ANA CAROLINA CARNEIRO DE FREITAS

**Estudo comparativo do efeito das fototerapias LED e LASER de baixa
intensidade no tratamento da mucosite oral em pacientes
submetidos à quimioterapia**

São Paulo
2012

ANA CAROLINA CARNEIRO DE FREITAS

**Estudo comparativo do efeito das fototerapias LED e LASER de baixa
intensidade no tratamento da mucosite oral em pacientes
submetidos à quimioterapia**

Versão corrigida

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

Área de Concentração: Bioquímica Oral e Materiais Dentários

Orientador: Profa. Dra. Alyne Simões Gonçalves.

São Paulo

2012

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

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

Freitas, Ana Carolina Carneiro de

Estudo comparativo do efeito das fototerapias LED e LASER de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia / Ana Carolina Carneiro de Freitas; orientador Alyne Simões Gonçalves. -- São Paulo, 2012.

88 p. : fig., tab.; 30 cm.

Dissertação -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Bioquímica Oral e Materiais Dentários. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida

1. Mucosa oral. 2. Fototerapia. 3. Laser. 4. Dor. 5. Quimioterapia. I. Gonçalves, Alyne Simões. II. Título.

Freitas ACC. Estudo comparativo do efeito das fototerapias LED e LASER de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Aprovado em: / /2012

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico esta dissertação a todos os pacientes que participaram desta pesquisa. Sou eternamente grata a eles por terem me dado essa oportunidade ímpar e valiosa de convivência e aprendizado. Foram lições de vida diárias, entremeadas de muita coragem e superação, que me trouxeram muitas alegrias e, inevitavelmente, algumas tristezas. Foi difícil presenciar a dura jornada desses pacientes e seus familiares, na luta para alcançarem a cura. Cada um, a seu modo, ensinou-me que o amor é um instrumento transformador e que não há nada melhor nesta vida do que fazer o bem ao próximo. Espero ter levado um pouco de conforto às suas dores e alegria às suas vidas. Mas, com certeza, recebi deles muito mais do que ofereci. Aonde estiverem, neste plano terreno ou já em outro, a minha homenagem e o meu sincero muito obrigada! Estarão para sempre em meu coração!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por acreditar que a nossa existência pressupõe outra infinitamente superior.

À minha orientadora Professora Alyne Simões Gonçalves, que me propiciou um grande aprendizado ao me encaminhar pela área de pacientes oncológicos. Meu muito obrigada por todos os ensinamentos e pelo apoio contínuos na pesquisa.

Aos demais professores da Pós-Graduação, pelos conhecimentos transmitidos, em especial ao Professor Rafael Yagüe Ballester pela amizade, pelos conselhos sábios, pela paciência e por sua generosidade em sempre dividir o seu saber. Ao Professor Antonio Muench por sua disposição e generosidade em me ajudar na realização dos testes estatísticos.

À minha querida mãe Ana, pelo amor incondicional, amizade, dedicação, cumplicidade, presença, conselhos e apoio em todos os dias da minha vida. Muito obrigada por me apoiar em minha trajetória na Odontologia. Meu amor infinito!

Ao meu irmão Paulo Felipe, companheiro de todas as horas, meu amigo e confidente inseparável, que nos momentos de dificuldade sempre me faz sorrir. Sempre fazendo o impossível para me apoiar em minhas empreitadas. Meu amor incondicional!

Ao meu avô Manuel, que partiu há pouco tempo, pelo exemplo de caráter, pela alegria e orgulho contagiantes ao me ver crescer como pessoa e na profissão. Também, aos meus familiares, por me apoiarem sempre e compreenderem os meus momentos de ausência durante a realização deste trabalho.

Aos meus amigos do tempo da Graduação – meus irmãos por escolha –, do Laboratório de Bioquímica Oral – que me acolheram tão bem e com os quais passei momentos muito bons e divertidos –, e do Departamento de Materiais Dentários.

À Rosinha, secretária do Departamento de Materiais Dentários, uma grande amiga e minha segunda mãe. À Eli, sempre divertida e amiga.

A todos que passaram pela minha vida durante esta trajetória.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana.”

Carl G. Jung

RESUMO

Freitas ACC. Estudo comparativo do efeito das fototerapias LED e LASER de baixa intensidade no tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012. Versão corrigida.

A mucosite oral é uma lesão induzida pelo tratamento quimioterápico, radioterápico ou pela associação de ambos. Esta consiste em uma inflamação da mucosa oral que pode gerar dor, interferir na qualidade de vida, predispor a infecções e gerar interrupções no tratamento do câncer. Devido a estes motivos, o seu tratamento se faz necessário. Há evidências científicas que comprovam que a terapia com LASER de baixa intensidade é uma forma de tratamento eficaz para estas lesões orais e, alguns autores, defendem que o LED representa uma alternativa ao LASER, sendo uma terapia mais barata e mais rápida que este. No entanto, poucas pesquisas foram realizadas com o LED e não há na literatura nenhum trabalho que compare clinicamente o efeito da terapia LED e LASER de baixa intensidade no tratamento das mucosites. Com isso, o objetivo desta pesquisa foi comparar o efeito das fototerapias LED e LASER no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia. Quarenta pacientes com mucosite oral induzida por quimioterapia, foram divididos em dois grupos, onde um recebia o tratamento com LASER diodo (660nm, 40mW, 6J/cm², 0,24J por ponto) e o outro com LED (630nm, 80mW, 0,24J/cm², 0,24J por ponto) durante 10 dias consecutivos, excluindo os finais de semana. Os pontos anatômicos de aplicação eram os mesmos para ambas as fototerapias e foram distribuídos pelos lábios, comissuras, mucosa labial e jugal, palato mole e duro, língua e assoalho bucal. A cada consulta, antes da aplicação das fototerapias, foi realizada a avaliação do grau de mucosite por meio da escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da dor através da Escala Visual Analógica (EVA). Após a realização das análises estatísticas, observou-se que o LED para os graus iniciais 1 e 2 de mucosite apresentou ação analgésica estatisticamente melhor do que a do LASER (p=0,012 e 0,022, respectivamente), mas seu efeito sobre a cicatrização das lesões de mucosite foi semelhante ao do LASER. Para o grau inicial 3 de mucosite, o LED promoveu uma melhor cicatrização

($p=0,028$) e uma ação analgésica semelhante a do LASER. Em conclusão, a fototerapia com LED mostrou-se mais eficaz que o LASER para a diminuição do grau de mucosite e do escore de dor nas condições do presente trabalho.

Palavras-chave: Mucosite oral. Fototerapia. LASER de baixa intensidade. LED. Grau de mucosite. Dor.

ABSTRACT

Freitas ACC. Comparative study of the effects of LASER and LED phototherapies in the treatment of oral mucositis in patients submitted to chemotherapy [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2012. Versão corrigida.

Patients submitted to chemotherapy and/or head and neck radiotherapy are usually affected by oral complications, especially oral mucositis and severe pain, which demands support therapy. Although the management of such oral complications by phototherapy with LASER (Laser Phototherapy - LPT) and with LEDs has been studied, the comparison between these therapies has not been studied yet. Thus, the aim of this study is to compare the effect of these two therapies against chemotherapy-induced oral mucositis (CIOM) and pain. Forty patients with CIOM were submitted to phototherapy according to 2 groups: G1, red low power LASER; G2, red LED. The treatment was done during 10 days. The LPT was done using an InGaAlP LASER (660nm/40mW/6Jcm⁻²/0,24J per point). The LED phototherapy was done using 0,24J per point/80mW/630nm. CIOM grade was assessed at each session in accordance to the World Health Organization (WHO). The patient self-assessed pain was measured by means of the visual analogue scale (VAS). The results showed that both treatments were effective, however, patients with initial mucositis grade 3, submitted to LED phototherapy presented significant decrease in the mean CIOM grades when compared with patients submitted to LASER phototherapy. In addition, LED showed better results in pain relief of patients with initial mucositis grade 1 and 2 (p=0,012 e 0,022, respectively) when compared with LASER therapy. In conclusion, phototherapy with LED is more effective than LPT on the management of CIOM which in turn would improve the patient's quality of life.

Keywords: Oral mucositis. Phototherapy. Low intensity LASER. LED. Grade of mucositis. Pain.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP	Adenosina trifosfato
Ca ⁺²	Cálcio
cm ²	Centímetros quadrados
COX-2	Ciclooxigenase-2
DMI	<i>Daily Mucositis Index</i>
EVA	Escala Visual Analógica
ERO	Espécies Reativas de Oxigênio
FLBI	Fototerapia com LASER de Baixa Intensidade
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
5-FU	5-fluorouracil
Gy	Gray
He-Ne	Hélio-neônio
INCA	Instituto Nacional de Câncer
J	Joule
J/cm ²	Joule por centímetro quadrado
LED	<i>Light Emiting Diode</i>
LELO	Laboratório Especial de LASER em Odontologia
LASER	<i>Light Amplification Stimulation Emission Radiation</i>
MAPK	Proteína Quinase Ativada por Mitógeno
MASCC	<i>Multinational Association for Supportive Care in Cancer</i>
MASCC/ISOO	<i>Mucositis Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology</i>
mm ²	Milímetros quadrados
n	Número de pacientes
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NF-κB	Fator Nuclear-kappa B
OMAS	<i>Oral Mucositis Assessment Scale</i>
OMI	<i>Oral Mucositis Index</i>

ONS	<i>Oncology Nursing Society</i>
PGE2	Prostaglandinas E2
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1 Considerações Gerais.....	14
2.2 Mucosite Oral: definição, etiopatogenia, curso clínico e escalas para avaliação.....	17
2.3 Quimioterapia e Mucosite Oral.....	22
2.4 Tratamentos para a Mucosite Oral.....	26
2.4.1 Considerações Gerais.....	26
2.4.2 Fototerapia com LASER.	30
2.4.2.1 <i>Propriedades do LASER</i>	30
2.4.2.2 <i>LASER e Mucosite Oral</i>	32
2.4.3 Fototerapia com Diodo Emissor de Luz.....	43
2.4.3.1 <i>Propriedades do LED</i>	43
2.4.3.2 <i>LED e Mucosite Oral</i>	45
3 PROPOSIÇÃO	49
4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS	50
4.1 Pacientes.....	50
4.2 Protocolo das Fototerapias	51
4.3 Instrumentos de Avaliação	53
4.4 Análise dos Dados	54
5 RESULTADOS.....	56
6 DISCUSSÃO	64
7 CONCLUSÕES	71
REFERÊNCIAS.....	72
APÊNDICE	86
ANEXO	88

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que atinge várias pessoas no mundo e é caracterizado pelo crescimento descontrolado de células, que invadem tecidos e órgãos [1]. As principais formas de tratamento do câncer são a quimioterapia, a radioterapia, a cirurgia e o transplante de medula óssea [1-3].

A quimioterapia utiliza medicamentos para inibir a divisão celular e, por serem, em sua grande maioria, carregados pelo sangue, esses medicamentos atingem diferentes partes do organismo, afetando tanto as células cancerosas quanto as saudáveis [1-3]. Dessa maneira, a quimioterapia ocasiona efeitos colaterais sistêmicos, alguns relacionados à cavidade oral, como a mucosite [4,5].

A mucosite oral consiste na inflamação e na presença de lesões eritematosas e ulcerativas na mucosa oral. Essas lesões podem gerar dor, a qual dificulta as funções orais básicas do paciente, além de predispor à infecção fúngica, viral e bacteriana, podendo ocasionar interrupções na quimioterapia, diminuindo as chances de sucesso do tratamento, aumentando o tempo de hospitalização e, conseqüentemente, aumentando os custos do tratamento [4, 5, 6].

Várias pesquisas foram e estão sendo realizadas com o intuito de buscar formas de prevenir e tratar a mucosite oral. Segundo um grupo internacional de estudo da mucosite, o *Mucositis Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)*, a maioria das intervenções é paliativa e podemos destacar a crioterapia, os fatores de crescimento, os agentes anti-inflamatórios, os antioxidantes e a terapia com LASER de baixa intensidade [7].

Na crioterapia, o uso tópico de pedaços de gelo na cavidade oral promove a vasoconstrição local durante a administração da quimioterapia e diminui a chegada do medicamento na região, atenuando a gravidade da mucosite, se ela surgir. Já os fatores de crescimento aumentam a proliferação das células epiteliais, sendo a palifermina um fator de crescimento de queratinócitos humanos que reduz significativamente a incidência de mucosite oral em pacientes com doenças hematológicas malignas e submetidos a altas doses de quimioterapia e radiação

corporal total antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas. Entretanto, pesquisas estão sendo realizadas para descobrir se existe a possibilidade destes fatores de crescimento promoverem o aumento do número das células tumorais que possuem receptores para eles [7].

Estudos indicam que a terapia com o LASER de baixa intensidade reduz a severidade da mucosite oral induzida por quimioterapia e radioterapia e diminui a dor gerada pelas lesões de mucosite. Além disso, é uma terapia bem aceita pelos pacientes e simples de ser realizada. O *MASCC/ISOO* recomenda o uso da terapia com LASER de baixa intensidade na mucosite oral induzida por quimioterapia ou quimiorradioterapia antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas em centros capazes de ter essa tecnologia e profissionais capacitados [7].

Outra fototerapia que já é utilizada na área de dermatologia e vem apresentando resultados promissores é a terapia com LED, que parece diminuir o tempo clínico de aplicação e ter custo menor. Estudos sugerem que o LED acelera o processo de reparação tecidual e, as poucas pesquisas realizadas para avaliar a eficácia desta tecnologia sobre a mucosite oral, mostraram resultados promissores. Porém, não foi encontrado na literatura inglesa e portuguesa nenhum estudo clínico que comparasse a ação da fototerapia LASER e LED sobre a mucosite oral.

Diante disso, mostra-se relevante comparar clinicamente o efeito destas duas fototerapias para o tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia, mensurando a eficácia dessas fototerapias sobre a reparação das lesões de mucosite oral e sobre a dor gerada por elas através de escalas confiáveis.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Considerações Gerais

Antigamente o câncer era considerado uma doença dos países desenvolvidos. Porém, nas últimas quatro décadas, essa condição vem se invertendo, e o câncer tem predominado mais nos países em desenvolvimento, especialmente os com menos recursos [8].

O crescimento da incidência de câncer em vários países em desenvolvimento econômico e em transição está aumentando devido à adoção de estilos de vida não saudáveis e ao aumento da população e da expectativa de vida. Além disso, esses países também continuam sendo afetados pelos cânceres relacionados aos agentes infecciosos, tais como colo do útero, fígado, cólon e estômago [9].

No Brasil, o câncer passou a ser uma das principais causas de morte a partir de 1960. Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2012, ocorrerão por volta de 519 mil casos novos de câncer no Brasil, sendo 258 mil para o sexo masculino e 261 mil para o sexo feminino (Tabela 2.1) [8].

