pacientes do grupo controle apresentaram graus I (53,8%) e II (46,2%). Na terceira semana, o grupo laser desenvolveu graus I (81,8%) e II (18,2%) e o grupo controle grau II (46,2%) e III (38,5%). Durante a quarta semana, os pacientes do grupo laser desenvolveram mucosite graus I, II, III e os pacientes do grupo controle desenvolveram mucosite graus II, III, IV. Nas semanas seguintes, quinta, sexta e sétima semanas, os pacientes do grupo laser mantiveram mucosite graus II e III e a maioria dos pacientes do grupo controle progrediu para graus III e IV, mas alguns pacientes mantiveram grau II. Na análise estatística, houve diferença significativa entre os dois grupos, tanto para o grau de mucosite oral como na avaliação da dor, comprovando que a laserterapia aplicada de forma profilática durante a radioterapia pode reduzir a severidade da mucosite oral e a severidade da dor.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Instituição em 19 de novembro de 2007 sob o no. 988/07. A coleta de dados iniciou em fevereiro de 2008, seguindo até dezembro de 2009, e o estudo consistiu de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado sobre o uso do laser de baixa potência na prevenção ou amenização da mucosite oral em pacientes portadores de câncer de boca e orofaringe tratados por radioterapia exclusiva ou adjuvante a cirurgia ou radioterapia associada à quimioterapia.

### **4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

- 1- Paciente com neoplasias malignas em cavidade bucal e/ou orofaringe submetidos à radioterapia convencional, 3D ou IMRT com doses em campos faciais igual ou superior a 4000 cGy, em caráter exclusivo ou associado à quimioterapia e/ou cirurgia.
- 2- 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.
- 3- Pacientes submetidos à radioterapia (esquema item 1) e Cisplatina até 50mg/m<sup>2</sup> semanal, sendo 5 ou 6 ciclos.

## **4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- 1- Pacientes previamente submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço.
- 2- Pacientes submetidos a esquema de quimioterapia diferente dos itens 2 e 3 dos critérios de inclusão.
- 3- Pacientes em uso de outros citoprotetores como a Amifostina.

## **4.3 RECRUTAMENTO**

Entre Fevereiro de 2008 e Dezembro de 2009, 70 pacientes preencheram os critérios de inclusão do estudo, sendo assim recrutados e orientados quanto à caracterização do estudo 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 Hospital do Câncer AC. Camargo. Todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo (anexo 1).

## **4.4 RANDOMIZAÇÃO**

Os 70 pacientes foram randomizados de modo centralizado e estratificados de acordo com a terapia recebida para o tratamento. Dessa

forma foram geradas duas listas de randomização, balanceadas em grupos de 6 pacientes, uma para cada tipo de tratamento. Portanto, a cada 6 pacientes do mesmo esquema de tratamento, 3 foram do grupo laser (Grupo A) e 3 foram do grupo placebo (Grupo B).

Resumindo, os pacientes foram randomizados e alocados nos grupos Laser (L+) ou Placebo (L-), obedecendo 2 formas de estratificação:

1- Pacientes irradiados SEM quimioterapia;

- Pacientes irradiados sem quimioterapia com laser.

- Pacientes irradiados sem quimioterapia e sem laser.

2- Pacientes irradiados COM quimioterapia;

- Pacientes irradiados com quimioterapia e com laser

- Pacientes irradiados com quimioterapia e sem laser

O nome dos pacientes, registro no Hospital e o número do envelope (letra de alocação no estudo) foram anotados detalhadamente em anexos específicos (Anexo 2).

## **4.5 APLICAÇÃO DO LASER**

Para as aplicações, laserterapia e placebo, o aparelho utilizado foi o Twin Flex® (MM Optics), desenvolvido especialmente para a pesquisa. O aparelho possuía 2 canetas para as aplicações, que foram identificadas pelas letras A e B. Ambas as canetas emitiam luz vermelha, fato este que

não permitiu o aplicador identificar qual luz foi irradiada (laser ou placebo). As aplicações foram feitas por um único profissional que desconhecia qual tipo de tratamento.

A irradiação com luz laser teve as seguintes especificações:

- Comprimento de onda - 660 nm
- Potência - 15mW
- Densidade de energia-3,8 J/cm<sup>2</sup>
- Tempo de aplicação por ponto - 10 segundos

A irradiação com luz placebo teve as seguintes especificações:

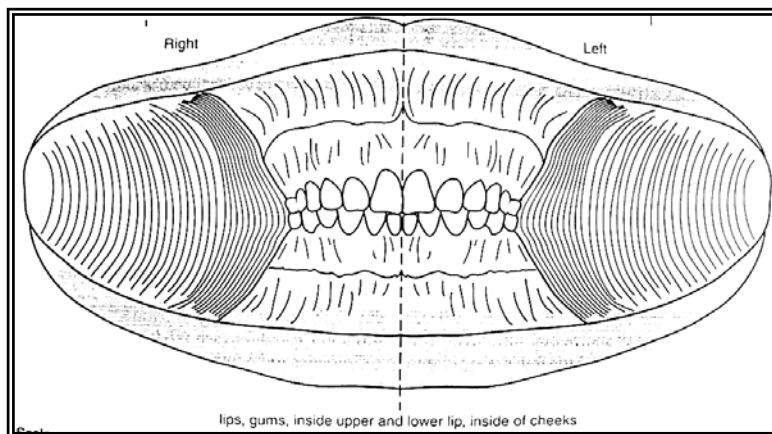
- Comprimento de onda - 660 nm
- Potência - 5mW
- Densidade de energia - 1,3 J/cm<sup>2</sup>
- Tempo de aplicação por ponto - 10 segundos

#### **4.6 PONTOS DE APLICAÇÃO**

A irradiação foi deferida em locais anatômicos aplicada em vários pontos seguidos 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). A aplicação não foi realizada em área tumoral.

- 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.



#### 4.7 AVALIAÇÃO DA 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 de Saúde (OMS) (PARULEKAR et al. 1998).

|            | Grau 0 | Grau 1                           | Grau 2                                                            | Grau 3                                                     | Grau 4                                                                                    |
|------------|--------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>OMS</b> | nenhum | Eritema, sensibilidade da mucosa | Eritema, lesão ulcerada, pode deglutir alimentos sólidos          | Lesões ulceradas, Requer somente dieta líquida             | Impossível à alimentação, sólida ou líquida                                               |
| <b>NCI</b> | nenhum | Eritema da mucosa                | Reação pseudomembranosa $\leq 1,5$ cm de diâmetro e não contíguas | Reação pseudomembranosa $> 1,5$ cm de diâmetro e contíguas | Necrose ou ulceração profunda pode incluir sangramento não induzido por trauma ou abrasão |

#### 4.8 AVALIAÇÃO DA DOR

Feita diariamente, antes da aplicação do laser, conforme uma escala numerada de 0 a 10 em que 0 é a ausência de dor e 10 é a dor máxima suportável, onde o paciente foi orientado a dar uma nota para o seu grau de dor em mucosa oral, seguindo critérios da 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.

Todos os pacientes utilizaram óculos de proteção durante as sessões de laser e a laserterapia foi bem tolerada não sendo registrada nenhuma toxicidade em relação ao laser de baixa potência.

Todos os pacientes completaram o tratamento radioterápico e receberam a dose planejada.

## **5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Foi realizada análise exploratória de dados através de frequências, porcentagens, média, desvio padrão e construção de gráficos. O teste t de Student foi utilizado na comparação da idade entre os dois grupos. O teste Qui-Quadrado foi utilizado para verificar associação entre as variáveis gênero, cor da pele, localização do tumor, grupo laser ou placebo, tipo de RxT e dose de RXT com grupo. O modelo de regressão logística ordinal foi utilizado para verificar se houve diferença de estadiamento entre os dois grupos, também para comparar o grau de mucosite OMS e NCI entre os dois grupos. Na comparação da intensidade da dor entre os dois grupos foi calculada a área sob a curva das notas de dor dos 30 primeiros dias de avaliação. As áreas sob a curva foram comparadas através do teste t de Student.

Os softwares estatísticos usados nas análises foram o XLSTAT 2009 e o Minitab 14.

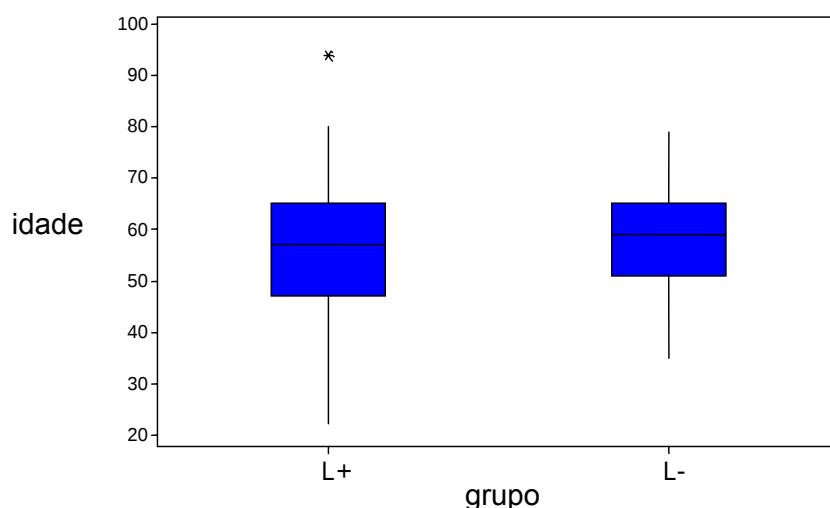
## **6 RESULTADOS**

### **6.1 PERFIL DOS PACIENTES**

Ao todo, 70 pacientes preencheram os critérios para a participação do estudo e de acordo com a randomização 35 pacientes foram alocados no Grupo L+ e 35 pacientes no Grupo L-. Destes, 54 pacientes (27 no Grupo L+ e 27 no Grupo L-) concluíram o estudo. Dois pacientes do Grupo L+ abandonaram o estudo por motivos pessoais, um deles estava fazendo radioterapia em outra instituição e estava com dificuldade de vir diariamente ao Departamento para aplicação da laserterapia e o outro abandonou o estudo por dificuldades de locomoção dentro do Hospital (paciente em cadeira de rodas). Um paciente do Grupo L+ foi excluído do estudo porque iniciou tratamento com cetuximab durante a radioterapia e seis pacientes do Grupo L- foram excluídos do estudo por faltar às sessões de laserterapia. Outros 2 pacientes (1 do Grupo L+ e 1 do Grupo L-) faleceram durante o tratamento e 5 (4 do Grupo L+ e 1 do Grupo L-) foram randomizados mas não iniciaram a radioterapia.