O câncer da pele do tipo não melanoma será o mais incidente nos brasileiros, seguido pelos de próstata, mama feminina, cólon e reto, pulmão, estômago e colo do útero [8].

De acordo com o sexo, os cinco cânceres mais incidentes nos homens serão os de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago. Já para as mulheres serão os cânceres de pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon e reto e glândula tireoide [8].

Com base nas cinco regiões do país, as regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, possuem as taxas mais altas de incidência de câncer, enquanto as regiões Norte e Nordeste, as mais baixas. A região Centro-Oeste apresenta taxas intermediárias [8].

Tabela 2.1 – Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária [8]

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	60.180	62,54	15.660	75,26	-	-	-	-
Mama feminina	-	-	-	-	52.680	52,50	18.160	78,02
Colo do Útero	-	-	-	-	17.540	17,49	5.050	21,72
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	17,90	4.520	21,85	10.110	10,08	3.060	13,31
Cólon e Reto	14.180	14,75	4.860	23,24	15.960	15,94	5.850	25,27
Estômago	12.670	13,20	3.200	15,34	7.420	7,42	2.170	9,47
Cavidade Oral	9.990	10,41	2.760	13,34	4.180	4,18	1.130	4,92
Laringe	6.110	6,31	1.540	7,56	-	-	-	-
Bexiga	6.210	6,49	1.900	9,28	2.690	2,71	880	3,72
Esôfago	7.770	8,10	1.500	7,26	2.650	2,67	520	2,27
Ovário	-	-	-	-	6.190	6,17	2.220	9,53
Linfoma não Hodgkin	5.190	5,40	1.560	7,66	4.450	4,44	1.560	6,85
Glândula Tireoide	-	-	-	-	10.590	10,59	3.490	14,97
Sistema Nervoso Central	4.820	5,02	1.190	5,82	4.450	4,46	1.200	5,23
Leucemias	4.570	4,76	1.180	5,81	3.940	3,94	1.180	5,02
Corpo do Útero	-	-	-	-	4.520	4,53	1.700	7,39
Pele Melanoma	3.170	3,29	810	4,05	3.060	3,09	790	3,46
Outras Localizações	43.120	44,80	11.100	53,33	38.720	38,61	10.320	44,50
Subtotal	195.190	202,85	51.780	248,60	189.150	188,58	59.280	254,86
Pele não Melanoma	62.680	65,17	14.620	70,39	71.490	71,30	15.900	68,36
Todas as Neoplasias	257.870	267,99	66.400	318,79	260.640	259,86	75.180	323,22

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Por isso, a prevenção e o tratamento do câncer são de suma importância. Os principais tipos de tratamento do câncer consistem na quimioterapia, radioterapia, cirurgia e transplante de medula óssea. Esses tratamentos podem ser realizados de forma isolada ou combinada. O tratamento cirúrgico tem como objetivo a ressecção da massa cancerosa e de outros tecidos relacionados, como os linfonodos. Em contraste, a radioterapia e a quimioterapia agem por meio da inibição da divisão

celular e de maneira não específica, ou seja, atuam tanto nas células cancerosas quanto nas sadias. A radioterapia utiliza radiação para destruir o câncer ou impedir o seu aumento. A quimioterapia emprega medicamentos, que podem ser administrados por via endovenosa, oral, intramuscular, subcutânea, tópica ou intratecal. O transplante de medula óssea consiste em um tratamento para os cânceres que afetam as células sanguíneas, sendo utilizado em associação com a quimioterapia e radioterapia. Neste tratamento, ocorre a substituição da medula óssea doente ou deficitária, por células sadias de medula óssea, que irão formar uma nova medula [1-3].

Por serem tratamentos não específicos, a quimioterapia e a radioterapia geram efeitos colaterais. Entre eles, destacam-se náusea, vômito, diarreia, fadiga, mucosite, disfagia, xerostomia, alopecia, dispneia, problemas sexuais e cardíacos, efeitos neurais, neutropenia, trombocitopenia, doenças psicológicas e metabólicas, alterações na pele, febre e infecção [4, 6, 10-24].

Complicações orais, que ocorrem devido ao tratamento do câncer por radioterapia e quimioterapia, são comuns e podem causar dor; dificuldade na mastigação, deglutição e fonação; nutrição pobre e predisposição a infecções sistêmicas. Entre elas podemos citar mucosite oral, disfunção das glândulas salivares, alteração do paladar, osteorradionecrose, infecções orais, cárie, doença periodontal e trismo [4, 6, 18-24, 25, 26].

A quimioterapia, usada de forma isolada para tratar o câncer, causa principalmente os seguintes efeitos colaterais orais: mucosite oral, disfunção das glândulas salivares, infecções orais e alteração do paladar. Quando aparecem associadas, estas complicações orais interferem uma na outra, potencializando seus efeitos. A mucosite oral está associada a dor e disfagia, induzindo a uma nutrição e higiene orais deficitárias e interferindo nas outras funções orais básicas, além de predispor a infecções locais, que podem resultar em uma infecção sistêmica. Dessa forma, a mucosite pode aumentar o tempo de hospitalização e os custos do tratamento, prejudicando o prognóstico da doença e a qualidade de vida do paciente. A disfunção das glândulas salivares – como a diminuição do fluxo salivar e a alteração da composição da saliva – tende a ocasionar infecções orais,

desconforto oral, alteração do paladar e da fala, dificuldade na mastigação e deglutição e, a longo prazo, cárie dentária [6, 20, 22, 24].

As alterações do paladar apresentam uma prevalência entre 46 a 77% nos pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. Muitas vezes começam no início do tratamento e nem sempre cessam com o término dele, podendo continuar por semanas ou meses após a finalização da quimioterapia. Existe evidência de que a qualidade de vida é afetada negativamente pelas alterações de paladar em pacientes com câncer, pois eles perdem o prazer em se alimentar, o que induz à perda da capacidade de manter hábitos alimentares sociais. Isso pode acarretar distúrbios de humor e diminuição do convívio social. As alterações de paladar também desempenham um papel importante na etiologia da desnutrição e caquexia, que afetam cerca de 40% dos pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico [25].

Infecções orais de origem fúngica, viral ou bacteriana, que são observadas em pacientes em tratamento para o câncer, ocorrem em circunstâncias onde o ambiente oral é alterado, incluindo a imunossupressão, hipossalivação, danos ao tecido ou desequilíbrio da flora. A infecção oral pode causar uma infecção sistêmica que, se não for tratada, pode resultar em sepse e óbito. Candidíase, vírus herpes simples, vírus varicela zoster, vírus Epstein-Barr e citomegalovírus são as doenças fúngica e virais mais comumente encontradas na cavidade oral dos pacientes oncológicos [26].

Uma vez que apresentam um importante impacto na saúde geral e na qualidade de vida dos pacientes em tratamento do câncer, as complicações orais precisam ser prevenidas e tratadas. Com isso, um acompanhamento odontológico regular desses pacientes se faz necessário.

2.2 Mucosite Oral: definição, etiopatogenia, curso clínico e escalas para avaliação

A mucosite consiste em uma inflamação da mucosa causada por quimioterapia, radioterapia ou pela associação de ambas as terapias. Ela pode

afetar algumas regiões ou toda a mucosa oral e gastrointestinal, dependendo do tratamento realizado contra o câncer [7, 27].

A mucosite oral, clinicamente, apresenta-se como lesões eritematosas e ulcerativas da mucosa oral, muitas vezes dolorosas, que se manifestam em pacientes submetidos à quimioterapia, à radioterapia de cabeça e pescoço ou à combinação de ambos os tratamentos [3, 7, 28-30].

Segundo o *National Cancer Institute* (NCI), os termos mucosite e estomatite são frequentemente usados como sinônimos, mas eles não são. A estomatite refere-se a qualquer inflamação do tecido oral, incluindo a mucosite oral. Já a mucosite oral consiste na inflamação da mucosa oral devido à ação de agentes quimioterápicos ou radiação ionizante [31].

Segundo alguns pesquisadores [7, 27, 30, 32, 33], os mecanismos envolvidos na patogênese da mucosite são muito mais complexos do que os danos diretos apenas ao epitélio. Historicamente, pensou-se que a mucosite ocorria exclusivamente como uma consequência da lesão epitelial, especificamente às cadeias de DNA das células epiteliais basais.

Com isso, havia a hipótese de que a radiação ou a quimioterapia atingia as células de rápida proliferação do epitélio basal, fazendo com que ele perdesse a capacidade de se renovar e levando, conseqüentemente, ao adelgaçamento e ulceração da mucosa. Além disso, acreditava-se também que o processo era facilitado por algum agente externo, como por trauma e microrganismos orais. A mucosite oral induzida por radioterapia era conhecida como um processo “de fora para dentro”, ou seja, do epitélio para o tecido conjuntivo. Já a mucosite oral induzida pela quimioterapia era atribuída às drogas que chegavam por meio dos vasos sanguíneos do tecido conjuntivo e atingiam as células epiteliais basais, danificando-as. Na última década, os mecanismos propostos inicialmente para explicar a etiopatogenia da mucosite foram questionados e novas informações foram descobertas. Alguns relatos científicos fornecem uma forte evidência de que os danos ao tecido conjuntivo – principalmente às células endoteliais e fibroblastos – precedem às alterações no epitélio da mucosa oral submetida à radioterapia ou quimioterapia. Portanto, a mucosite resulta de uma série de eventos moleculares e

celulares dinâmicos e interativos que envolvem todos os elementos da mucosa [5, 27, 30, 33, 34].

Sonis propôs um modelo (Figura 2.1) para explicar a patogênese da mucosite, a qual é dividida em cinco fases [5, 7, 29, 33, 34]. Na primeira fase, de iniciação da lesão tecidual, a radioterapia ou quimioterapia induzem ao dano celular – isto é, causam injúria direta ao DNA e a outros componentes celulares –, resultando na morte das células epiteliais basais e afetando também algumas células da submucosa. Simultaneamente, ocorre a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), que iniciarão uma cascata de outros eventos biológicos na submucosa e epitélio.

Na segunda fase, de suprarregulação (em inglês, *upregulation*) e geração de mensagem, a quebra das cadeias de DNA levam à ativação de diversas vias de transdução que ativam fatores de transcrição como p53 e o fator nuclear-kappa B (NF-κB, em inglês, *factor nuclear kappa B*). O NF-κB, o qual é ativado em resposta à radiação, ao quimioterápico e às EROs, suprarregula até 200 genes, muitos dos quais apresentam efeito danoso sobre a mucosa. Consequentemente, o NF-κB leva à produção de mediadores pró-inflamatórios como citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão. A radioterapia, quimioterapia e consequente aumento de EROs culminam na ativação de enzimas relacionadas com o aumento na taxa de apoptose. Este conjunto de processos pode ser letal para as células epiteliais e fibroblastos.

A fase seguinte, de amplificação do sinal, consiste em *loops* de *feedback* positivo que aumentam ainda mais o número e o nível dos sinais de ativação. Citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α, em inglês, *tumor necrosis factor-alpha*), não só geram diretamente lesão tecidual, mas também aumentam a atividade do NF-κB e da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK, em inglês, *mitogen-activated protein kinase*). O resultado é um ciclo contínuo de ampliação da lesão que persiste bem depois da injúria inicial da radioterapia ou quimioterapia. Apesar de todas estas alterações celulares estarem ocorrendo durante as fases iniciais da mucosite, poucos sintomas são aparentes.

A quarta fase, de ulceração, caracteriza-se pela perda da integridade da mucosa, resultando em lesões extremamente dolorosas, que geralmente são

colonizadas superficialmente por bactérias. Em pacientes neutropênicos, estas úlceras servem como porta de entrada para bactérias orais, que poderão conduzir a bacteremia e sepse. Esta fase está associada com maiores custos, relacionados ao aumento do uso de medicamentos e à hospitalização. A última fase, de cicatrização, é caracterizada pela proliferação epitelial, bem como a diferenciação celular e tecidual, restaurando a integridade do epitélio.

Figura 2.1 - As cinco fases da mucosite oral [7]

Segundo Sonis [29], embora sejam descritas separadamente, é provável que estas fases se sobreponham, ocorrendo em uma interação contínua e dinâmica. Esta cascata de eventos é reiniciada após cada ciclo de quimioterapia ou radioterapia.

Clinicamente, a mucosite oral apresenta-se inicialmente como um eritema que, então, frequentemente evolui para ulceração. Estas lesões podem estar recobertas por uma pseudomembrana fibrinosa branca [5]. A mucosite induzida por quimioterapia geralmente surge dentro de duas semanas após o início do tratamento, principalmente 4 a 7 dias após a administração do quimioterápico. Enquanto isso, a mucosite induzida por radioterapia surge com 15 a 20 Gy e com 30 Gy as lesões ulcerativas começam a aparecer [5, 7, 19].

Na mucosite oral induzida por quimioterapia, as úlceras são usualmente limitadas a superfícies não-queratinizadas, ou seja, lateral e ventre da língua, mucosa oral e palato mole. Já a induzida por radioterapia, se restringe aos tecidos envolvidos no campo de radiação, sendo os tecidos não-queratinizados afetados com mais frequência. Após a última dose de quimioterapia ou radioterapia as lesões cicatrizam em aproximadamente 2 a 4 semanas [5].

Vários fatores predis põem ao desenvolvimento da mucosite oral [5, 29, 35]. Historicamente, os fatores de risco para mucosite foram divididos em duas categorias, uma relacionada com a terapia e a outra com o paciente [35]. As variáveis relacionadas ao tratamento incluem o tipo de terapia, a dose e a via de administração [5, 7, 29, 35]. As possíveis variáveis relacionadas ao paciente incluem idade, gênero, índice de massa corporal, estado nutricional, microbiota oral, condição de saúde oral e higiene, a função secretora salivar, a contagem de neutrófilos e a genética individual [5, 7, 29, 35-39].

Existe uma grande variedade de escalas para o profissional de saúde avaliar clinicamente a extensão e a gravidade da mucosite oral. A escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) combina medidas subjetivas e objetivas, é simples, fácil de usar e adequada para o uso na prática clínica diária (Tabela 2.2). Além disso, é uma das mais utilizadas em pesquisas clínicas mundiais. Ela classifica a mucosite oral em escores em ordem crescente de severidade, do grau 0 ao 4, como segue na tabela abaixo [7, 40]:

Tabela 2.2 - Escala da Organização Mundial da Saúde para a classificação da mucosite oral [7, 40]

Grau				
0	1	2	3	4
Nenhuma alteração.	Presença de eritema.	Eritema, úlceras, dieta sólida.	Eritema, úlceras, alimentação líquida.	Não consegue se alimentar via oral.

A escala do *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)* foi desenvolvida empiricamente e tem sido usada amplamente para mensurar e registrar os efeitos tóxicos causados por tratamentos do câncer em pesquisas clínicas (Tabela 2.3). A versão mais recente até o presente momento é a 4.0, na qual a mucosite oral é avaliada com base em variáveis

subjetivas como dor, disfagia e comportamento alimentar. Já a versão anterior, a 3.0, afere a mucosite de maneira mais objetiva, com base em sinais clínicos como eritema, úlcera e sangramento. Evidências científicas sugerem que a versão 4.0 apresenta uma sutil superioridade em relação à 3.0, porém ainda não existe uma escala ideal que abranja os aspectos objetivos colhidos pelo exame clínico, sintomatológicos e funcionais da mucosite oral [41-43].

Tabela 2.3 – Versão 3.0 e 4.0 da escala do NCI-CTCAE para a classificação da mucosite oral [41-43]

Versão	Grau				
	1	2	3	4	5
3.0	Eritema da mucosa	Úlcerações irregulares ou pseudomembranas	Úlcerações ou pseudomembranas confluentes; sangramento com pequeno trauma	Necrose tecidual; sangramento espontâneo significativo; pode ocasionar risco de vida	Óbito
4.0	Assintomático ou sintomas leves; intervenção não indicada	Dor moderada; não interfere com a ingestão oral; modificação da dieta é indicada	Dor severa; interfere com a ingestão oral	Pode ocasionar risco de vida; intervenção urgente é indicada	Óbito

Em 2004, a *MASCC/ISOO* sugeriu que o instrumento de avaliação da mucosite deveria ser objetivo, sensível, validado, confiável e fácil de usar em todas as situações clínicas e aplicações. Entretanto, não existe atualmente nenhuma escala de avaliação “padrão ouro” universalmente utilizada. Assim, a escolha da escala ocorre de acordo com a finalidade da avaliação [41].

2.3 Quimioterapia e Mucosite Oral

A quimioterapia utiliza compostos químicos denominados quimioterápicos para tratar o câncer. Os quimioterápicos podem ser classificados conforme a sua atuação sobre o ciclo celular em [1, 44]:

a) Ciclo-inespecíficos - agem nas células que estão ou não no ciclo proliferativo. Exemplo: doxorrubicina, que apresenta três mecanismos de ação, onde um seria

pela formação de ligações com os grupos fosfolipídeos da membrana celular, alterando a sua fluidez, assim como o transporte de íons. Em outro mecanismo, promovem a formação do radical livre do oxigênio e da semiquinona, através de um processo redutor enzimático. O terceiro modo de ação ocorre pela formação de ligações interfilamentares com o DNA, o que leva ao bloqueio da síntese de DNA e RNA e à diminuição da atividade da topoisomerase II, promovendo a ruptura dos filamentos do DNA.

b) Ciclo-específicos – agem apenas nas células que se encontram em proliferação. Exemplo: ciclofosfamida, que forma ligações interfilamentares com o DNA e precisa ser metabolizada pelas fosfamidases (enzimas hepáticas) para que seus metabólitos possam exercer o efeito alquilante celular. Outro exemplo de fármaco ciclo-específico é a oxaliplatina, que inibe a síntese de DNA ao formar ligações cruzadas do tipo interfilamentares e intrafilamentares.

c) Fase-específicos - agem em determinadas fases do ciclo celular. Exemplo: 5-fluorouracil (5-FU), que bloqueia a síntese de DNA, agindo na fase S (isto é, na fase de síntese).

De acordo com as suas finalidades, a quimioterapia é classificada em curativa, adjuvante, neoadjuvante ou prévia e paliativa [44].

O quimioterápico não atinge exclusivamente as células neoplásicas, afetando as células normais também. Com isso, os tecidos do organismo que possuem elevada taxa de renovação celular são altamente afetados, como a medula óssea, glândulas sebáceas e a mucosa do trato gastrointestinal. Isto elucida a grande parte dos efeitos colaterais gerados pela quimioterapia, entre os quais podemos citar a mucosite, a náusea, o vômito, a diarreia, a alopecia, a mielo-depressão e a susceptibilidade maior às infecções. Diante disso, o uso clínico desses fármacos exige que sejam confrontados os riscos da toxicidade e os benefícios, objetivando-se um índice terapêutico favorável [1, 6, 44].

A incidência da mucosite oral depende do tipo, dose e via de administração dos quimioterápicos [6, 28, 40].

A maioria dos novos pacientes com câncer encontra-se em uma categoria intermediária de risco – entre 20% e 49% – para o desenvolvimento de mucosite oral, em que irão apresentar lesões ulcerativas em algum momento durante o seu

tratamento. Este grupo é composto por indivíduos em tratamento para os tumores sólidos mais comuns, que são os de mama, cólon, reto e pulmão. Os pacientes do grupo de alto risco incluem os com câncer de cabeça e pescoço e os tratados com quimioterapia mieloablativa. Em cada ciclo de quimioterapia, há um risco de mucosite. Ou seja, para os pacientes que desenvolvem mucosite em um ciclo, o risco de desenvolvê-la novamente nos ciclos subsequentes aumenta. Por exemplo, a probabilidade de um paciente tratado com um regime convencional para câncer de mama desenvolver mucosite oral ulcerativa é de cerca de 20% no primeiro ciclo de quimioterapia, mas aumenta para 60% no segundo ciclo se ele apresentar mucosite no 1º ciclo [5, 32].

Há quimioterápicos mais agressivos como, por exemplo, o 5-fluorouracil (5-FU) e a cisplatina, que provocam mucosite em 90% dos pacientes. O etoposido e o melfalan são também estomatotóxicos, assim como a vimblastina, a doxorrubicina, os taxanos e o metotrexato (Tabela 2.4). Em contraste, a mucosite é rara quando se faz uso da asparaginase e carmustina. De maneira geral, aproximadamente 40 a 70% dos pacientes que fazem quimioterapia irão desenvolver a mucosite e, se houver combinação de diferentes drogas quimioterápicas, este risco é aumentado [28].

Tabela 2.4 - Principais agentes quimioterápicos que podem causar mucosite oral [28, 45]

Agentes Alquilantes	Antraciclinas	Antibióticos	Agentes Antimetabólitos	Taxanos	Alcalóides da Vinca
Bussulfan Ciclofosfamida Mecloretamina Procarbazina Tiotepa	Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina	Actinomicina D Amsacrina Bleomicina Mitramicina Mitomicina	Citosina Arabinosídeo 5-Fluorouracil Hidroxiuréia Metotrexato 6-Mercaptopurina 6- Tioguanina	Paclitaxel Docetaxel	Vimblastina Vincristina Vinorelbina

A incidência de mucosite oral grau 3 ou 4, adotando a escala da OMS, chega a 75% em pacientes submetidos ao transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), dependendo da intensidade do regime de condicionamento usado (Tabela 2.5). Devido ao risco de sepsis relacionada com a ruptura da barreira da mucosa e com a supressão da medula, o manejo da mucosite oral e gastrointestinal é um dos principais desafios durante o período de aplasia. A quimioterapia com 5-FU,

capecitabina ou tegafur conduz a uma taxa de 20 a 50% de mucosite no trato gastrointestinal, enquanto a com metotrexato e outros antimetabólitos conduz a uma taxa de 20% a 60%, de acordo com a dose de fármaco administrada por ciclo [46].

Tabela 2.5 - Risco de mucosite oral grau 3 e 4 (OMS) de acordo com o protocolo de quimioterapia [46]

Regime quimioterápico	Número de estudos	Número de pacientes	Risco de mucosite oral grau 3 e 4 (%), escala OMS
Todos os Linfomas Não-Hodgkin (LNH)	19	1444	6,55
LNH-15: regime Linfoma Não-Hodgkin 15	1	100	3,00
Ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona	9	623	4,82
Ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + prednisona, dose intensificada.	4	231	7,85
Ciclofosfamida + doxorrubicina + vincristina + etoposido + prednisona	2	346	10,40
Ciclofosfamida + etoposido + vincristina + prednisona/ifosfamida + metotrexato-dexametasona	3	144	4,17
Todos os de mama	21	2766	4,08
Doxorrubicina, taxano, ciclofosfamida - administrado sequencialmente	4	594	2,29
Doxorrubicina + ciclofosfamida, taxano - administrado sequencialmente	2	515	2,80
Doxorrubicina, ciclofosfamida + taxano - administrado sequencialmente	1	19	5,26
Doxorrubicina, taxano - administrado sequencialmente	2	60	4,17
Doxorrubicina + taxano	1	36	8,33
5-FU + doxorrubicina + ciclofosfamida (semanalmente)	1	30	3,33
Doxorrubicina + ciclofosfamida (semanalmente)	1	22	13,64
Taxano, paclitaxel (semanalmente)	2	87	2,87
Docetaxel + doxorrubicina + ciclofosfamida	7	1403	4,92
Todos os de pulmão (sem radioterapia)	49	4750	0,79
Platina + paclitaxel	16	2009	0,49
Platina + paclitaxel (baixa dose)	1	49	1,02
Platina + docetaxel	1	38	1,32
Platina + paclitaxel + outro	7	451	1,47
Platina + docetaxel + outro	1	83	0,60
Gemcitabina + platina	18	1476	1,08
Gemcitabina + paclitaxel	2	109	1,84
Gemcitabina + vinorelbina	1	67	0,75
Vinorelbina + paclitaxel	1	175	0,29
Vinorelbina + platina	1	203	0,25
Todos os de cólon	10	898	1,67
5-FU + leucovorin + oxaliplatina	5	482	1,35
5-FU + leucovorin + irinotecano	2	79	4,43
Irinotecano + oxaliplatina	3	337	1,48

As incidências exatas de mucosite oral para os diferentes quimioterápicos não são totalmente conhecidas. Portanto, estudos de monitoramento das reações adversas dos medicamentos devem ser realizados para ser obtida a exata incidência de mucosite oral para cada quimioterápico [45]. Essa informação é importante para o manejo dos pacientes sob o risco de desenvolverem mucosite oral, a fim de prevenir o seu surgimento ou amenizar os seus sinais e sintomas.

2.4 Tratamentos para a Mucosite Oral

2.4.1 Considerações Gerais

O manejo da mucosite oral exige uma equipe multidisciplinar, pois o paciente necessita de um suporte nutricional especial, controle da dor, inspeção da condição e da higiene orais, tratamento das infecções orais, tratamento paliativo da xerostomia e intervenções terapêuticas para a mucosite oral. Algumas vezes, a mucosite oral gera interrupções no tratamento quimioterápico e radioterápico, diminuindo as chances de sucesso do tratamento, aumentando o tempo de hospitalização e levando, conseqüentemente, ao aumento dos custos do tratamento [4, 6, 7, 28, 29, 46-49].

A dor é o principal sintoma da mucosite oral, afetando significativamente as funções orais básicas, como a nutrição e a higiene bucal, e a qualidade de vida do paciente. Assim, o controle da dor é muito importante [50, 51].

Entre os tratamentos paliativos podemos citar bochechos com solução salina, lascas de gelo – conhecido como crioterapia – e bochechos tópicos contendo anestésico, como, por exemplo, os de lidocaína a 2%. Esses bochechos anestésicos proporcionam alívio por um curto espaço de tempo. Existem outros agentes tópicos bioaderentes à mucosa que são não anestésicos, mas formam um revestimento de proteção sobre a mucosa ulcerada, podendo, dessa forma, reduzir a dor. Destes, o sucralfato é o mais estudado, porém não há recomendação do seu

uso para a mucosite oral induzida por quimioterapia, uma vez que há falta de resultados consistentes sobre a sua eficácia [7, 47, 48]. Além disso, a maioria dos pacientes com altos graus de mucosite oral necessitam de analgésicos sistêmicos, incluindo muitas vezes os opióides, para o satisfatório alívio da dor [7,48].

Vários agentes foram testados para diminuir a gravidade ou prevenir a mucosite oral (Tabela 2.6). A maioria dos tratamentos é paliativa e entre eles podemos citar: citoprotetores, fatores de crescimento, vitamina E, suplementos metabólicos, antibióticos, antimicrobianos, agentes lubrificantes, anti-inflamatórios (como a benzidamina e a L-glutamina), crioterapia, enxaguatórios bucais, anestésicos tópicos, antioxidantes (como a amifostina e a N-acetilcisteína), terapia gênica e, recentemente, as fototerapias com LASER e LED [4, 6, 7, 28-30, 46, 52-55].

Tabela 2.6 - Alguns tratamentos para a mucosite oral e suas respectivas formas de ação [7, 29, 30]

Agente	Mecanismo de ação proposto
Amifostina	Remove os radicais livres, reduz as citocinas pró-inflamatórias.
Benzidamina	Estabiliza a membrana, remove EROs, reduz as citocinas pró-inflamatórias, antimicrobiano.
N-acetilcisteína	Antioxidante, suprime a ativação do NF-kB.
L-glutamina	Pode limitar os danos através da redução das deficiências metabólicas induzidas pelo tratamento, promove cicatrização.
Inibidores da esfingomielinase e ceramida	Previne apoptose mediada pela ceramida.
Fatores de crescimento de queratinócitos	Inibe danos mediados por EROs através da ativação de Nrf2, diminui a apoptose de células epiteliais, mitógenos epiteliais.
Antimicrobianos tópicos	Antimicrobiana, reduz as citocinas pró-inflamatórias.
Inibidores de COX-2	Reduz as citocinas pró-inflamatórias, inibe a angiogênese e suprime NF-kB.
Crioterapia	Uso tópico de gelo antes e durante a administração do quimioterápico diminui a chegada deste na mucosa oral e reduz a gravidade da mucosite.

As recomendações para o cuidado oral com base em revisões sistemáticas estão disponíveis e regularmente atualizadas por três grandes grupos: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* e *Oncology Nursing Society* [56].

Na revisão da *Cochrane* 2010, foram analisados 32 estudos e o LASER de baixa intensidade foi a única intervenção que promoveu uma redução na mucosite grave [56, 57]. Mais recentemente, na revisão da *Cochrane* de 2011, nove

intervenções demonstraram algum benefício no que diz respeito à prevenção ou redução da gravidade da mucosite associada com o tratamento do câncer. Para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia, a mucosite oral pode ser prevenida por aloe vera, mel e pastilhas ou pasta de antibiótico composta por polimixina, tobramicina e anfotericina. Para os pacientes com câncer hematológico sob tratamento quimioterápico ou transplante de células-tronco, a crioterapia pode ser eficaz. As outras 5 intervenções abrangem o alopurinol, amifostina, glutamina intravenosa, fator de crescimento de queratinócito e tratamento com LASER. Estas terapias mostraram ser eficazes em pacientes com diferentes tipos de câncer e submetidos a diferentes tratamentos [58].