A idade dos pacientes variou de 22 a 94 anos, com média de 57,1 anos e desvio padrão de 12,8 anos. Para o Grupo L+, a idade variou de 22 a 94 anos, com média de 56,2 anos e desvio padrão de 14,5. Para o Grupo L-, a idade variou de 35 a 79 anos, com média de 58,1 anos e desvio padrão de 10,9. A Figura 1 mostra, assim como os dados apresentados, que

a idade dos pacientes está homogênea em relação aos grupos. A idade, em média, dos pacientes dos dois grupos não diferiu estatisticamente (p-valor = 0,541; teste t de Student).



**Figura 1** - Boxplot da idade por grupo, mostrando homogeneidade entre os grupos.

Dos 70 pacientes, 46 (65,7%) são do gênero masculino. Entre os 35 pacientes do Grupo L+, 25 (71,4%) são do gênero masculino e 10 (28,6%) do gênero feminino, e entre os 35 pacientes do Grupo L-, 21 (60%) são do gênero masculino. Não foi encontrada associação significativa entre gênero e tratamento (p-valor = 0,314; teste qui-quadrado). A maioria dos pacientes (84,3%) era leucoderma, também não foi encontrada associação significativa entre cor da pele e tratamento (p-valor = 0,101; teste qui-quadrado). Quanto à localização do tumor, a maioria dos pacientes apresentou tumores de cavidade oral, sendo que a língua foi o local que apresentou maior frequência, 12 (34,3%) pacientes no Grupo L+ e 11 (31,4%) pacientes no

Grupo L-. A maioria dos pacientes do Grupo L+ recebeu a combinação de cirurgia e radioterapia, 14 (40,0%) pacientes enquanto 17 (48,6%) dos pacientes do Grupo L- recebeu cirurgia com radio e quimioterapia. Em relação ao tipo de radioterapia, a tridimensional foi o tipo mais utilizado, 15 (42,9%) pacientes no Grupo L+ e 20 (57,1%) pacientes no Grupo L-. A maioria dos pacientes, nos dois Grupos, apresentava estadiamento grau IV, sendo 14 (40,0%) pacientes no Grupo L+ e 19 (54,3%) pacientes no Grupo L-. Não foi encontrada diferença significativa no estadiamento dos dois Grupos (p-valor = 0,140; regressão logística ordinal). (p-valor = 0,308; teste qui-quadrado) (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características gerais dos 70 pacientes randomizados no estudo.

| Variáveis      |                | * L+ |      | ** L- |      | TOTAL |      |
|----------------|----------------|------|------|-------|------|-------|------|
|                |                | n    | %    | n     | %    | n     | %    |
| Gênero         | Masculino      | 25   | 71,4 | 21    | 60,0 | 46    | 65,7 |
|                | Feminino       | 10   | 28,6 | 14    | 40,0 | 24    | 34,3 |
| Cor da pele    | Leucoderma     | 32   | 91,4 | 27    | 77,1 | 59    | 84,3 |
|                | Feoderma       | 3    | 8,6  | 8     | 22,9 | 11    | 15,7 |
| Local do Tumor | Lingua         | 12   | 34,3 | 11    | 31,4 | 23    | 32,9 |
|                | Mucosa Jugal   | 3    | 8,6  | 4     | 11,4 | 7     | 10,0 |
|                | Palato         | 2    | 5,7  | 4     | 11,4 | 6     | 8,6  |
|                | Retromolar     | 1    | 2,9  | 1     | 2,9  | 2     | 2,9  |
|                | Gengiva        | 1    | 2,9  | 1     | 2,9  | 2     | 2,9  |
|                | Assoalho       | 4    | 11,4 | 4     | 11,4 | 8     | 11,4 |
|                | Lábio Inferior | 1    | 2,9  | 0     | 0,0  | 1     | 1,4  |
|                | Orofaringe     | 11   | 31,4 | 10    | 28,6 | 21    | 30,0 |
| Tratamento     | Cir + RxT      | 14   | 40,0 | 12    | 34,3 | 26    | 37,1 |
|                | Cir + RxT + QT | 10   | 28,6 | 17    | 48,6 | 27    | 38,6 |
|                | RxT + QT       | 8    | 22,9 | 5     | 14,3 | 13    | 18,6 |
|                | RxT exclusiva  | 3    | 8,6  | 1     | 2,9  | 4     | 5,7  |
| Radioterapia   | 2D             | 7    | 20,0 | 3     | 8,6  | 10    | 14,3 |
|                | 3D             | 15   | 42,9 | 20    | 57,1 | 35    | 50,0 |
|                | IMRT           | 13   | 37,1 | 12    | 34,3 | 25    | 35,7 |
| Estadiamento   | I              | 4    | 11,4 | 0     | 0    | 4     | 5,7  |
|                | II             | 6    | 17,1 | 6     | 17,1 | 12    | 17,1 |
|                | III            | 11   | 31,4 | 10    | 28,6 | 21    | 30,0 |
|                | IV             | 14   | 40,0 | 19    | 54,3 | 33    | 47,1 |

\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*L- pacientes que receberam a luz placebo

A dose de radiação recebida pelos 54 pacientes que concluíram o estudo variou de 60 a 72 Gy, 14 pacientes do Grupo L+ e 18 do Grupo L- receberam dose entre 60 a 64 Gy. Não foi encontrada associação significativa entre dose de RxT e grupo (p-valor = 0,450; teste qui-quadrado) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Dose de irradiação nos 54 pacientes randomizados e estratificados por grupo.

| Dose de RxT* | **Grupo L+ |       | ***Grupo L– |       | Total |       |
|--------------|------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
|              | n          | %     | n           | %     | n     | %     |
| 60 - 64      | 14         | 51,8  | 18          | 66,6  | 32    | 59,3  |
| 65 - 72      | 13         | 48,2  | 9           | 33,4  | 22    | 40,7  |
| Total        | 27         | 100,0 | 27          | 100,0 | 54    | 100,0 |

\*RxT: Radioterapia, \*\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*\*L- pacientes que receberam a luz placebo

## 6.2 MUCOSITE

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

A Tabela 3 mostra que segundo a OMS os pacientes do Grupo L+ demoraram em média 13,5 dias para apresentarem mucosite grau II, com variação entre 6 e 26 dias, e os pacientes do Grupo L– demoraram em média 9,8 dias, com variação entre 4 e 14 dias. Os mesmos dados foram observados segundo a classificação NCI, com diferença apenas no máximo do Grupo L–.

O número de dias para apresentar grau II de mucosite dos pacientes do Grupo L+ foi superior, em média, aos pacientes do Grupo L–, com significância estatística (p-valor = 0,005 teste t de Student).

No Grupo L+, foram analisados 25 pacientes, já que 2 pacientes não apresentaram grau 2 de mucosite oral durante todo o tratamento.

**Tabela 3** - Média e mediana de dias para os 54 pacientes apresentar mucosite grau II.

| Avaliação | Grupo | n  | Média | D.P. | Mínimo | Mediana | Máximo | p-valor |
|-----------|-------|----|-------|------|--------|---------|--------|---------|
| OMS       | *L+   | 25 | 13,5  | 5,7  | 6,0    | 11,0    | 26,0   | 0,005   |
|           | **L-  | 27 | 9,8   | 2,6  | 4,0    | 9,0     | 14,0   |         |
| NCI       | *L+   | 25 | 13,5  | 5,7  | 6,0    | 11,0    | 26,0   | 0,005   |
|           | **L-  | 27 | 9,8   | 2,6  | 4,0    | 9,0     | 15,0   |         |

\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*L- pacientes que receberam a luz placebo

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

A Tabela 4 mostra que segundo a OMS os pacientes do Grupo L+ demoraram em média 23,6 dias para apresentarem mucosite grau 3, com variação entre 11 e 31 dias, e os pacientes do Grupo L- demoraram em média 17,1 dias, com variação entre 10 e 31 dias. Considerando a classificação da OMS, o número de dias para apresentar grau 3 de mucosite dos pacientes do Grupo L+ foi superior, em média, aos pacientes do Grupo L-, com significância estatística (p-valor = 0,014 teste t de Student).

A mesma tabela também mostra que, segundo a NCI os pacientes do Grupo L+ demoraram em média 19,1 dias para apresentarem mucosite grau 3, com variação entre 11 e 32 dias, e os pacientes do Grupo L- demoraram em média 17,2 dias, com variação entre 8 e 33 dias. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em relação ao número de dias para atingir mucosite grau 3 segundo a NCI (p-valor = 0,498 teste t de Student).

**Tabela 4** - Média e mediana de dias para os 54 pacientes apresentar mucosite grau III.

| Avaliação | Grupo | n  | Média | D.P. | Mínimo | Mediana | Máximo | p-valor |
|-----------|-------|----|-------|------|--------|---------|--------|---------|
| OMS       | *L+   | 13 | 23,6  | 7,2  | 11,0   | 26,0    | 31,0   | 0,014   |
|           | **L-  | 17 | 17,1  | 6,0  | 10,0   | 14,0    | 31,0   |         |
| NCI       | *L+   | 17 | 19,1  | 6,9  | 11,0   | 18,0    | 32,0   | 0,498   |
|           | **L-  | 21 | 17,5  | 7,5  | 8,0    | 15,0    | 33,0   |         |

\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*L- pacientes que receberam a luz placebo

### 6.2.3 Avaliação Semanal de Mucosite OMS

Dos 54 pacientes, 27 em cada Grupo, que completaram o estudo, apenas 6 pacientes (22,2%) do Grupo L+ e 3 (11,1%) do Grupo L- tiveram 8 semanas de tratamento. De acordo com a classificação da OMS para graduação da mucosite oral, na primeira semana de radioterapia nenhum paciente do Grupo L+ apresentou mucosite, enquanto 1 paciente (3,7%) do Grupo L- desenvolveu mucosite grau I e 1 paciente (3,7%) desenvolveu mucosite grau II. Na segunda semana, 3 pacientes (11,1%) do Grupo L+ apresentaram mucosite grau I e 9 (33,3%) grau II, enquanto 16 pacientes (59,3%) do Grupo L- apresentaram mucosite grau II. Na terceira semana, 16 pacientes (59,4%) do Grupo L+ desenvolveram mucosite grau II, e 3 pacientes (11,1%) grau III. No Grupo L-, 19 pacientes (70,4%) desenvolveram mucosite grau II, e 8 pacientes (29,6%) grau III. Durante a quarta semana, 17 pacientes (63,%) do Grupo L+ desenvolveram mucosite grau II, e 1 paciente (3,7%) grau III. Dos pacientes do Grupo L-, 17 pacientes (63,%), desenvolveram mucosite grau II, 5 pacientes (18,5%) mucosite grau III e 3 pacientes (11,1%) mucosite grau IV. Na quinta semana, 18 pacientes

(66,7%) do Grupo L+ apresentaram mucosite grau II, 2 pacientes (17,4%) apresentaram mucosite grau III e 1 paciente (3,7%) apresentou mucosite grau IV, enquanto 15 pacientes (55,6%) do Grupo L- mantiveram mucosite grau II, 6 pacientes (22,2%) mucosite grau III e 2 pacientes (7,4%) grau IV. Durante a sexta semana, 16 pacientes (59,3%) do Grupo L+ mantiveram mucosite grau II, e 8 pacientes (29,6%) grau III, na sétima semana, 9 pacientes (52,9%) grau II, e na oitava semana, 3 pacientes (50,0%) mucosite grau II, e 3 pacientes (50,0%) grau III. Na sexta semana, 14 pacientes (51,9%) do Grupo L- apresentaram mucosite grau II, 7 pacientes (25,9%) grau III, e 2 pacientes (7,4%) grau IV. Já na sétima semana de tratamento, 10 pacientes (58,8%) mucosite grau II, 4 pacientes (23,5%) grau III e nenhum paciente apresentou mucosite grau IV. Na oitava semana, 2 pacientes (66,7%) mucosite grau II e 1 paciente (33,3%) apresentou mucosite grau IV.

Somente 1 paciente (3,7%) do Grupo L+ apresentou mucosite grau IV, que ocorreu na semana 5 de tratamento. Nas semanas 6, 7 e 8 esse mesmo paciente apresentou grau III. Durante todo o tratamento, 1 paciente do Grupo L+ não apresentou mucosite e 1 paciente apresentou somente mucosite grau I, enquanto no Grupo L- 6 pacientes tiveram mucosite grau IV e todos os pacientes apresentaram mucosite grau II (Tabela 5) (Figura 2).

**Tabela 5** - Distribuição dos Graus de mucosite de acordo com a classificação da OMS em relação aos Grupos \*L+ e \*\*L-.

| Semana | Graus (OMS) |          |         |         |          |          |         |         |        |         |       |    |
|--------|-------------|----------|---------|---------|----------|----------|---------|---------|--------|---------|-------|----|
|        | 0           |          | I       |         | II       |          | III     |         | IV     |         | Total |    |
|        | L+(%)       | L-(-%)   | L+ (%)  | L-(-%)  | L+(%)    | L-(-%)   | L+(%)   | L-(-%)  | L+(%)  | L-(-%)  | L+    | L- |
| 1      | 27(100)     | 25(92,6) | 0(0)    | 1(3,7)  | 0 (0)    | 1(3,7)   | 0(0,0)  | 0(0)    | 0(0)   | 0(0)    | 27    | 27 |
| 2      | 15(55,6)    | 7(25,9)  | 3(11,1) | 3(11,1) | 9(33,3)  | 16(59,3) | 0(0,0)  | 1(3,7)  | 0(0)   | 0(0)    | 27    | 27 |
| 3      | 6(22,2)     | 0(0,0)   | 2(7,4)  | 0(0,0)  | 16(59,3) | 19(70,4) | 3(11,1) | 8(29,6) | 0(0)   | 0(0)    | 27    | 27 |
| 4      | 5(18,5)     | 1(3,7)   | 4(14,8) | 1(3,7)  | 17(63,0) | 17(63,0) | 1(3,7)  | 5(18,5) | 0(0)   | 3(11,1) | 27    | 27 |
| 5      | 2(7,4)      | 1(3,7)   | 4(14,8) | 3(11,1) | 18(66,7) | 15(55,6) | 2(7,4)  | 6(22,2) | 1(3,7) | 2(7,4)  | 27    | 27 |
| 6      | 1(3,7)      | 2(7,4)   | 2(7,4)  | 2(7,4)  | 16(59,3) | 14(51,9) | 8(29,6) | 7(25,9) | 0(0)   | 2(7,4)  | 27    | 27 |
| 7      | 0(0,0)      | 1(5,9)   | 1(5,9)  | 2(11,8) | 9(52,9)  | 10(58,8) | 7(41,2) | 4(23,5) | 0(0)   | 0(0)    | 17    | 17 |
| 8      | 0(0,0)      | 0(0)     | 0(0)    | 0(0,0)  | 3(50,0)  | 2(66,7)  | 3(50,0) | 0 (0,0) | 0(0)   | 1(33,3) | 6     | 3  |

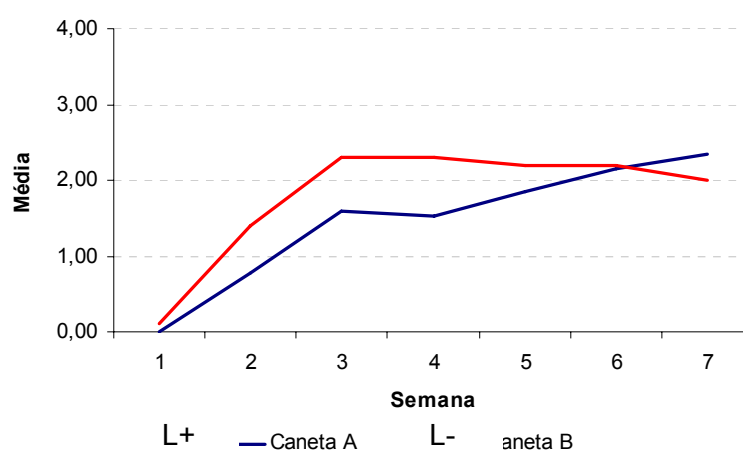
\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*L- pacientes que receberam a luz placebo

A Tabela 6 mostra a média do grau de mucosite por semana Em relação aos Grupos L+ e L-. O Grupo L- apresentou média superior ao Grupo L+, com exceção da semana 7, onde o número de pacientes do Grupo L- que apresentaram mucosite grau 4 e pararam o tratamento retornaram com graus mais brandos de mucosite.

**Tabela 6** - Média do grau de mucosite por semana de acordo com a classificação da OMS para os Grupos \*L+ e \*\*L-.

| Semana | Grupo L+ |             | Grupo L- |             |
|--------|----------|-------------|----------|-------------|
|        | N        | Média       | N        | Média       |
| 1      | 27       | 0,00 ± 0,00 | 27       | 0,11 ± 0,42 |
| 2      | 27       | 0,78 ± 0,93 | 27       | 1,41 ± 0,93 |
| 3      | 27       | 1,59 ± 0,97 | 27       | 2,30 ± 0,47 |
| 4      | 27       | 1,52 ± 0,85 | 27       | 2,30 ± 0,87 |
| 5      | 27       | 1,85 ± 0,82 | 27       | 2,19 ± 0,88 |
| 6      | 27       | 2,15 ± 0,72 | 27       | 2,19 ± 0,96 |
| 7      | 17       | 2,35 ± 0,61 | 17       | 2,00 ± 0,79 |

\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*L- pacientes que receberam a luz placebo



**Figura 2** - Média do grau de mucosite por semana de acordo com a classificação da OMS para os Grupos L+ e L-.

Na comparação por semana, foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos, o Grupo L- apresentou grau superior ao Grupo L+ nas semanas 2, 3 e 4 (p-valores = 0,019, 0,005 e 0,003 respectivamente) considerando a classificação OMS. Os dois grupos não foram comparadas na semana 1 devido ao baixo número de valores diferentes de zero. Nas semanas 5, 6 e 7 os p-valores da comparação entre

os grupos foram 0,129, 0,853 e 0,179 respectivamente. Os dois grupos também foram comparados ao longo do tempo, nesse caso o Grupo L- apresentou grau superior ao Grupo L+ (p-valor = 0,002).