A *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO)* recomenda o uso de escova dental macia, instrução dos pacientes e profissionais sobre os protocolos de cuidado oral, instrumentos válidos de avaliação de dor e de saúde bucal, e a inclusão de cirurgiões-dentistas na equipe multiprofissional. Sugerem que, em pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), a analgesia da mucosite oral seja de controle do paciente por meio do uso de morfina. Pastilhas de sucralfato e antimicrobianas não foram indicadas para a prevenção da mucosite oral induzida por radiação. Já a benzidamina foi recomendada para a mucosite induzida por radioterapia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam uma dose moderada de radiação. Embora a benzidamina esteja disponível na Europa e no Canadá, ela não é aprovada pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos. A clorexidina não foi indicada para prevenir a mucosite oral induzida tanto por radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço quanto por quimioterapia. Enquanto isso, a crioterapia foi receitada para bolus de 5-fluorouracil (5-FU) e de edatrexate e para doses elevadas de melfalano. O uso do fator-1 de crescimento de queratinócitos, a palifermina, foi aconselhado 3 dias antes do tratamento de condicionamento e 3 dias após o transplante para os pacientes que receberam altas doses de quimioterapia e irradiação corporal total seguido de transplante de células-tronco autólogo para doenças hematológicas malignas. Os enxaguatórios com fator estimulador de colônia granulocítica-macrofágica não foram recomendados para a prevenção da mucosite em pacientes que realizam o TCTH.

A fototerapia com LASER de baixa intensidade (FLBI) foi recomendada para reduzir a incidência de mucosite oral em pacientes submetidos à alta dose de quimioterapia ou quimiorradioterapia antes do TCTH [7, 56].

A *Oncology Nursing Society (ONS)* classifica as intervenções com base na força da evidência em: recomendadas para a prática, provavelmente eficaz, benefícios contrabalanceados com os danos, eficácia não estabelecida, eficácia improvável, não é recomendado para a prática e opinião de especialistas. Segundo a ONS, protocolos de cuidados orais que incluem escova de dente macia substituída regularmente e o fornecimento de avaliação oral sistemática foram os únicos identificados como tendo embasamento científico suficiente para serem recomendados para a prática baseada no mais alto nível de evidência disponível. A crioterapia, para pacientes submetidos à quimioterapia com bolus de meia-vida curta – como bolus de 5-FU e melfalan –, e a palifermina, para pacientes com malignidades hematológicas submetidos ao TCTH autólogo, foram identificados como provável que sejam eficazes. O protocolo de cuidados orais da ONS apresenta as seguintes recomendações para os pacientes [56]:

- Colaborar com uma equipe multidisciplinar em todas as fases do tratamento.
 - Escovar todas as superfícies dos dentes por pelo menos 90 segundos, duas vezes por dia, utilizando uma escova macia.
 - Permitir que a escova de dente seque antes que seja guardada.
 - Usar fio dental pelo menos uma vez por dia ou como recomendado pelo médico.
 - Enxaguar a boca quatro vezes ao dia com um enxaguatório suave.
 - Evitar tabaco, álcool, alimentos irritantes (ácidos, quente, áspero e picante).
 - Usar hidratantes à base de água para proteger os lábios.
 - Manter a hidratação adequada.
 - Fornecer instrução escrita e educação aos pacientes sobre os itens acima.
- Verificar se eles compreenderam e assimilaram as informações.
- Lavagens suaves com solução salina normal, bicarbonato de sódio ou uma mistura de bicarbonato de sódio e de solução salina para remover detritos soltos e auxílio com hidratação oral também são recomendados.

Esses três grupos, a Cochrane, MASCC/ISOO e ONS, renovam continuamente suas recomendações conforme novas pesquisas vão surgindo. Com isso, o profissional de saúde deve ficar atento constantemente às atualizações, sempre com uma postura crítica.

2.4.2 Fototerapia com LASER

2.4.2.1 *Propriedades do LASER*

LASER é o acrônimo de *Light Amplification Stimulation Emission Radiation*, que em português significa amplificação da luz por emissão estimulada da radiação. O feixe do LASER é monocromático, coerente e colimado, isto é, emite fótons com o mesmo comprimento de onda, com coerência espacial e temporal e que apresentam uma trajetória unidirecional. Fótons são “pacotes de energia” que são produzidos quando um elétron, que é excitado e levado a um nível de energia superior, retorna ao seu estado fundamental – estado de mais baixa energia. O fóton ao interagir com o tecido pode sofrer reflexão, refração, espalhamento, absorção ou transmissão [59]. Para gerar efeito biológico, o fóton necessita ser absorvido por moléculas do tecido conhecidas como cromóforos ou fotorreceptores. Estes podem ser moléculas da membrana celular, enzimas ou outro componente celular ou extracelular que apresente afinidade por determinado comprimento de onda. A hemoglobina, porfirinas, flavinas e citocromos mitocondriais são alguns exemplos de cromóforos [60, 61].

Nestes cromóforos, a energia luminosa é transformada em outro tipo de energia, que será utilizada nas funções metabólicas da célula [62, 63]. Em fotobiologia, ocorrem duas formas de reações: as primárias, induzidas pela luz, e as secundárias que ocorrem na ausência de luz [64].

Nas reações primárias, existem alguns mecanismos que explicam como o LASER interage com as células. Um desses mecanismos consiste na absorção da

luz pelas enzimas mitocondriais que leva ao aquecimento local e à liberação de Ca^{+2} mitocondrial para o citoplasma [65]. Outro modelo é elucidado pela teoria de Karu, onde a absorção da luz por flavinas e citocromos da cadeia respiratória mitocondrial leva a alterações no transporte de elétrons na mitocôndria e, conseqüentemente, resultará no aumento da produção de ATP [66-69]. O terceiro mecanismo consiste no efeito fotodinâmico, ou seja, as porfirinas endógenas fotoinduzem oxigênios singletos [70-73]. No quarto modelo, o LASER provoca modificações fotofísicas nos canais de Ca^{+2} da membrana celular, ativando-os e induzindo a entrada de Ca^{+2} para o compartimento intracelular, que propicia o estímulo para que aconteça a proliferação celular [74-76]. Esses mecanismos provavelmente ocorrem simultaneamente no tecido irradiado pelo LASER [64].

Nas reações secundárias, onde há ausência de luz, acontece a transdução e a amplificação das reações primárias. Após a absorção do LASER em baixa intensidade pelos cromóforos da cadeia respiratória das mitocôndrias ocorre uma série de reações bioquímicas dentro da célula que resultam no aumento da síntese de ATP [66-68]. Outros efeitos secundários da fototerapia consistem no aumento do metabolismo celular; aumento da síntese de DNA e RNA no núcleo celular, com conseqüente proliferação celular e síntese de proteína – como fibras colágenas –; diferenciação celular; alteração no potencial de ação de células nervosas; efeitos sobre o sistema imunológico; estimulação da microcirculação e formação de capilares [77-84].

Nos tecidos, essas reações primárias e secundárias desencadeadas pela fototerapia com LASER de baixa intensidade (FLBI) resultam nos seguintes macroefeitos: anti-inflamatório, analgésico e de biomodulação [67, 68, 82, 85-94].

O efeito biomodulatório advém do estímulo da proliferação celular e da síntese de macromoléculas [67, 68, 82, 86, 88-93]. Alguns estudos demonstram que a FLBI estimula a produção de colágeno pelos fibroblastos e aumenta a taxa de crescimento das células epiteliais [86, 89].

Enquanto isso, o efeito anti-inflamatório deve-se ao aumento da microcirculação, inibição de fatores quimiotáticos – como prostaglandinas e serotoninas –, aumento da drenagem linfática e aumento do número de células de defesa. Há autores que defendem que a FLBI desencadearia também a ativação de

linfócitos T supressores e a modulação de secreção de histamina, prostaglandinas (PGE2), quininas e TNF, o que levaria a uma diminuição da resposta inflamatória [85, 88, 93]. Além disso, há indícios que a FLBI pode atuar nos níveis de EROs e citocinas pró-inflamatórias, as quais contribuem para a patogênese da mucosite [7].

Já o efeito analgésico ocorre devido ao aumento da liberação de opióides endógenos – como endorfinas e encefalinas –; ao aumento da microcirculação, que favorece a eliminação de substâncias algógenas; à modulação de nociceptores através do aumento do limiar de dor; à modulação da produção de prostaglandinas (PGE2), e bloqueio na despolarização de fibras nervosas [85, 87, 88, 90-92]. Considerando ainda o efeito analgésico, Yan et al. mostraram que a FLBI suprime a sinalização da fibra aferente e modula a transmissão sináptica em neurônios do corno dorsal, incluindo a inibição da substância P [94].

2.4.2.2 LASER e Mucosite Oral

Apesar de existirem diversos trabalhos que pesquisam a FLBI, há também muita controvérsia com relação à dosimetria, ou seja, os parâmetros relacionados aos equipamentos e ao modo de aplicação da luz [7, 52, 92, 94-108]. Diversos autores relataram um efeito positivo da FLBI na reparação da mucosite oral e consequentemente na redução da severidade da mesma, tanto em pacientes quanto em animais que foram submetidos à quimioterapia, à radioterapia ou a ambas as terapias [52, 95-99, 101-111]. Em várias pesquisas clínicas também se notou que a FLBI apresenta uma ação analgésica sobre a dor causada pelas lesões de mucosite [52, 95-98, 101, 103, 107, 108]. Além disso, a FLBI é uma técnica bem aceita pelos pacientes, simples, indolor, atraumática e com um excelente custo-benefício [52, 95-99, 101-108, 111].

Pesquisas comprovam que a FLBI melhora a qualidade de vida dos pacientes oncológicos, assim como diminui as chances de interrupção do tratamento do câncer em decorrência das lesões na cavidade oral que impedem as funções orais básicas, causam dor e podem predispor a infecções locais e sistêmicas. Dessa forma, a FLBI

contribui para o sucesso do tratamento do câncer e reduz os custos do mesmo [52, 95-99, 101-108, 111].

Pesquisas com animais elucidaram alguns dos mecanismos de ação do LASER sobre a mucosite oral [109, 110]. Lopes et al. [109] estudaram o efeito da FLBI na mucosite oral induzida por 5-FU em hamsters. Os autores observaram que a resposta do tecido à terapia LASER varia de acordo com os parâmetros de irradiação e concluíram que a FLBI parece reduzir a severidade da mucosite, pelo menos em parte, ao reduzir os níveis de COX-2. Estes mesmos autores, em outro estudo com FLBI na mucosite oral induzida por 5-FU em hamsters, notaram que há um aumento da organização do colágeno em resposta à terapia LASER (660nm, 35mW), o que indica que ela promove a cicatrização da ferida. A FLBI também parece ter um efeito anti-inflamatório, evidenciado através da redução da infiltração de neutrófilos [110].

Há um grande número de pesquisas clínicas que avaliam o efeito da FLBI sobre a mucosite oral induzida pelo tratamento do câncer [52, 95-108]. Em relação à mucosite oral gerada pela radioterapia de cabeça e pescoço, estudos evidenciam a ação benéfica da FLBI sobre a prevenção e tratamento dessa patologia [52, 95-97].

Bensadoun et al. [95] estudaram o efeito preventivo do LASER de baixa intensidade de hélio-neônio (He-Ne) sobre a mucosite oral em 30 pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço com dose total de 65 Gy, sem cirurgia prévia ou quimioterapia concomitante. A aplicação de LASER foi realizada em 5 dias consecutivos em cada semana, durante as 7 semanas do tratamento radioterápico. Os parâmetros de aplicação do LASER foram os seguintes: potência de 60mW; comprimento de onda de 632,8nm; 33 segundos por ponto; e densidade de energia de $2\text{J}/\text{cm}^2$. Foram aplicados um total de 9 pontos nas seguintes regiões: terço posterior das superfícies internas das mucosas jugais, palato mole e pilares amigdalianos anteriores. Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos, onde um recebia o LASER e o outro o placebo. A avaliação do grau de mucosite e da intensidade da dor foi realizada por um médico “cego” – que não sabia a qual grupo o paciente pertencia – através da escala da OMS e da EVA, respectivamente. Os autores relataram que a irradiação com LASER promoveu a redução na severidade e duração da mucosite oral e alívio da dor.

Arun Maiya et al. [96] pesquisaram o efeito do LASER de He-Ne de baixa intensidade na prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia (dose total de 66 Gy) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. O grau de mucosite foi analisado através da escala da OMS e a intensidade da dor por meio da EVA. Os pacientes foram randomizados em grupo LASER e grupo controle, com 25 pacientes em cada. Os pacientes eram atendidos 5 dias por semana durante todo tratamento radioterápico. O tempo de aplicação do LASER em cada consulta era de 3 minutos (632,8nm, 10mW e $1,8\text{J}/\text{cm}^2$) e os pacientes do grupo controle recebiam analgésicos orais, aplicação local de anestésicos, lavagem com substância salina a 0,9% e povidine. Ao final da radioterapia, a dor média e o grau de mucosite foram significativamente menores ($p<0,001$) no grupo que recebeu LASER do que no controle, evidenciando a eficácia da LASERterapia.

Simões et al. [52] examinaram o efeito de diferentes protocolos de fototerapia a LASER sobre o grau de mucosite e a intensidade de dor em pacientes submetidos a radioterapia. Trinta e nove pacientes foram divididos em três grupos: grupo 1, onde as irradiações foram realizadas três vezes por semana usando o LASER de baixa intensidade; grupo 2, onde os LASERs de alta e baixa intensidade foram usados combinados três vezes por semana; e grupo 3, onde os pacientes receberam irradiação do LASER de baixa intensidade uma vez por semana. O LASER de baixa intensidade utilizado foi um diodo InGaAlP (660nm, 40mW, $6\text{J}/\text{cm}^2$, 0,24J por ponto) e o de alta potência foi um GaAlAs (808nm, $1\text{W}/\text{cm}^2$). A mucosite oral foi avaliada em cada sessão de acordo com a escala NCI e a dor foi avaliada através da EVA. Ao final do estudo, verificou-se que todos os protocolos levaram à manutenção dos escores de mucosite oral até a última sessão de radioterapia. A terapia com LASER 3 vezes por semana também manteve os níveis de dor. No entanto, os pacientes submetidos ao tratamento uma vez por semana tiveram um aumento significativo da dor e a associação do LASER de baixa e alta potência levou a um aumento do tempo de cicatrização. Com isso, concluiu-se que o melhor protocolo para o tratamento da mucosite oral e para promover a analgesia era o que utilizava o LASER de baixa intensidade 3 vezes por semana.

Carvalho et al. [97] em um estudo clínico randomizado duplo-cego, mostraram que a FLBI parece ser eficaz no controle do grau de mucosite e da intensidade da

dor durante a radioterapia de cabeça e pescoço. Setenta pacientes com tumores malignos na cavidade oral ou orofaringe foram divididos aleatoriamente entre o grupo 1 (660nm, 15mW, 3,8J/cm², spot com 4mm² de tamanho) e o grupo 2 (660nm, 5mW, 1,3J/cm², spot com 4mm² tamanho). Ambos começaram a LASERterapia no primeiro dia da radioterapia. A mucosite oral foi avaliada diariamente e semanalmente com as escalas NCI e OMS. A dor oral foi aferida diariamente com a escala visual analógica antes da aplicação do LASER. Os pacientes do grupo 1 apresentaram um tempo médio de 13,5 dias para apresentar mucosite grau 2, enquanto os pacientes do grupo 2 tiveram um tempo médio de 9,8 dias (ambos OMS e NCI, p=0,005). Além disso, o grupo 2 também apresentou um grau de mucosite maior que o grupo 1 com diferenças significativas encontradas nas semanas 2 e 4. Os pacientes do grupo 1 relataram níveis mais baixos de dor (p=0,004). Dessa forma, ficou evidente o efeito positivo da FLBI sobre a mucosite oral.