#### 6.2.4 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 Tabela 7 e as Figuras 4 a 5. A média do grau de mucosite NCI foi um pouco maior que a média OMS, porém a maior diferença, em média, encontrada foi de 0,15.

**Tabela 7** - Distribuição dos Graus de mucosite de acordo com a classificação do NCI em relação aos Grupos \*L+ e \*\*L-.

| Semana | Graus (NCI) |          |         |         |          |          |         |         |        |         |    |    |
|--------|-------------|----------|---------|---------|----------|----------|---------|---------|--------|---------|----|----|
|        | 0           |          | I       |         | II       |          | III     |         | IV     |         | N  |    |
|        | L+(%)       | L-(%)    | L+(%)   | L-(%)   | L+(%)    | L-(%)    | L+(%)   | L-(%)   | L+(%)  | L-(%)   | L+ | L- |
| 1      | 27(100)     | 25(92,6) | 0(0,0)  | 1(3,7)  | 0 (0,0)  | 1(3,7)   | 0(0,0)  | 0(0,0)  | 0(0,0) | 0(0,0)  | 27 | 27 |
| 2      | 15(55,6)    | 7(25,9)  | 3(11,1) | 3(11,1) | 9(33,3)  | 12(44,4) | 0(0,0)  | 5(18,5) | 0(0,0) | 0(0,0)  | 27 | 27 |
| 3      | 6(22,2)     | 0(0,0)   | 2(7,4)  | 0(0,0)  | 12(44,4) | 18(66,7) | 7(25,9) | 9(33,3) | 0(0,0) | 0(0,0)  | 27 | 27 |
| 4      | 5(18,5)     | 71(3,)   | 4(14,8) | 1(3,7)  | 14(51,9) | 16(59,3) | 4(14,8) | 6(22,2) | 0(0,0) | 3(11,1) | 27 | 27 |
| 5      | 2(7,4)      | 1(3,7)   | 4(14,8) | 3(11,1) | 16(59,3) | 14(51,9) | 4(14,8) | 7(25,9) | 1(3,7) | 2(7,4)  | 27 | 27 |
| 6      | 1(3,7)      | 2(7,4)   | 3(11,1) | 2(7,4)  | 14(51,9) | 12(44,4) | 9(33,3) | 9(33,3) | 0(0,0) | 2(7,4)  | 27 | 27 |
| 7      | 0(0,0)      | 1(5,9)   | 1(5,6)  | 2(11,8) | 8(44,4)  | 8(47,1)  | 9(50,0) | 6(35,3) | 0(0,0) | 0(0,0)  | 17 | 17 |
| 8      | 0(0,0)      | 0 (0,0)  | 0 (0,0) | 0(0,0)  | 2(33,3)  | 2(66,7)  | 4(66,7) | 0(0,0)  | 0(0,0) | 1(33,3) | 6  | 3  |

\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*L- pacientes que receberam a luz placebo

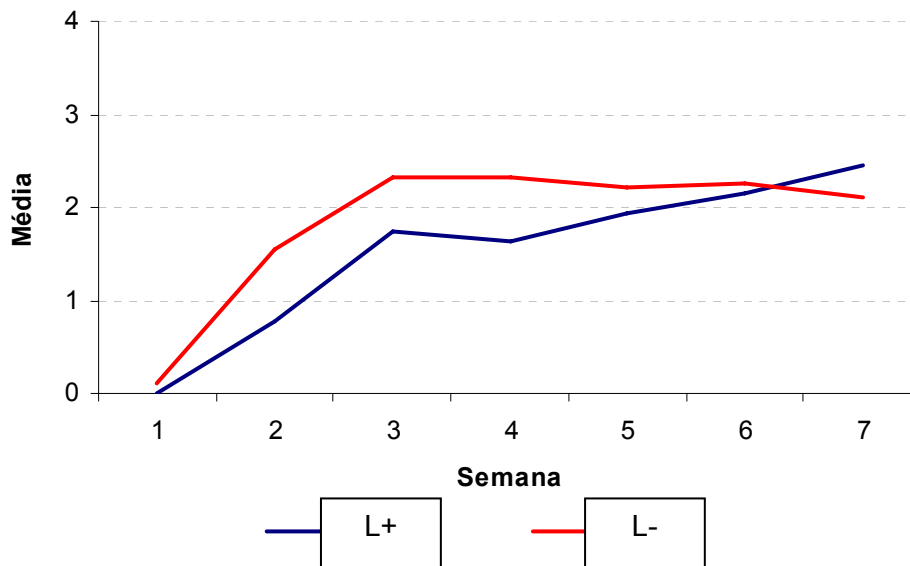
A Tabela 8 mostra a média do grau de mucosite por semana e por grupos. Note que, assim como na comparação pela OMS, o Grupo L-

apresentou média superior ao Grupo L+, com exceção da semana 7, onde o número de pacientes do Grupo L+ fazendo tratamento era maior que o número de pacientes do Grupo L-.

**Tabela 8** - Média do grau de mucosite por semana de acordo com a classificação da NCI para os Grupos \*L+ e \*\*L-.

| Semana | Grupo L+ |             | Grupo L- |             |
|--------|----------|-------------|----------|-------------|
|        | N        | Média       | N        | Média       |
| 1      | 27       | 0,00 ± 0,00 | 27       | 0,11 ± 0,42 |
| 2      | 27       | 0,78 ± 0,93 | 27       | 1,56 ± 1,09 |
| 3      | 27       | 1,74 ± 1,10 | 27       | 2,33 ± 0,48 |
| 4      | 27       | 1,63 ± 0,97 | 27       | 2,33 ± 0,88 |
| 5      | 27       | 1,93 ± 0,87 | 27       | 2,22 ± 0,89 |
| 6      | 27       | 2,15 ± 0,77 | 27       | 2,26 ± 0,98 |
| 7      | 17       | 2,44 ± 0,62 | 17       | 2,12 ± 0,86 |

\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*L- pacientes que receberam a luz placebo

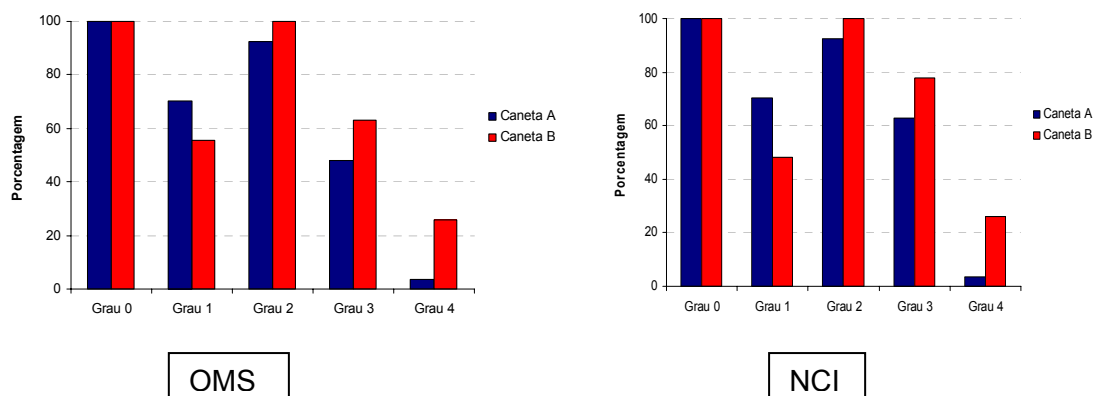


**Figura 3** - Média do grau de mucosite por semana de acordo com a classificação da NCI para os Grupos L+ e L-.

Foram encontradas diferenças entre os dois grupos considerando mucosite NCI nas semanas 2 e 4 (p-valores = 0,009 e 0,013

respectivamente). O grau de mucosite do Grupo L- foi superior ao Grupo L+. Nas demais semanas não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos (p-valores = 0,053, 0,208, 0,569 e 0,254. para as semanas 3, 5, 6 e 7 respectivamente). Foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos ao longo do tempo (p-valor = 0,004).

Todos os pacientes, segundo as duas classificações apresentaram grau 0 de mucosite. A porcentagem de pacientes que apresentou grau I foi maior para o Grupo L+ nas duas classificações, para os graus II, III e IV ocorre o contrário. A classificação NCI tem maior porcentagem de grau III que a classificação OMS (Figura 6).



**Figura 4** - Porcentagem de pacientes que apresentou cada grau de mucosite, segundo as duas classificações OMS (esquerda) e NCI (direita).

### 6.3 DOR

As Tabelas 9 e 10 apresentam a frequência e a porcentagem de pacientes dentro de cada intensidade de dor, para os Grupos L+ e L-, respectivamente, por dia de avaliação. Até o 5º dia de avaliação nenhum paciente do Grupo L+ sentiu dor, para o Grupo L- no 5º dia de aplicação dois pacientes reclamaram de dor, um dor leve e outro dor moderada. Os pacientes são analisados até o 30º dia porque a frequência de pacientes diminui, de acordo com o número de sessões de radioterapia, interferindo na qualidade da análise.

Entre os dias 20 e 26 temos mais de 50% dos pacientes do Grupo L+ sem dor, enquanto que entre os pacientes do Grupo L- esse valor cai para menos de 40% com exceção do dia 22, cuja porcentagem de pacientes sem dor foi 40,7%. A partir do dia 20 no Grupo L+ se destaca ausência de dor (Figura 7) e no Grupo L- se destaca dor moderada (Figura 8).

**Tabela 9** - Distribuição da Intensidade dor em relação ao Grupo \*L+.

| Dia | Ausência de dor |       | Dor Leve |      | Dor moderada |      | Dor intensa |      | N  |
|-----|-----------------|-------|----------|------|--------------|------|-------------|------|----|
|     | n               | %     | n        | %    | n            | %    | n           | %    |    |
| 1   | 27              | 100,0 | 0        | 0,0  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 2   | 27              | 100,0 | 0        | 0,0  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 3   | 27              | 100,0 | 0        | 0,0  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 4   | 27              | 100,0 | 0        | 0,0  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 5   | 27              | 100,0 | 0        | 0,0  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 6   | 26              | 96,3  | 1        | 3,7  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 7   | 26              | 96,3  | 1        | 3,7  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 8   | 22              | 81,5  | 2        | 7,4  | 3            | 11,1 | 0           | 0,0  | 27 |
| 9   | 23              | 85,2  | 2        | 7,4  | 2            | 7,4  | 0           | 0,0  | 27 |
| 10  | 20              | 74,1  | 3        | 11,1 | 3            | 11,1 | 1           | 3,7  | 27 |
| 11  | 15              | 55,6  | 7        | 25,9 | 4            | 14,8 | 1           | 3,7  | 27 |
| 12  | 14              | 51,9  | 4        | 14,8 | 6            | 22,2 | 3           | 11,1 | 27 |
| 13  | 15              | 55,6  | 4        | 14,8 | 5            | 18,5 | 3           | 11,1 | 27 |
| 14  | 15              | 55,6  | 2        | 7,4  | 9            | 33,3 | 1           | 3,7  | 27 |
| 15  | 16              | 59,3  | 2        | 7,4  | 7            | 25,9 | 2           | 7,4  | 27 |
| 16  | 13              | 48,1  | 3        | 11,1 | 10           | 37,0 | 1           | 3,7  | 27 |
| 17  | 14              | 51,9  | 5        | 18,5 | 8            | 29,6 | 0           | 0,0  | 27 |
| 18  | 17              | 63,0  | 3        | 11,1 | 7            | 25,9 | 0           | 0,0  | 27 |
| 19  | 16              | 59,3  | 6        | 22,2 | 4            | 14,8 | 1           | 3,7  | 27 |
| 20  | 19              | 70,4  | 4        | 14,8 | 3            | 11,1 | 1           | 3,7  | 27 |
| 21  | 18              | 66,7  | 1        | 3,7  | 7            | 25,9 | 1           | 3,7  | 27 |
| 22  | 15              | 55,6  | 3        | 11,1 | 7            | 25,9 | 2           | 7,4  | 27 |
| 23  | 15              | 55,6  | 3        | 11,1 | 8            | 29,6 | 1           | 3,7  | 27 |
| 24  | 15              | 55,6  | 4        | 14,8 | 6            | 22,2 | 2           | 7,4  | 27 |
| 25  | 16              | 59,3  | 3        | 11,1 | 7            | 25,9 | 1           | 3,7  | 27 |
| 26  | 15              | 55,6  | 3        | 11,1 | 6            | 22,2 | 3           | 11,1 | 27 |
| 27  | 13              | 48,1  | 1        | 3,7  | 9            | 33,3 | 4           | 14,8 | 27 |
| 28  | 10              | 37,0  | 5        | 18,5 | 7            | 25,9 | 5           | 18,5 | 27 |
| 29  | 13              | 48,1  | 5        | 18,5 | 4            | 14,8 | 5           | 18,5 | 27 |
| 30  | 11              | 40,7  | 6        | 22,2 | 6            | 22,2 | 4           | 14,8 | 27 |

\* L+ pacientes que receberam laserterapia

**Tabela 10** - Distribuição da Intensidade da dor em relação ao Grupo \*L-.

| Dia | Ausência de dor |       | Dor Leve |      | Dor moderada |      | Dor intensa |      | N  |
|-----|-----------------|-------|----------|------|--------------|------|-------------|------|----|
|     | n               | %     | n        | %    | n            | %    | n           | %    |    |
| 1   | 27              | 100,0 | 0        | 0,0  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 2   | 27              | 100,0 | 0        | 0,0  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 3   | 27              | 100,0 | 0        | 0,0  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 4   | 27              | 100,0 | 0        | 0,0  | 0            | 0,0  | 0           | 0,0  | 27 |
| 5   | 25              | 92,6  | 1        | 3,7  | 1            | 3,7  | 0           | 0,0  | 27 |
| 6   | 25              | 92,6  | 0        | 0,0  | 2            | 7,4  | 0           | 0,0  | 27 |
| 7   | 24              | 88,9  | 0        | 0,0  | 3            | 11,1 | 0           | 0,0  | 27 |
| 8   | 21              | 77,8  | 1        | 3,7  | 3            | 11,1 | 2           | 7,4  | 27 |
| 9   | 16              | 59,3  | 5        | 18,5 | 5            | 18,5 | 1           | 3,7  | 27 |
| 10  | 10              | 37,0  | 5        | 18,5 | 10           | 37,0 | 2           | 7,4  | 27 |
| 11  | 9               | 33,3  | 5        | 18,5 | 9            | 33,3 | 4           | 14,8 | 27 |
| 12  | 6               | 22,2  | 5        | 18,5 | 12           | 44,4 | 4           | 14,8 | 27 |
| 13  | 7               | 25,9  | 4        | 14,8 | 11           | 40,7 | 5           | 18,5 | 27 |
| 14  | 6               | 22,2  | 3        | 11,1 | 16           | 59,3 | 2           | 7,4  | 27 |
| 15  | 7               | 25,9  | 5        | 18,5 | 11           | 40,7 | 4           | 14,8 | 27 |
| 16  | 8               | 29,6  | 4        | 14,8 | 10           | 37,0 | 5           | 18,5 | 27 |
| 17  | 9               | 33,3  | 5        | 18,5 | 8            | 29,6 | 5           | 18,5 | 27 |
| 18  | 12              | 44,4  | 3        | 11,1 | 8            | 29,6 | 4           | 14,8 | 27 |
| 19  | 13              | 48,1  | 4        | 14,8 | 7            | 25,9 | 3           | 11,1 | 27 |
| 20  | 9               | 33,3  | 5        | 18,5 | 10           | 37,0 | 3           | 11,1 | 27 |
| 21  | 9               | 33,3  | 5        | 18,5 | 10           | 37,0 | 3           | 11,1 | 27 |
| 22  | 11              | 40,7  | 3        | 11,1 | 12           | 44,4 | 1           | 3,7  | 27 |
| 23  | 9               | 33,3  | 5        | 18,5 | 11           | 40,7 | 2           | 7,4  | 27 |
| 24  | 9               | 33,3  | 4        | 14,8 | 11           | 40,7 | 3           | 11,1 | 27 |
| 25  | 10              | 37,0  | 3        | 11,1 | 9            | 33,3 | 5           | 18,5 | 27 |
| 26  | 9               | 33,3  | 2        | 7,4  | 11           | 40,7 | 5           | 18,5 | 27 |
| 27  | 7               | 25,9  | 5        | 18,5 | 10           | 37,0 | 5           | 18,5 | 27 |
| 28  | 7               | 25,9  | 4        | 14,8 | 10           | 37,0 | 6           | 22,2 | 27 |
| 29  | 6               | 23,1  | 5        | 19,2 | 9            | 34,6 | 6           | 23,1 | 26 |
| 30  | 6               | 23,1  | 7        | 26,9 | 7            | 26,9 | 6           | 23,1 | 26 |

\*L- pacientes que receberam a luz placebo

A Tabela 11 apresenta a média da intensidade da dor (avaliada em escala de 0 = ausência de dor a 10 = máxima dor suportável) para os Grupos L+ e L-.

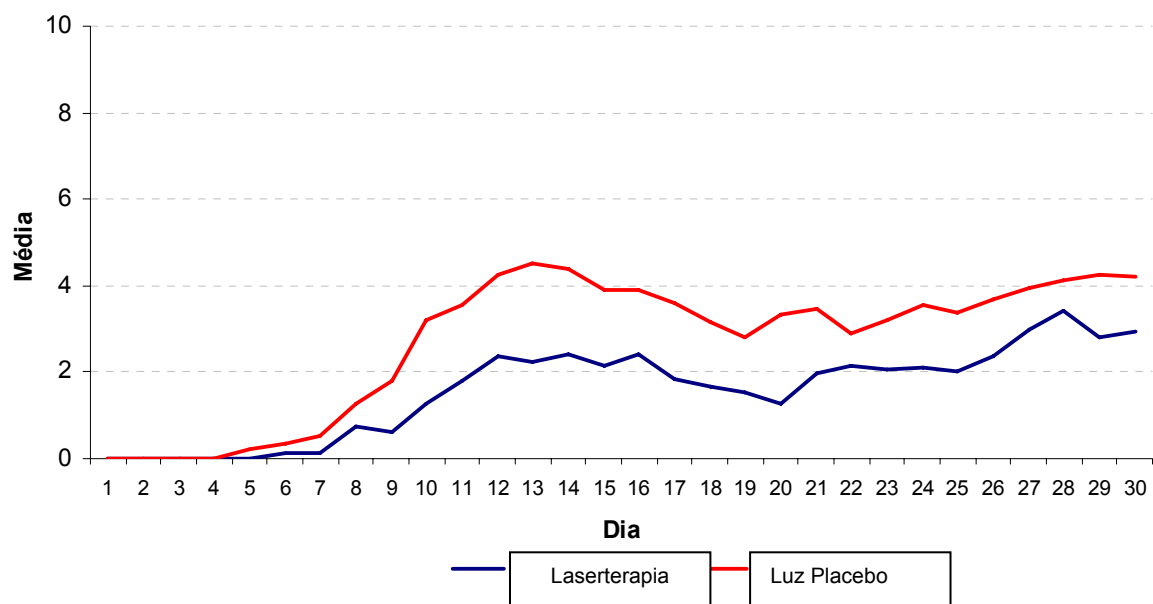
A intensidade média de dor sempre foi maior para o Grupo L- (Figura 9). Foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos (p-valor = 0,004; teste t de Student).