Enquanto isso, pesquisas clínicas, que avaliam o efeito da FLBI sobre a mucosite oral induzida pela quimioterapia ou quimiorradioterapia de cânceres não localizados na região de cabeça e pescoço, também apresentaram resultados positivos da ação dessa terapia sobre a prevenção e tratamento da mucosite oral [98-106].

Cowen et al. [98] avaliaram a eficiência do LASER de He-Ne na prevenção da mucosite oral induzida por alta dose de quimiorradioterapia antes do TCTH autólogo. Trinta pacientes foram randomizados para receber ou LASER profilático ou placebo. A LASERterapia (632,8nm, 60mW, 1,5J/cm², 10 segundos por ponto, com energia total de 54J por sessão) foi realizada diariamente do dia -5 ao -1 em 5 sítios anatômicos da mucosa oral. O LASER foi aplicado em 15 pontos de cada sítio, que eram os seguintes: mucosa labial inferior e gengiva adjacente, mucosa labial superior e gengiva adjacente, mucosa bucal e gengiva adjacente, ventre e lateral de língua e assoalho bucal. O exame oral foi realizado diariamente do dia zero ao +20. A mucosite foi classificada de acordo com um guia de exame oral que possuía uma escala de 16 itens. Neste trabalho, o tratamento com LASER de He-Ne foi bem tolerado, aplicável em todos os casos, e reduziu o aparecimento e a severidade da mucosite oral induzida por alta dose de quimiorradioterapia, assim como diminuiu a dor oral e a xerostomia e melhorou a capacidade de engolir dos pacientes.

Antunes et al. [99] investigaram os efeitos clínicos da FLBI na prevenção e na redução da severidade da mucosite oral induzida pelo condicionamento para o TCTH autólogo ou alogênico. Foram randomizados 38 pacientes em 2 grupos, onde um recebeu LASER e o outro, placebo. O LASER era um diodo InGaAlP (660nm, 50mW, 4J/cm², fibra óptica com 0,196 cm² de área de secção transversa, 16,7 segundos por ponto) e foram aplicados 15 pontos por região, que eram as seguintes: lábio superior (mucosa e vermelhão do lábio); lábio inferior (mucosa e vermelhão do lábio); mucosa bucal; dorso, ventre e lateral da língua; assoalho da boca e palato duro e mole. A avaliação do grau de mucosite foi feita usando a *Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS)* e a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS). No grupo LASER, 94,7% dos pacientes tinham um grau de mucosite (OMS) inferior ou igual a 2, incluindo 63,2% com grau 0 e 1. Já no grupo controle, 31,5% dos pacientes tinham um grau de mucosite inferior ou igual a 2. Usando o OMAS, 5,3% do grupo LASER apresentou úlceras de 9,1 cm² a 18 cm², contra 73,6% do grupo controle (p=0,003). Os resultados desta pesquisa sugerem que a utilização da FLBI em pacientes que foram submetidos ao TCTH reduz a incidência e a severidade da mucosite oral.

Cruz et al. [100] analisaram em um ensaio clínico randomizado o uso do LASER de baixa intensidade na prevenção ou redução da severidade da mucosite oral, em pacientes com 3 a 18 anos de idade. Sessenta pacientes foram divididos em 3 grupos: os pacientes do grupo 1 recebiam o condicionamento para o transplante de células-tronco hematopoéticas; os do grupo 2 recebiam irinotecano ou ifosfamida, carboplatina e etoposido; e os do grupo 3 eram tratados com outras combinações de quimioterápicos. Em cada grupo, os pacientes eram randomizados para receber ou não tratamento com LASER. Os pacientes que receberam intervenção foram irradiados com LASER durante 5 dias consecutivos após o início da quimioterapia (780nm, 60mW, 4J/cm²). A fototerapia foi realizada em 5 áreas da cavidade oral: mucosa jugal, mucosa labial, borda lateral de língua, palato mole e região sublingual. O grau de mucosite oral foi avaliado pela escala da OMS e do *National Cancer Institute (NCI)* e os exames foram feitos nos dias 1, 8 e 15 por um profissional “cego”. Este estudo não mostrou nenhuma evidência de benefício do

uso profilático do LASER de baixa intensidade em crianças e adolescentes tratados com quimioterapia quando o cuidado oral ideal foi fornecido.

Schubert et al. [101] em um estudo fase III randomizado duplo-cego controlado por placebo, comparou a capacidade de dois diferentes LASERs de diodo de baixa intensidade, o de 650nm e o de 780nm, para prevenir a mucosite oral em pacientes condicionados com quimioterapia ou quimiorradioterapia para o TCTH. Para avaliar o grau de mucosite foi utilizada a escala *Oral Mucositis Index* (OMI) e para avaliar a dor a EVA. Setenta pacientes foram randomizados em três grupos: LASER de 650nm ($2\text{J}/\text{cm}^2$), LASER de 780nm ($2\text{J}/\text{cm}^2$) ou placebo. Todos os pacientes receberam tratamento diariamente para a mucosa labial inferior, mucosa bucal direita e esquerda, superfícies laterais e ventral da língua e assoalho bucal. O tratamento começou no primeiro dia de condicionamento e continuou até o dia +2, após o TCTH. Os resultados deste estudo mostraram que o comprimento de onda de 650nm reduziu a severidade da mucosite oral e os escores de dor e que a FLBI foi bem aceita pelos pacientes.

Genot-Klastersky et al. [102] realizaram dois ensaios clínicos que testaram a FLBI. No primeiro, objetivaram avaliar o efeito preventivo da FLBI em pacientes com vários tumores sólidos tratados com quimioterapia, onde todos desenvolveram mucosite severa após uma quimioterapia anterior idêntica. No segundo, analisaram a ação terapêutica da FLBI em pacientes com tumores hematológicos em tratamento com quimioterapia e com mucosite oral de grau baixo. O tratamento com FLBI foi realizado na forma de varredura, combinando um LASER visível de 100mW de potência e um infravermelho com potência de 50, 250 e 500mW. A densidade de energia média aplicada nas áreas de tratamento foi de $2\text{J}/\text{cm}^2$, durante um período médio de 33 segundos por ponto, sendo que cada sessão durou cerca de 6 minutos. As áreas irradiadas foram as seguintes: lábios, mucosas jugais, língua, palato e véu palatino, gengivas e freio lingual. Vinte e seis pacientes foram inscritos no primeiro estudo e 36 foram randomizados no segundo estudo. Os resultados desta pesquisa mostraram que a FLBI é uma abordagem eficaz e segura para prevenir ou tratar a mucosite oral induzida por quimioterapia.

Abramoff et al. [103] conduziram um estudo clínico randomizado e controlado por placebo com o intuito de medir a eficácia e viabilidade da FLBI na prevenção e

tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia em pacientes jovens. Um total de 21 pacientes foram incluídos na pesquisa. O grau de mucosite foi analisado através da escala da NCI e a intensidade da dor por meio da EVA. Os pacientes sem mucosite, submetidos à quimioterapia, foram aleatoriamente alocados ou no grupo que recebeu LASERterapia profilática (grupo 1, n=8) ou no grupo que teve tratamento com luz placebo (grupo 2, n=7). Os pacientes que já apresentavam mucosite recebiam aplicação de LASER para fins terapêuticos (grupo 3, n=6). Os níveis séricos de granulócitos foram anotados e comparados com a progressão da mucosite. Foi utilizado o diodo LASER, com 685nm de comprimento de onda, potência de 35mW, 2J de energia por ponto, 54 segundos por ponto e uma dose de 72J/cm². Foram aplicados 19 pontos no total. No grupo 1, a maioria dos pacientes (73%) não apresentaram mucosite e 18% apresentaram grau 1 de mucosite. No grupo 2, desenvolveram mucosite oral 73% dos indivíduos. No grupo 3, os pacientes exibiram alívio da dor e uma diminuição na severidade da mucosite, mesmo quando eles tinham granulocitopenia grave. Com isso, eles concluíram que a facilidade de utilização da FLBI, a alta aceitação pelo paciente e os resultados positivos obtidos, tornam esta terapia viável para a prevenção e tratamento da mucosite em pacientes jovens.

Eduardo et al. [104] mostraram os efeitos da FLBI sobre a mucosa oral de pacientes submetidos a TCTH alogénico ou autólogo. Foram coletadas informações de 30 pacientes sobre idade e sexo, tipo de doença de base, regime de condicionamento, tipo de transplante, ausência ou presença de dor relacionada com a cavidade oral, grau de mucosite – avaliada pela escala da OMS – e as reações adversas ou eventos incomuns. Estes pacientes foram tratados com LASER de diodo (InGaAlP, 660nm, 40mW, área do spot de 0,036 cm²) diariamente e foi utilizada uma densidade de energia de 4J/cm² para a prevenção e 6J/cm² para o tratamento das lesões de mucosite oral. As sessões de LASERterapia começaram no primeiro dia de pré-condicionamento para TCTH e continuaram até o dia do transplante de medula ou até quando o paciente não apresentasse mais mucosite oral. As áreas bucais tratadas foram o lábio inferior e superior, mucosa labial inferior, mucosa jugal direita e esquerda, as bordas laterais da língua, a parte ventral da

língua e assoalho bucal. Os baixos graus de mucosite oral obtidos neste estudo evidenciaram a ação positiva da FLBI.

Kuhn et al. [105] realizaram um estudo randomizado controlado por placebo para determinar se a FLBI pode reduzir a duração da mucosite oral em crianças e adolescentes que receberam quimioterapia e TCTH. Os 21 pacientes receberam intervenção durante 5 dias consecutivos. O grupo da FLBI (n=9) foi tratado com LASER de GaAlAs (830nm, 100mW, 4J/cm²) e o grupo placebo (n=12) foi submetido ao tratamento simulado. O grau de mucosite foi avaliado clinicamente e diariamente utilizando a versão 2.0 da escala NCI-CTC, desde o diagnóstico da mucosite até a cicatrização completa das lesões. O estudo evidenciou que a LASERterapia pode diminuir a duração da mucosite oral induzida por quimioterapia.

Chor et al. [106] verificaram o efeito profilático da FLBI em um estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo. Trinta e quatro pacientes adultos submetidos ao transplante autólogo receberam o tratamento placebo ou a FLBI diariamente, de D-7 a D0. O LASER de diodo (AsGaAl, 50mW, 660nm) foi aplicado bilateralmente nos seguintes locais: parede posterior da orofaringe; mucosa jugal; palato duro e mole; dorso, faces ventral e lateral da língua; assoalho da boca; mucosa labial superior e inferior; e vermelhão do lábio. Os pacientes do grupo controle receberam a mesma forma de tratamento simulada. A avaliação foi realizada diariamente a partir de D-2 até a alta hospitalar por médicos treinados, utilizando a escala de Tardieu. Houve uma tendência para uma menor proporção de pacientes com febre de origem desconhecida no grupo do LASER (35% versus 65%, p=0,09), sugerindo que a prevenção da mucosite pode reduzir a frequência de infecção. Este estudo mostrou uma redução da duração e da severidade da mucosite oral, sugerindo que a FLBI deve ser incorporada no cuidado geral de pacientes submetidos ao TCTH.

Bjordal et al. [107] por meio de uma revisão sistemática e meta-análise de 11 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, observaram que há evidências de que a FLBI pode prevenir e tratar a mucosite oral induzida pelo tratamento do câncer, reduzir a intensidade da dor e diminuir a duração e a severidade dos sintomas de mucosite oral, com energias que variam de 1 a 6J por ponto. Uma limitação encontrada por estes pesquisadores foi o pequeno tamanho da

amostra dos ensaios clínicos incluídos. Entretanto, a qualidade científica global dos ensaios foi metodologicamente aceitável. Nas recomendações da MASCC, a FLBI é caracterizada como promissora, mas seu uso clínico mais difundido está limitado devido à variabilidade grande de operador e ao equipamento caro (LASERs a gás). Os LASERs utilizados nos ensaios revisados foram de diodo, os quais são relativamente baratos e substituíram os LASERs a gás, que são mais caros e antigos. Esses pesquisadores revelaram um equívoco comum na literatura: doses clínicas relatadas para LASERs de diodo com tamanhos de spot pequenos em Joules/cm² ao invés de em Joules. Com isso, o tempo de irradiação será muito curto se o tamanho do spot for extremamente pequeno. Isto levou, em um dos ensaios incluídos na revisão – o de Cruz et al. –, a subdosagens (3 segundos por ponto). Por isso, esses autores recomendaram que as doses nos estudos clínicos sejam apresentadas em Joules. Comprimentos de onda vermelhos (633 a 685nm) e infravermelhos (780 a 830nm) foram incluídos nesta revisão. As doses variaram de 1 a 6J, exceto o ensaio com subdosagem que encontrou efeito não significativo com uma dose de 0,18J. O tempo de aplicação por ponto varia consideravelmente com o tamanho do spot do LASER, mas os autores recomendam pelo menos 17 segundos de irradiação por ponto para a FLBI alcançar resultados benéficos (Tabela 2.7). A mediana do tempo de aplicação encontrada nos estudo foi de 50 segundos [107].

Tabela 2.7 – Características dos ensaios clínicos da revisão de Bjordal et al. [107]

Primeiro autor (ano)	Número de pacientes (terapia para o câncer)	λ (nm)	Potência do LASER (mW)	Tamanho do spot (cm ²)	Dose (J)	Tempo de Irradiação (s)	Resultado e efeito
Cowen 1997	30 (quimio/radio)	633	30	0,5	3,5	105	Dias+/ OMI+
Bensadoun 1999	30 (radioterapia)	633	60	0,5	2	33	Dor+/ OMI+
Arun Maiya 2006	50 (radioterapia)	633	10	1,0	4	600	Dor+/ OMI+
Schubert 2007	70 (transplante)	650/780	40/60	0,04	2	33-50	655nm somente Dor+/ OMI+
Cruz 2007	60 (quimio/radio)	633	50	0,04	0,18	3	n.s.
Kuhn 2007	34 (quimioterapia)	830	100	0,06	6	54	Dias+/ OMI+
Antunes 2007	38 (transplante)	660	47	0,2	4	17	Dor+/ OMS+
Gennot-Klastersky 2008	36 (quimioterapia)	650	100	0,45	5	33	Dias+/ OMI+
Kuhn 2009	21 (quimio/radio)	830	100	0,06	6	56	Dias+/ OMI+
Abramoff 2009	22 (quimioterapia)	685	35	0,5	3	54	Dias+/ OMI+
Chor 2009	24 (quimioterapia)	660	50	?	2	40	Dias+/ outra escala-

A primeira coluna identifica o ensaio pelo sobrenome do primeiro autor e o ano de publicação. Outras colunas representam: tamanho da amostra (tipo de tratamento para o câncer, onde quimio significa quimioterapia e radio, radioterapia); comprimento de onda do LASER em nm, potência do LASER em mW; tamanho do spot em cm²; dose em Joules; tempo de irradiação por ponto (em segundos); os resultados relatados incluindo as escalas de severidade da mucosite (OMS ou OMI), dor, duração da mucosite oral em dias e dicotomização dos resultados globais dados por: (+) significativamente a favor da FLBI, (-) não significante entre FLBI e placebo.

Esses pesquisadores também sugeriram que a FLBI precisa ser realizada pelo menos em dias alternados durante a realização da quimioterapia e radioterapia, ou enquanto as úlceras de mucosite oral estiverem presentes. Para a prevenção e tratamento da mucosite, eles propuseram que a FLBI seja realizada com um LASER de diodo vermelho ou infravermelho, com saídas de 10 a 100 mW e de maneira pontual, isto é, não utilizar a aplicação em varredura. Os parâmetros de aplicação estão resumidos na Tabela 2.8 [107].

Tabela 2.8 - Resumo dos parâmetros do LASER recomendados para o tratamento da mucosite oral [107]

Comprimento de onda (nm)	Potência do LASER (mW)	Tamanho do spot (cm ²)	Dose por ponto (J)	Tempo de irradiação mínimo por ponto (s)	Número mínimo de pontos de irradiação	Número mínimo de sessões por semana durante o tratamento do câncer	Número mínimo de dias para começar a FLBI antes do tratamento do câncer (para prevenção)
Vermelho (633-685)	10-60	0,1-1,0	3	30	6	3	7
Infravermelho (780-830)	50-100	0,1-0,5	6	30	6	3	7

Os pesquisadores também notaram que os diferentes tratamentos para o câncer pareceram não interferir com os efeitos benéficos da FLBI. Para a FLBI profilática, esses autores também recomendaram que futuros estudos sejam feitos com o objetivo de comparar o início do tratamento com LASER em diferentes momentos antes do tratamento do câncer, com o propósito de evitar o uso desnecessário da FLBI. Além disso, também propuseram que futuras pesquisas sejam realizadas a fim de confrontar a FLBI com a eficácia de agentes farmacológicos para mucosite oral. Em termos de efeitos colaterais, a LASERterapia foi bem tolerada pelos pacientes e não houveram incidentes graves ou retiradas devido à intolerância ao tratamento. Esta revisão sistemática revelou moderada a forte evidência para a eficácia da FLBI na mucosite oral induzida por quimioterapia, radioterapia ou pela combinação de ambas as terapias [107].

Bensadoun e Nair [108], por meio de uma revisão sistemática e meta-análise de 33 artigos, observaram que a FLBI é eficaz na prevenção e tratamento da mucosite oral, reduzindo a duração e a gravidade desta quando ela se manifesta. Também foi observado que a FLBI gera alívio da dor provocada pelas lesões de mucosite. Esses autores recomendam a FLBI com LASER de diodo vermelho ou infravermelho com potência entre 10 a 100mW; dose de 2 a 3J/cm² para tratamento profilático e de 4J/cm², no máximo, para efeito terapêutico; e aplicação do LASER de forma pontual. Além disso, sugerem que as consultas sejam realizadas diariamente ou em dias alternados, sendo feitas, no mínimo, três vezes por semana até a cicatrização da mucosite. Eles concluíram que há moderada a forte evidência em

favor da FLBI e que ela é bem aceita pelos pacientes, relativamente acessível e que, em breve, fará parte da rotina do cuidado oral de pacientes submetidos ao tratamento do câncer.

2.4.3 Fototerapia com Diodo Emissor de Luz

2.4.3.1 Propriedades do LED

LED é o acrônimo de *Light Emitting Diode* (Diodo Emissor de Luz) e é formado por dois tipos de materiais semicondutores: o tipo P, que é pobre em elétrons e o tipo N, que é enriquecido com elétrons. Esses semicondutores emitem luz ao reagir com uma determinada tensão aplicada. O comprimento de onda emitido e a quantidade de energia fornecida estão relacionados com a composição do semicondutor. Ao contrário do que ocorre no LASER, os feixes de luz do LED não apresentam coerência e colimação [112]. Devido à ausência de colimação, ponteiros de acrílico são usadas no LED para colimar a luz de forma conveniente [59]. Mesmo não apresentando cavidade óptica, a banda do espectro eletromagnético gerado pelo LED é semelhante ao do LASER, porém um pouco mais amplo [112]. O LASER apresenta uma maior concentração da fluência em uma pequena faixa espectral – por exemplo, no LASER vermelho de 660nm, a variação é de $\pm 5\text{nm}$. Já no LED, a densidade de energia está compartilhada em uma banda eletromagnética maior ($633 \pm 35\text{nm}$), podendo interagir com um maior número de cromóforos específicos [112].

O LED é monocromático e a sua cor depende da estrutura e da composição dos semicondutores. O semicondutor do LED vermelho ($635 \pm 35\text{nm}$) é formado por índio-gálio-alumínio-fósforo (AlGaInP). Já o semicondutor do LED infravermelho ($880 \pm 30\text{nm}$) é composto por gálio-alumínio-arseneto/gálio-arseneto (GaAlAs/GaAs) [112].

No comprimento de onda do vermelho e infravermelho próximo, o LED pode estimular o metabolismo oxidativo mitocondrial – através da interação da luz com o citocromo c oxidase –, assim como o LASER, acelerando os processos de reparação celular e tecidual e estimulando a proliferação das células, bem como a produção de colágeno, fatores importantes para o processo de cicatrização [113-119]. Alguns autores defendem que o LED representa uma abordagem terapêutica alternativa ao LASER, sendo mais barata e mais rápida que este [114, 115, 117-119]. Esta tecnologia já vem sendo clinicamente utilizada na Dermatologia [113].

Whelan et al. [114] pesquisaram os efeitos da oxigenoterapia hiperbárica e do LED infravermelho próximo na cicatrização de feridas. Como resultado, o LED gerou um aumento de crescimento celular *in vitro* de 140 a 200% em fibroblastos, osteoblastos e células advindas do músculo esquelético de ratos, e aumentos de 155 a 171% no crescimento de células epiteliais humanas normais. Por isso, o tamanho da ferida diminuiu em até 36% em conjunto com a oxigenoterapia hiperbárica em modelos de ratos isquêmicos. Esses autores também afirmaram que o LED promoveu uma melhora das lesões músculo-esqueléticas em pacientes e diminuiu o tempo de cicatrização das feridas.

Whelan et al. [115] avaliaram os efeitos do LED em feridas de ratos diabéticos e observaram que os genes de regeneração tecidual foram significativamente suprarregulados após tratamento com LED, quando comparado com o grupo controle. As integrinas, a laminina, as proteínas de junção de gap, e a superfamília das proteínas motoras cinesina são alguns dos genes envolvidos durante o processo de regeneração e que foram identificados em maior quantidade no local da ferida dos ratos tratados com LED. Diante disso, os autores afirmaram que o LED pode acelerar o processo natural de cicatrização de feridas.

Vinck et al. [116] verificaram que tanto a irradiação com LASER infravermelho (830nm) quanto a com o LED em vários comprimento de onda (950nm, 660nm e 570nm) promoveram o aumento da proliferação de fibroblastos *in vitro* em relação ao grupo controle.

Eells et al. [117] demonstraram que o LED infravermelho próximo promove o aumento da atividade do citocromo oxidase, evita o desenvolvimento de mucosite oral em pacientes pediátricos submetidos ao transplante de medula óssea, melhora

a cicatrização de feridas em camundongos diabéticos através da suprarregulação de genes importantes na promoção da cicatrização de feridas. Além disso, eles afirmaram que, ao contrário do LASER, o LED pode ser projetado em tamanhos maiores sem gerar calor durante o seu uso, permitindo o tratamento de feridas extensas mais rapidamente.

Corazza et al. [120] compararam os efeitos angiogênicos do LASER e do LED vermelhos em feridas induzidas em ratos e observaram que ambos apresentaram resultados semelhantes e positivos, ficando evidente que a coerência da luz não é essencial para a angiogênese.

Dall Agnol et al. [118] compararam o efeito da fototerapia LASER (660nm, 30mW, 6J/cm²) e LED (640 ± 40nm, 30mW) sobre lesões em dorso de ratos diabéticos e não diabéticos. Eles constataram que ambas as terapias geraram aceleração semelhante do processo de cicatrização em relação ao grupo controle, sendo este efeito cicatrizante mais evidente nos ratos diabéticos.

Meyer et al. [119] avaliaram o efeito do LED vermelho (620 a 630nm, 3mW) e verde (515 a 525nm, 3mW) na cicatrização de feridas cutâneas em ratos Wistar. Eles observaram que o tecido de granulação desenvolveu-se mais nos grupos irradiados do que no grupo controle e que a epiteliação nas margens da ferida e a formação de cicatrizes com melhor qualidade ocorreram com o LED vermelho, onde houve maior deposição de colágeno. A fototerapia vermelha não colimada apresentou também melhores efeitos anti-inflamatórios.

2.4.3.2 LED e Mucosite Oral

Na literatura portuguesa e inglesa, há poucos estudos com animais e pacientes com o objetivo de avaliar a eficácia da fototerapia com LED na prevenção e tratamento da mucosite oral gerada pelo tratamento do câncer [45, 55, 117, 121, 122]. Além disso, não foi encontrada, até o presente momento, nenhuma pesquisa clínica que compare os protocolos com a fototerapia LASER e LED vermelhos. Mesmo havendo poucas pesquisas com diferentes dosimetrias e aparelhos LED, a

maioria delas indica que há resultados benéficos quando esta terapia é utilizada [45, 55, 117, 121, 122].

A fototerapia com LED é uma técnica simples, segura e bem aceita pelos pacientes [45, 55, 117, 122]. Alguns autores afirmam também que os LEDs são mais baratos que o LASER e que novas pesquisas devem ser realizadas com o intuito de comprovar a eficácia desta tecnologia [45, 55, 117, 121, 122].

Whelan et al. [114] utilizaram o LED desenvolvido pela NASA para analisar o seu efeito sobre a cicatrização da mucosite oral em pacientes pediátricos com leucemia. O LED (670nm, 4J/cm², 50mW/cm²) foi aplicado diariamente na região extra-oral da hemiface esquerda de cada paciente. A análise do grau de mucosite foi realizada nos dois lados da cavidade oral através do *Oral Mucositis Index* (OMI). A dor oral direita e esquerda e na orofaringe foram avaliadas utilizando a EVA. Os pesquisadores notaram que não houve diferença estatística na dor percebida na região direita e esquerda da cavidade oral e acreditam que isso ocorre porque a luz do LED penetra nos tecidos numa profundidade de até 23 cm. Já a dor na orofaringe foi sempre maior do que a dor na cavidade oral direita e esquerda. Como a luz não se estendia para a região da orofaringe, a dor deste local foi usada como controle. Embora a dor oral e da orofaringe fossem inicialmente semelhantes, a dor oral foi 47% menor que a da orofaringe 7 dias após o transplante. Os autores sugerem que pesquisas com amostras maiores precisam ser realizadas para avaliar o efeito do LED sobre o grau de mucosite oral e para confirmar o efeito analgésico desta terapia.

Eells et al. [117] realizaram um estudo clínico envolvendo 32 pacientes pediátricos submetidos à terapia mieloablativa em preparação para o TCTH. Os pacientes foram examinados por dois dentistas treinados na avaliação do *Oral Mucositis Index* (OMI) e foram solicitados a classificar a sua dor na região esquerda e direita da boca e a sua dor na garganta. O LED foi aplicado diariamente, de forma extra-oral e na hemiface esquerda (670nm, 4J/cm²), começando no dia do transplante. Um tratamento simulado foi realizado na região direita. Foi analisado também o percentual de pacientes com mucosite oral ulcerativa em comparação com controles epidemiológicos históricos. A incidência de mucosite oral ulcerativa foi de 53%, em comparação com uma taxa esperada de 70 a 90%. Houve também

uma redução de 48% e 39% da dor bucal esquerda e direita, respectivamente, em comparação com a dor na garganta não tratada, sete dias após o transplante. Os pesquisadores relataram que os resultados foram animadores e que novas pesquisas precisam ser feitas.

Corti et al. [55] avaliaram a eficácia clínica da fototerapia com LED no tratamento da mucosite induzida pela quimioterapia em pacientes com câncer metastático. Doze pacientes foram tratados com LED intra-oral ($645 \pm 15\text{nm}$, $7,8\text{mW}$, $0,99\text{J}/\text{cm}^2$) três vezes por dia, durante 1 semana. A mucosite foi avaliada diariamente utilizando o *Daily Mucositis Index* (DMI), uma escala que avalia a evolução da doença através de 16 itens diferentes. Foi observado o tempo de recuperação, a partir do início do tratamento LED, em comparação com um grupo controle não randomizado de 12 pacientes com estomatite. Este estudo mostrou que o tratamento com o LED é seguro e capaz de reduzir a duração da mucosite induzida por quimioterapia.

Sacono et al. [121] aferiram o efeito da terapia com LED na mucosite oral induzida por quimioterapia em hamsters. Os animais tanto do grupo experimental (grupo 1) quanto do controle positivo (grupo 2) receberam injeções intraperitoneais de 5-fluorouracil nos dias 0 e 2. Todos os animais tiveram as suas mucosas jugais direita e esquerda arranhadas superficialmente nos dias 3 e 4. Apenas no grupo 1 foi realizada a irradiação com LED ($630 \pm 10\text{nm}$, 160mW , $12\text{J}/\text{cm}^2$) durante 37,5 segundos nos dias 3, 4, 6, 8, 10, 12 e 14. Também foi criado um grupo controle negativo, no qual não foi induzido mucosite nem aplicado LED. O grau de mucosite foi aferido através de fotografias tiradas da mucosa oral dos hamsters. Biópsias das mucosas jugais de 8 animais do grupo 1 e 2 foram removidas nos dias 5, 9, 13 e 15 e processados para exame histológico. A análise estatística mostrou diferenças significativas entre os grupos irradiados e não irradiados. No entanto, degeneração muscular foi observada em 18% das amostras do grupo 1. Os autores acreditam que essa degeneração muscular não aconteceu por causa do aumento da temperatura, que foi apenas de 2°C , mas sim pela alta potência utilizada. Isso porque, no estudo piloto, o mesmo tipo de LED e densidade de energia ($12\text{J}/\text{cm}^2$) foram usados para irradiar a mucosa, porém, com uma potência mais baixa (100mW) e um tempo de irradiação mais longo (60 segundos). No piloto, o aumento

de temperatura foi também de 2°C e nenhum tipo de degradação da fibra muscular foi observada. No entanto, durante o estudo, a potência foi aumentada para diminuir o tempo clínico de aplicação de 60 para 37,5 segundos, o que levou ao aparecimento de degeneração muscular. Ao final do estudo, os pesquisadores concluíram que o protocolo de terapia com LED estabelecido para este estudo *in vivo* foi eficaz na redução da gravidade da mucosite oral, embora as lesões orais não fossem completamente impedidas.