Para comparar a intensidade da dor entre os dois grupos foi calculada a área sob a curva, que é a área sob as curvas do Grupo L+ (azul) e do Grupo L- (vermelha), exemplificado pela Figura 9. Então essas duas áreas (Grupo L+ e Grupo L-) foram comparadas, a maior área indica que a intensidade de dor é maior para o respectivo tratamento. A Figura 10 mostra o boxplot das áreas calculadas.

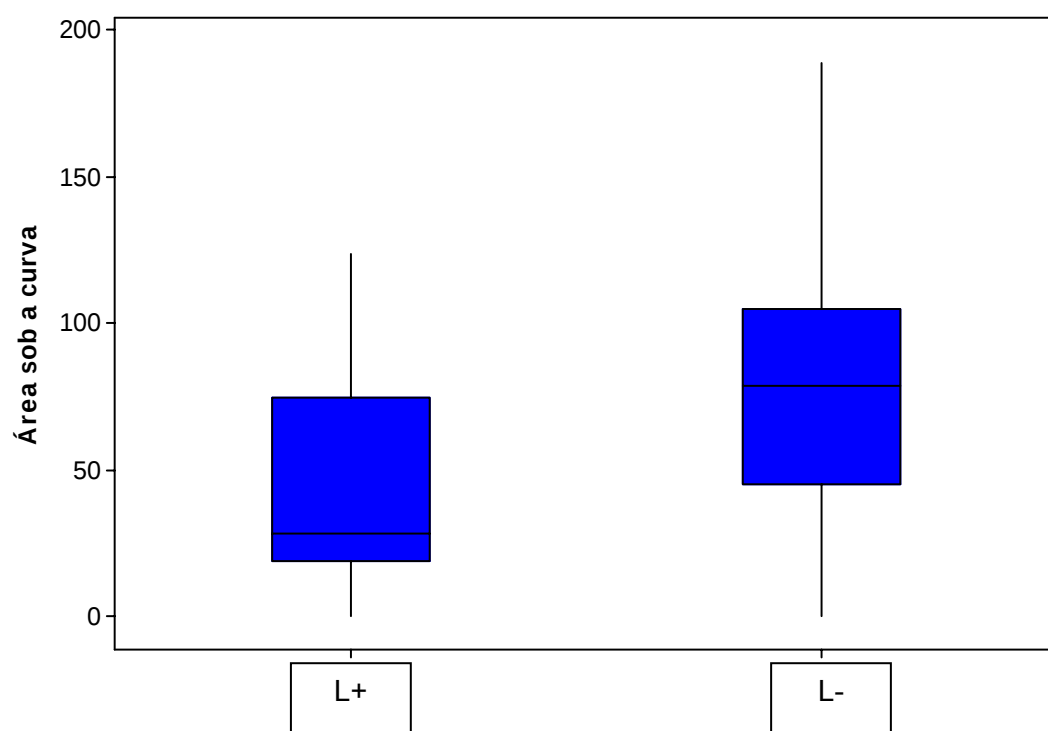
**Tabela 11** - Correlação entre a média da intensidade de dor para os Grupos \*L+ e \*\*L-.

| Dia | L+          | L-          |
|-----|-------------|-------------|
|     | Média       | Média       |
| 1   | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| 2   | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| 3   | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| 4   | 0,00 ± 0,00 | 0,00 ± 0,00 |
| 5   | 0,00 ± 0,00 | 0,22 ± 0,85 |
| 6   | 0,11 ± 0,58 | 0,37 ± 1,33 |
| 7   | 0,11 ± 0,58 | 0,52 ± 1,50 |
| 8   | 0,74 ± 1,77 | 1,26 ± 2,61 |
| 9   | 0,63 ± 1,62 | 1,81 ± 2,57 |
| 10  | 1,26 ± 2,36 | 3,19 ± 2,96 |
| 11  | 1,78 ± 2,45 | 3,56 ± 3,07 |
| 12  | 2,37 ± 3,01 | 4,26 ± 2,84 |
| 13  | 2,22 ± 3,03 | 4,52 ± 3,24 |
| 14  | 2,41 ± 2,96 | 4,41 ± 2,89 |
| 15  | 2,15 ± 2,92 | 3,89 ± 2,89 |
| 16  | 2,41 ± 2,79 | 3,89 ± 3,17 |
| 17  | 1,85 ± 2,16 | 3,59 ± 3,15 |
| 18  | 1,67 ± 2,37 | 3,15 ± 3,30 |
| 19  | 1,52 ± 2,34 | 2,81 ± 3,19 |
| 20  | 1,26 ± 2,38 | 3,33 ± 2,87 |
| 21  | 1,96 ± 2,99 | 3,48 ± 2,91 |
| 22  | 2,15 ± 2,89 | 2,89 ± 2,68 |
| 23  | 2,07 ± 2,62 | 3,19 ± 2,80 |
| 24  | 2,11 ± 2,85 | 3,56 ± 3,12 |
| 25  | 2,00 ± 2,65 | 3,37 ± 3,21 |
| 26  | 2,37 ± 3,05 | 3,67 ± 3,19 |
| 27  | 2,96 ± 3,24 | 3,93 ± 3,37 |
| 28  | 3,41 ± 3,23 | 4,11 ± 3,40 |
| 29  | 2,81 ± 3,32 | 4,27 ± 3,38 |
| 30  | 2,93 ± 3,01 | 4,19 ± 3,41 |

\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*L- pacientes que receberam a luz placebo



**Figura 5** – Média da intensidade da dor para os Grupos L+ e L-.



**Figura 6** - Área sob a curva dos dois grupos.

A Tabela 12 contém a média do número de dias para atingir cada intensidade de dor por grupo.

As maiores diferenças médias entre os grupos L+ e L- são para a intensidade 1 (o Grupo L- demorou mais dias que o Grupo L+ para atingir essas intensidades), e para a intensidade 7 (o Grupo L+ demorou mais dias que o Grupo L- para atingir essas intensidades).

**Tabela 12** - Média do número de dias para atingir a intensidade de dor.

| Intensidade | *L+  |              | **L- |              |
|-------------|------|--------------|------|--------------|
|             | ***n | Média        | ***n | Média        |
| 1           | 8    | 21,00 ± 7,78 | 5    | 27,80 ± 4,55 |
| 2           | 13   | 16,08 ± 5,53 | 10   | 19,60 ± 8,82 |
| 3           | 14   | 16,86 ± 8,37 | 22   | 14,55 ± 6,46 |
| 4           | 17   | 20,94 ± 6,93 | 17   | 16,88 ± 6,46 |
| 5           | 23   | 18,30 ± 5,93 | 25   | 14,60 ± 6,73 |
| 6           | 19   | 19,11 ± 8,94 | 17   | 15,29 ± 5,89 |
| 7           | 11   | 22,27 ± 7,30 | 15   | 16,80 ± 5,33 |
| 8           | 13   | 21,77 ± 8,27 | 16   | 18,44 ± 7,53 |
| 9           | 6    | 21,50 ± 7,56 | 8    | 21,50 ± 9,93 |
| 10          | 3    | 19,00 ± 7,94 | 5    | 20,20 ± 8,56 |

\*\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*\*L- pacientes que receberam a luz placebo, \*\*\* número de pacientes que apresentou a intensidade na linha correspondente

A tabela a seguir apresenta o número de dias, em média, que os pacientes apresentaram, pela primeira vez, os respectivos graus de dor. O Grupo L+ demorou mais dias, em média, que o Grupo L- para atingir dor leve, moderada e intensa, porém essas diferenças não foram significativas (p-valores 0,642, 0,081 e 0,173 respectivamente; teste t de Student).

**Tabela 13** - Média do número de dias para atingir o grau de dor.

| Intensidade  | *L+  |              | **L- |              |
|--------------|------|--------------|------|--------------|
|              | ***n | Média        | ***n | Média        |
| Dor Leve     | 19   | 15,16 ± 6,82 | 21   | 14,14 ± 6,87 |
| Dor Moderada | 24   | 15,79 ± 5,96 | 26   | 12,81 ± 5,84 |
| Dor Intensa  | 14   | 21,36 ± 8,02 | 18   | 17,39 ± 7,86 |

\*\* L+ pacientes que receberam laserterapia, \*\*\*L- pacientes que receberam a luz placebo,

\*\*\* número de pacientes que apresentou a intensidade na linha correspondente

## 8 DISCUSSÃO

A mucosite oral radioinduzida é o principal efeito agudo em pacientes fazendo radioterapia para tratamento de tumores em região de cabeça e pescoço. É dose limitante de tratamento e está associada com perda de peso, dor e incapacidade de alimentação. Atualmente, não há tratamento capaz de prevenir completamente a mucosite. O laser de baixa potência é uma nova opção terapêutica, e segundo alguns estudos têm se tornado efetivo na prevenção e cicatrização da mucosite oral (BARASCH et al. 1995; BENSADOUN et al. 1999; ANTUNES et al. 2007; JAGUAR et al. 2007; ARUN MAYA et al. 2006; ARORA et al. 2008).