Lang-Bicudo et al. [122], em um relato de caso, avaliaram a eficácia da fototerapia com LED para prevenir a mucosite oral em um homem de 34 anos com doença de Hodgkin. O paciente recebeu irradiação intra-oral com um LED infravermelho (880nm, 3,6J/cm², 74mW, 60 segundos por ponto, 27 pontos) durante cinco dias consecutivos, começando no dia 1 de quimioterapia. Em cada ciclo de quimioterapia, ele recebeu doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina nos dias 1 e 15. Foi utilizada a escala da OMS para analisar o grau de mucosite e a EVA para avaliar a intensidade da dor. Os resultados mostraram que o paciente não apresentou mucosite oral durante os cinco ciclos de quimioterapia e não teve nenhum sintoma de dor.

Rímulo et al. [45] relataram o caso de um paciente pediátrico com mucosite oral decorrente da quimioterapia empregada para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda. As lesões foram tratadas diariamente com LED vermelho (FisioLED®, MMOptics, 630nm, 100mW e 6,0J/cm²). A involução clínica das lesões foi monitorada diariamente utilizando a *Oral Mucositis Toxicity Scale* e a dor foi avaliada através da EVA. A remissão completa das lesões ocorreu após 10 dias de tratamento. Os autores concluíram que o LED foi eficaz no tratamento da mucosite, uma vez que diminuiu a dor e acelerou o processo de reparação de tecidos.

3 PROPOSIÇÃO

Uma vez que não foi encontrado na literatura inglesa e portuguesa, até o presente momento, nenhum estudo comparativo entre as fototerapias com LASER e LED no comprimento de onda vermelho para o tratamento da mucosite oral, foi proposta a realização desta pesquisa clínica para avaliar o efeito das fototerapias LASER e LED sobre o grau de mucosite oral e a intensidade de dor oral em paciente com mucosite oral induzida por quimioterapia.

4 CASUÍSTICA-MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (Anexo A) da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP). Os atendimentos clínicos e coletas de dados ocorreram do início de 2007 ao início de 2012, no Laboratório Especial de LASER em Odontologia (LELO) da FOUSP.

Os pacientes foram atendidos por cirurgiões-dentistas treinados e calibrados da Equipe de Mucosite do LELO, uma vez por dia, durante 10 dias consecutivos, excluindo os finais de semana.

4.1 Pacientes

Critérios de inclusão:

- Presença de mucosite oral induzida por qualquer tipo de tratamento quimioterápico.

Critérios de exclusão:

- Pacientes incapazes de cooperar com o protocolo de tratamento proposto e de cumprir com a rotina de higiene oral pré-estabelecida;
- Pacientes que não consentiram em participar da pesquisa e não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE);
- Pacientes que utilizaram outros métodos para prevenir ou tratar a mucosite oral;
- Pacientes com mucosite grau 4;
- Pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço;
- Pacientes participantes de outros protocolos de pesquisa.

Quarenta pacientes foram divididos aleatoriamente em 2 grupos:

- Grupo 1 (n=23): recebeu tratamento com LASER de baixa intensidade vermelho.
- Grupo 2 (n=17): recebeu tratamento com LED vermelho.

Todos os pacientes ganharam Kit de higiene oral composto por enxaguatório, saliva artificial, pasta dental (Biotene®) e escova dental (*Special Care Tradicional* da TePe®). Eles também receberam orientação de higiene oral, assim como a supervisão diária da mesma. Foi suspenso o uso de chá de camomila, anestésicos tópicos e digluconato de clorexidina 0,12% sem álcool nos pacientes incluídos na pesquisa. Para os pacientes que apresentaram candidíase oral, foi prescrito o uso de nistatina.

Todos os pacientes receberam orientações sobre a alimentação, tais como: ingerir alimentos leves e macios, na temperatura ambiente ou mornos, não condimentados e não ácidos. Também foi recomendado o não consumo bebidas alcoólicas e tabaco. Os portadores de prótese total ou parcial removíveis foram orientados a suspender o seu uso durante todo o período da terapia, exceto quando as mesmas realizassem função obturadora.

Após os 10 dias de aplicação da fototerapia e coleta de dados, os pacientes continuaram a ser atendidos durante todo o tratamento quimioterápico, sendo usado o LASER de baixa intensidade como terapia.

4.2 Protocolo das Fototerapias

Tanto os pacientes do grupo LASER quanto do grupo LED receberam irradiações nas mesmas regiões anatômicas, em 90 pontos pré-estabelecidos e distribuídos em toda cavidade oral [52]:

- 4 pontos no vermelhão do lábio superior e 4 no inferior;
- 1 ponto em cada comissura;
- 4 pontos na mucosa labial superior e 4 na inferior;

- 12 pontos na mucosa jugal direita e 12 na esquerda;
- 12 pontos distribuídos no palato duro;
- 4 pontos distribuídos no palato mole;
- 12 pontos no dorso lingual;
- 6 pontos em cada borda lateral de língua;
- 4 pontos em ventre lingual;
- 4 pontos no assoalho lingual.

O LASER de baixa intensidade utilizado foi do tipo AlGaInP (MMOptics Ltda., São Carlos, São Paulo, Brasil) com ponteira de diodo emitindo no comprimento de onda vermelho (660nm), com 40mW de potência, 6J/cm² de densidade de energia, energia de 0,24J por ponto, 6 segundos por ponto e com a área do feixe de 0,04cm² [52, 103]. O aparelho LED utilizado foi o Protótipo de LED (MMOptics Ltda., São Carlos, São Paulo, Brasil), emitindo potência de 80mW, na faixa do vermelho (630nm), 3 segundos por ponto, com 0,24J/cm² de densidade de energia, 1 cm² de área do feixe e com a mesma energia (0,24J) do LASER entregue por ponto (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 - Parâmetros de aplicação das fototerapias

Fototerapia	Comprimento de onda (nm)	Potência do LASER (mW)	Densidade de Energia (J/cm ²)	Área do feixe (cm ²)	Tempo de irradiação (s)	Energia por ponto (J)	Energia total por sessão (J)
LASER	660	40	6	0,04	6	0,24	21,6
LED	630	80	0,24	1	3	0,24	21,6

Para obter o tempo de aplicação do LED e do LASER por ponto, foram utilizadas as seguintes equações [100, 123]:

$$DE = \frac{P \times t}{A}$$

$$DE = E/A$$

Onde:

DE = densidade de energia LASER [J/cm²]

P = potência [W]

t = tempo de irradiação [s]

A = área do spot [cm²]

A cada 15 dias o LASER foi checado, através do *power meter* Coherent®. Todos os princípios de biossegurança foram rigorosamente seguidos e, tanto o paciente quanto o pesquisador, usaram óculos de proteção específicos para o comprimento de onda emitido pelo aparelho, durante todo o tempo em que o LASER ou LED estiveram ligados. Os óculos e os aparelhos foram higienizados previamente à irradiação com clorexidina 2% e, a ponteira do LASER de baixa intensidade ou do LED, que entraram em contato com a cavidade oral, receberam também uma camada de plástico filme, a qual funcionou como uma barreira mecânica de proteção.

4.3 Instrumentos de Avaliação

Os instrumentos utilizados para efetuar a avaliação oral e geral dos pacientes foram os seguintes:

1. *Exame clínico*: foi realizado no primeiro dia de tratamento e atualizado a cada consulta. Nele eram anotados os dados gerais (nome, sexo, idade, endereço, telefone), história médica (tipo e localização do câncer, quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer, realização ou não de cirurgia), história odontológica, exame físico intra e extra-oral e presença ou ausência de infecção oral.
2. *Análise do grau de mucosite oral*: foi feita a cada consulta, antes da aplicação da fototerapia e utilizando a escala proposta pela OMS (Tabela 2.2) [7, 40]. A avaliação do grau de mucosite oral foi efetuada pelo cirurgião-dentista da Equipe de Mucosite do LELO que realizou a aplicação da fototerapia.
3. *A avaliação da dor intra-oral*: foi realizada a cada consulta, antes da aplicação da fototerapia e utilizando a Escala Visual Analógica (EVA) [100]. Esta escala consiste

numa reta de 10 cm, onde zero representa nenhuma dor e 10 a pior dor imaginável (Figura 4.1). Os pacientes foram orientados a assinalar na reta a sua percepção de dor.

Figura 4.1 - Modelo de Escala Visual Analógica [124]

4.4 Análise dos Dados

A fim de realizar uma análise descritiva, foi utilizada a porcentagem para descrever os dados relacionados ao sexo, realização ou não de cirurgia, localização do câncer e quimioterápicos utilizados. Já para apresentar a idade, foi usada a média e desvio padrão.

Toda a análise estatística dos dados referentes ao grau de mucosite e intensidade da dor no grupo tratado com LASER ou LED foram subdivididos conforme o grau inicial de mucosite. Foram utilizados os seguintes testes não paramétricos: teste de Mann-Whitney, teste exato de Fisher, teste de Kruskal-Wallis, testes de Wilcoxon, correlações de Spearman e teste de Friedman.

O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar, entre o grupo LASER e LED, a média de dias necessários para a mucosite e a dor atingirem escore zero. O teste exato de Fisher comparou a frequência de pacientes que alcançaram escore zero de mucosite e de dor em cada grupo, dentro dos 10 dias de tratamento. O teste de Kruskal-Wallis foi usado para comparar, dentro do grupo LASER e LED, o número de dias necessários para os pacientes alcançarem o escore zero de mucosite e de dor nos graus iniciais 1, 2 e 3 de mucosite (OMS). O teste de Wilcoxon comparou as médias dos graus de mucosite e dos escores de dor entre os

pacientes que receberam tratamentos com LASER e LED. As correlações de Spearman entre os graus de mucosite ou os escores de dor e as sessões das fototerapias também foram realizadas para averiguar se havia uma correlação entre esses dois parâmetros.

O teste de Friedman comparou a média dos escores de dor entre os graus iniciais 1, 2 e 3 do grupo LASER e do grupo LED. As correlações de Spearman também foram utilizadas para analisar que tipo de correlação ocorreu entre o grau de mucosite e o escore de dor para cada paciente. Para os pacientes que apresentaram uma correlação não significativa foi aplicado o teste exato de Fisher para averiguar se havia semelhança de frequência de correlações não significantes entre o grupo LASER e LED.

Foi utilizado o software GMC versão 8.1 e um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$) para a realização dos testes estatísticos não paramétricos.

5 RESULTADOS

Durante o período de coleta de dados, foi possível concluir o atendimento de 40 pacientes, dos quais 23 pertenciam ao grupo de LASER de baixa intensidade e 17 ao grupo LED.

Os dados gerais encontram-se na Tabela 5.1. No grupo LASER, havia 43,5% de homens e 56,5% de mulheres, enquanto que no grupo LED havia 70,6% de mulheres e 29,4% de homens. A média de idade entre os dois grupos foi parecida, havendo uma prevalência de câncer na faixa dos 50 anos para o grupo LASER e dos 57 anos para o grupo LED.

Os locais do corpo mais afetados pelo câncer foram a mama (32,5%), o intestino (17,5%) e o sistema linfático (10%). Aproximadamente 65% dos pacientes passaram por procedimento cirúrgico para a retirada de parte do câncer, sendo a realização da cirurgia mais prevalente no grupo LED.

No grupo LASER, os quimioterápicos mais frequentes foram, em ordem decrescente, o 5-FU, a ciclofosfamida, a doxorrubicina e a oxaliplatina. Já no grupo LED, foram o 5-FU, a ciclofosfamida, a oxaliplatina e a doxorrubicina.

Tabela 5.1 - Resultados gerais expressos em número (nº) e porcentagem (%)

Variáveis		LASER		LED		TOTAL	
		nº	%	nº	%	nº	%
Sexo	Homem	10	43,5	5	29,4	15	37,5
	Mulher	13	56,5	12	70,6	25	62,5
Idade (anos)	Média	50,5		57,4			
	Desvio Padrão	14,7		11,3			
Localização do câncer	Mama	5	22,0	8	47,1	13	32,5
	Intestino	3	13,0	4	23,5	7	17,5
	Sistema linfático	3	13,0	1	5,9	4	10,0
	Outros	12	52,0	4	23,5	16	40,0
Cirurgia	Sim	12	52,2	14	82,4	26	65,0
	Não	11	47,8	3	17,6	14	35,0
Quimioterápico	5-Fluorouracil	9	39,1	6	35,3		
	Ciclofosfamida	6	26,1	4	23,5		
	Doxorrubicina	6	26,1	2	11,8		
	Oxaliplatina	3	13,0	3	17,6		

Todos os dados coletados de cada paciente ao longo dos 10 dias em relação ao grau de mucosite oral e dor encontram-se no Apêndice A. Tanto para o grupo LASER quanto para o grupo LED, o grau inicial de mucosite foi de 1 a 3, segundo a escala da OMS. Para uma melhor análise estatística, foram subdivididos os dados de acordo com o grau inicial de mucosite.

Ao analisar o grau de mucosite ao longo dos 10 dias, observou-se que, usando tanto a terapia LASER quanto a LED, a média de dias para as lesões regredirem totalmente foi semelhante entre as terapias de acordo com o grau inicial de mucosite (Tabela 5.2). Para o grau inicial 1 de mucosite, os pacientes do grupo LASER e LED necessitaram de, em média, 4,6 e 4,5 dias, respectivamente, para atingirem o grau zero de mucosite ($p=0,57$). Já para o grau inicial 2 de mucosite, a média de dias para ambos os grupos atingirem o grau zero de mucosite foi de 5,8 para o LASER e 5,2 para o LED ($p=0,32$). Para o grau inicial 3 de mucosite, a média de dias para alcançar o grau zero de mucosite foi de 7,5 para o LASER e 8,0 para o LED ($p=0,50$).

Tabela 5.2 - Testes não paramétricos para analisar o tempo e a frequência que a variável grau de mucosite (OMS) atinge o grau zero nos pacientes dos grupos LASER e LED de acordo com o grau inicial de mucosite.