Estudos experimentais *in vitro* e em animais têm mostrado que o laser promove a cicatrização da mucosa oral. Segundo POURREAU-SCHNEIDER et al. (1990), o laser induz miofibroblastos secretarem fatores de crescimento, favorecendo uma regeneração rápida dessas células, além de promover proteção contra agentes citotóxicos. Em relação à dor, o mecanismo proposto é que ocorre modulação na percepção da dor durante condução da via nervosa com liberação de endorfinas e encefalinas (ARUN MAYA et al. 2006). Foi observado que o laser provoca emissão de elétrons que induz modificação na estrutura das células, mais precisamente nas mitocôndrias, pela excitação dos componentes da cadeia respiratória (KARU 1989).

Apesar disso, os mecanismos de ação do laser ainda não estão claramente elucidados. De acordo com KARU (1989), a energia absorvida pelos citocromos, nas mitocôndrias, é responsável pelo aumento da síntese de proteínas. Em nível molecular, a ação do laser neutraliza os radicais livres produzidos pela ação da quimioterapia e da radioterapia (BENSADOUN et al. 1999).

A literatura recente mostra alguns estudos com uso do laser de baixa potência na prevenção da mucosite oral. O laser de baixa potência parece ser mais efetivo quando utilizado de forma preventiva que de forma curativa, mas ambas as formas têm mostrado bons resultados (CIAIS et al. 1992; ANTUNES et al. 2007; JAGUAR et al. 2007; ARORA et al. 2008).

Entretanto, é difícil comparar os resultados obtidos em estudos publicados na literatura com nosso trabalho, por causa das diferenças entre mucosite causada por radioterapia e por quimioterapia. Na literatura existem poucos estudos sobre a utilização do laser de baixa potência para prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço. Além disso, há vários parâmetros e critérios de análise distintos.

No presente estudo, as aplicações de laser reduziram o tempo e a severidade da mucosite oral. 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 tratado com laser demoraram 13, 5 dias, em média para apresentar mucosite grau II, contra 9,8 dias, em média do grupo tratado com luz placebo.

Vários estudos sobre a utilização do laser como forma de prevenir a mucosite oral em pacientes submetidos ao TMO confirmaram que o laser retarda o surgimento e diminui a severidade da mucosite oral (BARASCH et al. 1995; COWEN et al. 1997; JAGUAR et al. 2007), mas em todos estudos, os pacientes ainda apresentaram algum grau de mucosite. Reforçando esse aspecto, o estudo conduzido por ANTUNES et al. (2007) (randomizado placebo-controlado) em 38 pacientes submetidos ao TMO, que receberam laserterapia profilática para prevenção da mucosite oral houve redução da incidência da mucosite. Dos 19 pacientes do grupo tratado com laser, 12 pacientes não apresentaram mucosite ou tiveram grau I, 6 pacientes tiveram mucosite grau II e 1 paciente apresentou mucosite grau IV, enquanto 13 pacientes do grupo placebo apresentaram mucosite grau III ou IV, 4 apresentaram mucosite grau II e 2 apresentaram mucosite grau I.

No entanto, CRUZ et al. (2007) avaliaram 62 pacientes com idade entre 3 e 18 anos, submetidos à quimioterapia ou TMO e não encontrou diferença significativa entre os pacientes tratados com laser e os que não receberam laserterapia profilática. A prevalência e a severidade da mucosite oral foram similares nos grupos. Segundo esses autores, não há evidência que comprove o uso do laser de baixa potência para prevenção da mucosite oral.

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.

Alguns estudos (BENSADOUN et al. 1999; ARUN MAYA et al. 2006; ARORA et al. 2008) também confirmaram a eficácia do laser de baixa potência na diminuição da severidade e no surgimento da mucosite oral radionduzida. BENSADOUN et al. (1999) analisou 30 pacientes divididos em dois grupos para receber luz laser ou luz placebo e constatou que a severidade da mucosite oral e a intensidade da dor foram significativamente menores no grupo tratado com luz laser. ARUN MAYA et al. (2006) e ARORA et al. (2008), também mostraram redução do grau de mucosite oral e da dor, com significância estatística, nos pacientes tratados com laser durante o tratamento radioterápico.

BENSADOUN et al. (1999) e ARUN MAYA et al. (2006) utilizaram a escala da OMS para graduar a mucosite oral, enquanto ARORA et al. (2008) utilizaram a escala da RTOG. No presente estudo, nós utilizamos às escalas do NCI e da OMS e avaliamos nossos pacientes diariamente até atingir graus II e III de mucosite oral e também por semana. A avaliação diária nos mostrou realmente quanto tempo o grupo tratado com laser ficou sem apresentar mucosite oral ulcerada, como descrito acima. Essa é uma das diferenças positivas em nossos resultados. Com isso, pudemos constatar um ganho de quase 4 dias, em média, sem mucosite oral ulcerada no Grupo L+, em comparação com o Grupo L- (OMS e NCI). BENSADOUN et al. (1999) avaliaram seus pacientes 1 vez por semana, ARORA et al. (2008) avaliaram os pacientes diariamente, mas não citam em seu trabalho quantos dias os pacientes de cada grupo levaram para apresentar mucosite oral ulcerada, os

autores apresentaram resultados de avaliação semanal do escore de mucosite, que foi obtida através de uma média da avaliação diária.

Os pacientes dos estudos de BENSADOUN et al. (1999) ARUN MAYA et al. (2006) e ARORA et al. (2008) receberam fração de radioterapia e laserterapia similares aos pacientes do nosso estudo, mas BENSADOUN et al. (1999) também irradiaram com luz laser a pele do pescoço dos pacientes, não podendo descartar um efeito à distância do laser, tanto para a mucosite oral quanto para a dor. Nosso estudo, assim como o conduzido por BENSADOUN et al. (2009), foi randomizado e duplo-cego. Entretanto, esses autores utilizaram um grupo com luz sham (luz placebo - o aparelho não emite luz) durante todo o tratamento e no nosso trabalho, a partir do momento que o paciente apresentava mucosite ulcerada, iniciava laserterapia curativa, como protocolo do Departamento de Estomatologia do Hospital A C Camargo. Por isso, nosso estudo apresentou resultados com significância estatística a partir da segunda semana até a quarta semana, provavelmente porque os grupos L+ e L-, a partir da quarta semana, em média, utilizaram o mesmo tipo de laser.

Por outro lado, BENSADOUN et al. (1999) e ARORA et al. (2008) encontraram significância estatística nas semanas 5, 6 e 7, diferente dos nossos resultados que não apresentaram significância estatística nessas semanas, provavelmente pelos motivos acima mencionados. Além disso, ARORA et al. (2008) utilizaram laser pulsado a 10 Hz (scanner), 5 minutos durante 8 dias e nos 25 dias restantes aplicação pontual, o que eventualmente contribuiu para a diferença significativa encontrada entre os

grupos a partir da segunda semana. Ainda assim, os grupos tratados com laser, nesses trabalhos e no nosso estudo, sempre apresentaram média do grau de mucosite oral inferior ao grupo tratado com luz placebo ou o grupo controle.

Outro dado importante foi em relação à porcentagem de pacientes que apresentou grau I, que foi maior para o Grupo L+ nas duas classificações, OMS e NCI, para os graus II, III e IV ocorreu o inverso. Esses resultados confirmam, assim como nos trabalhos de BENSADOUN et al. (1999) e ARORA et al. (2008), que a diminuição do número de pacientes com graus II e III nos grupos tratados com laser se dá pelo aumento do número de pacientes com mucosite grau I.

BENSADOUN et al. (1999) confirmaram em seu trabalho que todos os pacientes do grupo tratado com laser apresentaram mucosite oral. No trabalho conduzido por ARORA et al. (2008), todos os pacientes do grupo laser apresentaram mucosite ulcerada. No trabalho de ARUN MAYA et al. (2006) 18 pacientes do grupo laser apresentaram mucosite grau I e 7 mucosite grau II. Em nosso estudo, 2 pacientes do Grupo L+ não apresentaram mucosite oral ulcerada (graus II, III ou IV). Um paciente do gênero masculino com CEC de assoalho bucal tratado com cirurgia, radioterapia e quimioterapia permaneceu sem nenhuma alteração em cavidade oral e 1 paciente, gênero feminino com carcinoma adenóide cístico em assoalho bucal tratada com cirurgia e radioterapia evoluiu com mucosite grau I a partir da 3 semana de tratamento.

Durante a realização do nosso estudo, no Grupo L-, 6 pacientes tiveram o tratamento interrompido devido mucosite grau IV e um paciente do Grupo L+ também evoluiu com grau IV de mucosite oral. No estudo de BENSADOUN et al. (1999), nenhum paciente apresentou mucosite oral grau IV, tanto no grupo laser, como no grupo placebo. No estudo de ARORA et al. (2008), os pacientes do grupo controle evoluíram com mucosite grau IV, enquanto nenhum paciente do grupo laser apresentou mucosite grau IV. ARUN MAYA et al. (2006) observou que no grupo controle 14 pacientes apresentaram mucosite grau III e 11 mucosite grau IV.

Em relação à dor, nosso estudo mostrou uma redução significativa nos escores de dor. Avaliamos os pacientes diariamente, sempre antes da aplicação da laserterapia ou luz placebo. Em média, o Grupo L+ sempre apresentou notas de dor menores que o Grupo L-. 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. 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 5ª semana de tratamento e o grupo tratado com laser sempre apresentou média de dor menor que o grupo tratado com luz sham. ARUN MAYA et al. (2006) avaliaram seus pacientes através de um profissional que desconhecia qual grupo fazia laserterapia. As notas de dor também foram significativamente menores para o grupo tratado com laser ( $2,6 \pm 0,64$ ) do que no grupo controle ( $6,68 \pm 1,44$ ). 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 ser 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.

Embora o grupo de pacientes submetidos ao TMO seja distinto do perfil de pacientes utilizados nesse estudo, nós comparamos os resultados de dor daqueles estudos que utilizaram laser profilático em pacientes submetidos ao TMO. JAGUAR et al. (2007) mostraram uma redução no tempo de dor dos pacientes submetidos à laserterapia e conseqüente redução no consumo de morfina. No total, 60% dos pacientes do grupo controle apresentou dor contra 33,33% do grupo laser e a média de dor foi de 5,64 dias no grupo controle contra 2,45 do grupo laser. No trabalho mostrado por COWEN et al. (1997) também houve redução nos escores de dor do grupo laser ( $12,7 \pm 1,3$ ) contra o grupo placebo ( $20,3 \pm 2,5$ ). O tempo de consumo de morfina também foi reduzido, 3,2 dias contra 5,3 dias. BARASCH et al. (1995) confirmam uma diminuição na intensidade da dor. No seu estudo, os escores de dor foram menores no lado tratado com laser, com significância estatística no 9º dia após o transplante. A laserterapia foi aplicada 5 dias consecutivos após o transplante e a dor foi avaliada através de uma escala visual analógica.

Em nosso estudo, avaliamos também o número de dias, em média, que os pacientes apresentaram, pela primeira vez, as respectivas

intensidades de dor. O Grupo L+ demorou mais dias, em média, que o Grupo L- para atingir dor leve, dor moderada e dor intensa, porém essas diferenças não foram significativas estatisticamente.

A laserterapia parece apresentar resultados promissores, tanto no controle da intensidade da mucosite quanto na dor relacionada à mucosite. No entanto, mais estudos são necessários para definir a dose, tempo de aplicação e número de sessões em pacientes submetidos a tratamentos oncológicos.

## **9 CONCLUSÕES**

Os pacientes que fizeram laserterapia profilática apresentaram menor incidência de mucosite quando comparados com os pacientes com luz placebo. A utilização do laser de baixa potência encurtou a duração e reduziu a severidade da mucosite oral nos pacientes irradiados.

A intensidade da dor também foi reduzida. Os pacientes que fizeram laserterapia apresentaram média menor de dor que os pacientes tratados com luz placebo.

## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. **Blood** 2007; 190:2250-5.

Arora H, Pai KM, Maiya A, Vidyasagar MS, Rajeev A. 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.e1

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.

Awada A, Genot MT, Klastersky J. Palifermin and chemotherapy-induced oral mucositis. **N Engl J Med** 2005; 352:1264-5.

Balogh JM, Sutherland SE. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. **J Otolaryngol** 1989; 18:245-50.

Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. He-Ne laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. **Cancer** 1995; 76:2550-6.

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

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.

Borek C. Dietary antioxidants and human cancer. **Integr Cancer Ther** 2004; 3:333-41.

Ciais G, Namer M, Schneider M, et al. Laser therapy in the prevention and treatment of mucositis caused by anticancer chemotherapy. **Bull Cancer** 1992; 79:183-91.

Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. **Int J Rad Oncol Biol Phys** 1995; 31:1141-64.

Cowen D, Tardieu C, Schubert M, et al. Low energy He-Ne laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of double blind randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 38:697-703.

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

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.

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

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

Keefe D, Lees J, Horvath N. Palifermin for oral mucositis in the high-dose chemotherapy and stem cell transplant setting: the Royal Adelaide Hospital Cancer Centre experience. **Support Care Cancer** 2006; 14:580-2.

Mazokopakis EE, Vrentzos GE, Papadakis JA, Babalis DE, Ganotakis ES. Wild chamomile (*Matricaria recutita* L) mouthwashes in in methotrexate-induced oral mucositis. **Phytomedicine** 2005; 12:25-7.

McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluoracil. **Oral Oncol** 1998; 34:484-90.

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

Pourreau-Schneider N, Ahmed A, Soudry M, et al. Helium-neon laser treatment transforms fibroblasts into myofibroblasts. **Am J Pathol** 1990; 137:171-8.

Radtke ML, Kolesar JM. Palifermin (Kepivance) for the treatment of oral mucositis in patients with hematologic malignancies requiring hematopoietic stem cell support. **J Oncol Pharm Pract** 2005; 11:121-5.

Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluoracil-related stomatitis. **Cancer** 1993; 72:2234-8.

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

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. **Cancer** 2004; 100:2026-46.

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

Schweiger JW. Oral complications following radiation therapy: a five-year retrospective report. **J Prosthet Dent** 1987; 58:78-82.

Scully C, Sonis S, Diz PD. Mucosal diseases series oral mucositis. **Oral Dis** 2006; 12:229-41.

Sinzinger H, Porteder H, Matejka M, Peskar BA. Prostaglandins in irradiation-induced mucositis. **Lancet** 1989; 1:556.

Sonis ST, Sonis AL, Liberman A. Oral Complications in patients receiving treatment for malignancies other than of the head and neck. **J Am Dent Assoc** 1978; 97:468-72.

Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. **Oral Oncol** 1998; 3:39-43.

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

Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer** 2004; 100:1995-2025.

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

Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. **N Engl J Med** 2004; 351:2590-8.

Spijkervet FK, Sonis ST. New Frontiers in the management of chemotherapy-induced mucositis. **Curr Opin Oncol** 1998; 10 Suppl 1:S23-7.

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.

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

### **Avaliação da Laserterapia na Prevenção de Mucosite Oral Relacionada à Radioterapia**

Após receber todas as informações concernentes aos objetivos do presente estudo a ser conduzido, Eu, \_\_\_\_\_, autorizo participar desta pesquisa que se baseia no sorteio do uso do laser profilático ou luz placebo visando prevenir e/ou diminuir a intensidade da mucosite oral e a dor causada pela mucosite oral, efeito freqüente induzido pela radioterapia em região de cabeça e pescoço.

Com a laserterapia objetiva-se fortalecer as células normais em relação à ação da radioterapia e consequentemente amenizar a intensidade da mucosite. Na região tumoral não é aplicado o laser e até o momento não foi descrito nenhum efeito colateral desta terapia.

Estou ciente que, independente do sorteio (laser profilático ou luz placebo) de participar ou não do estudo, ou mesmo se retirar meu consentimento ou interromper a participação no estudo a qualquer momento, continuarei 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. O estudo será conduzido pelo pós-graduando Paulo André Gonçalves de Carvalho, telefone (011) 8333-7530, sob a orientação do Prof. Dr. Fábio de Abreu Alves não sendo obrigatória a participação, pois não há interferência no tratamento do tumor. Todas as informações obtidas serão utilizadas para fins acadêmicos, de ensino e divulgação científica, respeitando-se o código de ética médico e odontológico, não sendo divulgados dados que possam permitir a identificação dos participantes e os mesmos tem o direito de desistir a qualquer tempo do estudo.

Se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital A.C. Camargo, pelo telefone (11) 2189-5020.

São Paulo, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do paciente

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente ou responsável

\_\_\_\_\_  
Nome do Pesquisador

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

## Anexo 2 - Ficha Clínica

**Envelope:** ☐ A ☐ B

### **FICHA CLÍNICA**

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
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:.....

### Anexo 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 1        |        |        |        |        |        |        |        |
| Nota da Dor 2        |        |        |        |        |        |        |        |

|                      |        |        |        |        |        |        |        |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 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 1        |        |        |        |        |        |        |        |
| Nota da Dor 2        |        |        |        |        |        |        |        |

|                      |        |        |        |        |        |        |        |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 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 1        |        |        |        |        |        |        |        |
| Nota da Dor 2        |        |        |        |        |        |        |        |

|                      |        |        |        |        |        |        |        |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 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 1        |        |        |        |        |        |        |        |
| Nota da Dor 2        |        |        |        |        |        |        |        |

|                      |        |        |        |        |        |        |        |
|----------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 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 1        |        |        |        |        |        |        |        |
| Nota da Dor 2        |        |        |        |        |        |        |        |

## Anexo 4 – Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa



**Comitê de Ética em  
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 19 de Novembro de 2007.

Ao  
**Dr. Fábio de Abreu Alves**

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº 988/07**  
**“Avaliação da Laserterapia na prevenção de mucosite oral relacionada à radioterapia”.**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação Antonio Prudente - Hospital A.C. Camargo, em sua última reunião de 13/11/2007, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 09/10/2007, aprovaram a realização do estudo em referência, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 de 23 de Outubro de 2007 e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador;
- Orçamento financeiro;
- 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 de infra-estrutura e instalações;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cabeça e Pescoço;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Radioterapia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Estomatologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica.

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 6 meses.**

Atenciosamente,

  
**Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski**  
**Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**