Análise e teste estatístico	Grau inicial de mucosite (OMS)	Tratamento		Probabilidade (p)
		LASER	LED	
Médias de dias até atingir o grau zero de mucosite (OMS). Teste de Mann-Whitney.	1	4,6	4,5	0,57
	2	5,8	5,2	0,32
	3	7,5	8,0	0,50
Teste exato de Fisher da frequência até atingir o grau zero de mucosite (OMS) dentro de 10 dias (p: paciente; ze.: zeraram).	1	De 5 p, 5 ze.	De 2 p, 2 ze.	0,72
	2	De 9 p, 5 ze.	De 11 p, 9 ze.	0,42
	3	De 9 p, 4 ze.	De 4 p, 1 ze.	0,57
Teste de Kruskal-Wallis comparando os dias até alcançar o grau zero de mucosite, nos graus iniciais 1, 2, 3 de mucosite (OMS). Letras iguais indicam semelhança.	1	4,6 a	4,5 b	
	2	5,8 a	5,2 b	
	3	7,5 a	8,0 b	

Através do teste exato de Fisher, foi analisada, de acordo com o grau inicial de mucosite, a frequência de pacientes que atingiram o grau zero de mucosite dentro dos 10 dias de tratamento. Para o grau inicial 1 de mucosite, todos os pacientes que receberam LASER ou LED, alcançaram o grau zero de mucosite

dentro dos 10 dias de tratamento ($p=0,72$). Já para o grau inicial 2 de mucosite, para o grupo LASER, de 9 pacientes 5 (56%) alcançaram o grau zero de mucosite ao longo dos 10 dias e, para o grupo LED, de 11 pacientes 9 (82%) atingiram grau zero ($p=0,42$). Para o grau inicial 3 de mucosite, de 9 pacientes do grupo LASER, 4 (44%) alcançaram grau zero de mucosite e, de 4 pacientes do grupo LED, 1 (25%) atingiu o grau zero de mucosite ($p=0,57$) (Tabela 5.2).

Por meio do teste Kruskal-Wallis foi comparado a média do número de dias que os pacientes com graus iniciais 1, 2 e 3 de mucosite precisaram para alcançar grau zero, dentro do grupo LED e dentro do grupo LASER. Não houve diferença estatisticamente significativa, embora foi observada uma tendência de que, quanto maior o grau de mucosite inicial, maior o número de irradiações necessárias para os pacientes apresentarem grau zero de mucosite (Tabela 5.2).

Por meio do teste de Wilcoxon, foram comparadas, conforme o grau inicial de mucosite oral, as médias dos graus de mucosite entre os grupos LASER e LED (Tabela 5.3).

Tabela 5.3 - Testes de Wilcoxon para comparar as médias de grau de mucosite (OMS) entre os tratamentos LASER e LED, de acordo com o grau inicial de mucosite, nos 10 dias de tratamento.

Dia (sessões)	Grau inicial de mucosite (OMS)					
	1		2		3	
	LASER (n=5)	LED (n=2)	LASER (n=9)	LED (n=11)	LASER (n=9)	LED (n=4)
1º	1,0	1,0	2,0	2,0	3,0	3,0
2º	1,2	0,5	1,8	1,8	3,0	2,8
3º	0,6	1,0	1,3	1,5	3,0	2,5
4º	1,0	0,5	0,9	1,4	2,8	2,0
5º	0,3	0,0	1,1	1,2	2,3	2,0
6º	0,3	0,0	1,2	0,8	1,8	2,0
7º	0,3	0,0	1,1	0,6	1,7	1,8
8º	0,0	0,0	1,1	0,6	1,6	1,3
9º			1,0	0,6	1,6	1,3
10º			0,8	0,4	1,2	1,0
Média	0,6	0,4	1,2	1,1	2,2	2,0
Probabilidade (p)	0,173		0,263		0,028*	

* **Diferença** estatisticamente significativa ($p<0,05$) entre o grupo LASER e LED de acordo com o grau inicial de mucosite.

Observou-se que, para o grau inicial 1 e 2 de mucosite, não houve diferença estatisticamente significativa das médias de grau de mucosite entre o grupo LASER e o LED ($p>0,05$). No entanto, para o grau inicial 3 de mucosite, essa diferença das

médias de grau de mucosite entre o grupo LASER e o LED foi encontrada ($p=0,028$) (Tabela 5.3).

Com as correlações de Spearman entre o grau mucosite oral e os dias de tratamento, foi possível observar que tanto a terapia com LASER quanto a com LED, em qualquer grau inicial de mucosite, conforme os dias de aplicação das fototerapias vão passando, há uma diminuição do grau de mucosite oral (Tabela 5.4).

Tabela 5.4 - Correlações de Spearman entre os graus de mucosite (OMS) da Tabela 5.3 e os dias de aplicação das fototerapias

Discriminação	Grau inicial de mucosite (OMS)					
	1		2		3	
	LASER	LED	LASER	LED	LASER	LED
R	-0,935	-0,853	-0,779	-0,988	-0,985	-0,985
Probabilidade (p)	0,0002	0,0020	0,0080	0,0000	0,0000	0,0000

Os resultados encontrados em relação à intensidade da dor (EVA) no grupo LASER e no LED, segundo o grau inicial de mucosite, são encontrados na Tabela 5.5.

Tabela 5.5 - Testes não paramétricos para analisar o tempo e a frequência que a variável dor (EVA) atinge o escore zero

Análise e teste estatístico	Grau inicial de mucosite (OMS)	Tratamento		Probabilidade (p)
		LASER	LED	
Médias de dias até atingir o escore zero de dor (EVA). Teste de Mann-Whitney.	1	4,4	1,5	0,14
	2	4,7	4,6	0,40
	3	6,0	8,0	0,14
Teste exato de Fisher da frequência até atingir o escore zero de dor (EVA) dentro de 10 dias (p: paciente; ze.: zeraram).	1	De 5 p, 5 ze.	De 2 p, 2 ze.	0,72
	2	De 9 p, 8 ze.	De 11 p, 10 ze.	0,61
	3	De 9 p, 6 ze.	De 4 p, 4 ze.	0,82
Teste de Kruskal-Wallis comparando os dias até alcançar o escore zero de dor, nos graus iniciais 1, 2, 3 de mucosite (OMS). Letras iguais indicam semelhança.	1	4,4 a	1,5 b	
	2	4,7 a	4,6 b	
	3	6,0 a	8,0 c	

Por meio do teste de Mann-Whitney, para cada grau inicial de mucosite, a média de dias para os pacientes atingirem o escore zero de dor foi semelhante entre o grupo LASER e LED. Para o grau inicial 1 de mucosite, os pacientes que receberam LASER levaram em média 4,4 dias para atingirem o escore zero de dor,

enquanto os que receberam LED precisaram de 1,5 dias ($p=0,14$). Para os pacientes com grau inicial 2 de mucosite, o LASER e o LED levaram em média 4,6 e 4,7 dias, respectivamente, para atingirem grau zero de dor ($p=0,40$). Enquanto isso, para os pacientes com grau inicial 3 de mucosite, o LASER exigiu em média 6 dias para atingir grau zero de dor e o LED, 8 dias ($p=0,14$) (Tabela 5.5).

O teste exato de Fisher analisou, de acordo com o grau inicial de mucosite, a frequência de pacientes que atingiram o escore zero de dor durante os 10 dias de tratamento com as fototerapias. Para o grau inicial 1 de mucosite oral, 100% dos pacientes alcançaram o escore zero de dor tanto no grupo LASER quanto no LED. Para o grau inicial 2 de mucosite, de 9 pessoas do grupo LASER 8 (89%) zeraram a dor e de 11 pessoas do grupo LED 10 (93%) chegaram ao escore zero de dor dentro dos dez dias de tratamento. Já para o grau inicial 3 de mucosite, de 9 pacientes do grupo LASER 6 (67%) zeraram a dor e de 4 pacientes do grupo LED 4 (100%) chegaram ao escore zero de dor durante os 10 dias de tratamento (Tabela 5.5).

Através do teste de Kruskal-Wallis foi comparado o número de dias de irradiação que os pacientes precisaram para apresentarem grau zero de dor em cada grupo, de acordo com o grau de mucosite inicial. Para os pacientes do grupo LASER, não foi observada diferença estatística, no entanto, para o grupo LED, os pacientes que apresentaram grau de mucosite inicial 3, precisaram de mais dias de tratamento quando comparado com os pacientes com grau 1 e 2 (Tabela 5.5).

Por meio do teste de Wilcoxon, foram comparadas, conforme o grau inicial de mucosite oral, as médias do escore de dor entre os grupos LASER e LED (Tabela 5.6).

Tabela 5.6 - Testes de Wilcoxon para comparar as médias de escore de dor (EVA) entre os tratamentos LASER e LED, de acordo com o grau inicial de mucosite

Dia (sessões)	Grau inicial de mucosite (OMS)					
	1		2		3	
	LASER (n=5)	LED (n=2)	LASER (n=9)	LED (n=11)	LASER (n=9)	LED (n=4)
1 ^o	3,4	2,0	6,3	4,8	6,0	8,3
2 ^o	5,6	0,0	3,4	4,2	5,0	7,0
3 ^o	3,2	0,0	3,0	2,7	4,3	5,5
4 ^o	2,0	0,0	2,4	1,0	4,0	3,8
5 ^o	0,8	0,0	2,8	2,1	3,0	3,0
6 ^o	1,0	0,0	2,7	1,0	2,0	4,3
7 ^o	1,0	0,0	2,2	0,5	1,6	2,3
8 ^o	0,0	0,0	0,9	0,1	0,9	1,5
9 ^o	0,6	0,0	0,3	0,1	0,9	0,3
10 ^o	0,0	0,0	0,3	0,1	0,9	0,0
Média	1,8	0,2	2,4	1,7	2,9	3,6
Probabilidade (p)	0,012*		0,022*		0,086	

* **Diferença** estatisticamente significativa entre os grupos LASER e LED de acordo com o grau inicial de mucosite ($p < 0,05$).

Para o grau inicial 1 e 2 de mucosite, houve diferença estatisticamente significativa das médias de escore de dor entre o grupo LASER e o LED ($p=0,012$ e $0,022$, respectivamente), sendo o LED mais eficaz do que o LASER para diminuir o escore de dor. Em contraste, para o grau inicial 3 de mucosite, o LASER e o LED não apresentaram diferença estatisticamente significativa das médias de escore de dor ($p=0,028$) (Tabela 5.6).

Por meio das correlações de Spearman entre os escores de dor e os dias de tratamento, nota-se que tanto o tratamento com LASER quanto o com LED, em qualquer grau inicial de mucosite, diminuíram o escore de dor à medida que o tratamento foi sendo realizado (Tabela 5.7).

Tabela 5.7 - Correlações de Spearman entre os escores de dor (EVA) da Tabela 5.6 e os dias de aplicação das fototerapias

Discriminação	Grau inicial de mucosite (OMS)					
	1		2		3	
	LASER	LED	LASER	LED	LASER	LED
R	-0,927	-0,522	-0,955	-0,966	-0,988	-0,964
Probabilidade (p)	0,0002	0,1192	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

O teste Friedman foi realizado para comparar os escores médios de dor nas situações dos graus iniciais 1, 2 e 3 de mucosite oral, independente do grupo.

Observou-se que o LED para o grau inicial 1 de mucosite foi o que apresentou a melhor ação analgésica. Por outro lado, os grupos LASER e LED para o grau inicial 3 de mucosite diminuíram o escore de dor de forma semelhante (Tabela 5.8).

Tabela 5.8 – Comparação, através do teste de Friedman, das médias dos escores de dor (EVA) entre os graus iniciais 1, 2 e 3 (OMS) utilizando as fototerapias LASER e LED*

Resultado	Grau inicial de mucosite (OMS)					
	1		2		3	
	LASER	LED	LASER	LED	LASER	LED
Média	1,8 b	0,2 a	2,4 c	1,7 b	2,9 c d	3,6 d

* Médias com mesmas letras são semelhantes.

Por meio das correlações de Spearman entre o grau de mucosite e o escore de dor de cada paciente, observou-se que há uma correlação positiva e significativa entre o grau de mucosite e o escore de dor para a maioria dos pacientes submetidos às fototerapias, ou seja, quanto maior o grau de mucosite, maior é o escore de dor apresentado pelo paciente (Tabela 5.9). Para os pacientes que apresentaram uma correlação não significativa foi aplicado o teste exato de Fisher para averiguar se havia semelhança de frequência de correlações não significantes entre o grupo LASER e LED. Como resultado, notou-se que a frequência entre os dois grupos foi semelhante.

Tabela 5.9 - Correlações de Spearman entre o grau de mucosite (OMS) e o escore dor (EVA) de cada paciente

Tratamento							
LASER				LED			
Paciente	Grau inicial de mucosite (OMS)	r_s	Probabilidade (p)	Paciente	Grau inicial de mucosite (OMS)	r_s	Probabilidade (p)
1	1	0,646	0,0424	6	1	1,000	0,0000
2	1	1,000	0,0000	7	1	0,667	0,0340
3	1	0,745	0,0130	17	2	0,923	0,0004
4	1	0,808	0,0050	18	2	0,751	0,0120
5	1	0,941	0,0002	19	2	0,207	0,4284*
8	2	1,000	0,0000	20	2	-0,167	0,3518*
9	2	-0,041	0,1240*	21	2	0,504	0,1352*
10	2	0,759	0,0108	22	2	0,986	0,0000
11	2	0,814	0,0044	23	2	0,497	0,1418*
12	2	0,653	0,0394	24	2	0,312	0,3838*
13	2	0,866	0,0016	25	2	1,000	0,0000
14	2	0,786	0,0072	26	2	1,000	0,0000
15	2	0,202	0,4192*	27	2	1,000	0,0000
16	2	0,619	0,0546	37	3	0,610	0,0592*
28	3	0,769	0,0094	38	3	0,698	0,0240
29	3	0,760	0,0106	39	3	0,987	0,0000
30	3	0,879	0,0012	40	3	0,731	0,0158
31	3	0,909	0,0004				
32	3	0,893	0,0008				
33	3	0,883	0,0001				
34	3	0,910	0,0004				
35	3	-0,585	0,0738*				
36	3	0,657	0,0376				

* Não significantes. Teste exato de Fisher mostrou semelhança de frequências de correlações não significantes entre o LASER e o LED.

6 DISCUSSÃO

Na literatura são encontradas várias pesquisas *in vivo* que comprovam o efeito benéfico da terapia LASER na prevenção e no tratamento da mucosite oral [52, 95-99, 101-111] e no alívio da dor causada por suas lesões [52, 95-98, 101, 103, 107, 108]. As poucas pesquisas realizadas para averiguar o efeito da terapia LED sobre a reparação tecidual e a cicatrização da mucosite oral mostraram uma ação benéfica da utilização desta terapia [45, 55, 113-119]. Entretanto, não foi encontrado na literatura inglesa e portuguesa, até o presente momento, nenhum ensaio clínico que comparasse o efeito da fototerapia LED e LASER no tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia. Com isso, este trabalho comparou o efeito do LASER e do LED sobre a cicatrização e analgesia das lesões de mucosite oral induzida por quimioterapia. Observou-se que o LED para os graus iniciais 1 e 2 de mucosite (OMS) apresentou ação analgésica estatisticamente melhor do que a do LASER ($p=0,012$ e $0,022$, respectivamente), mas seu efeito sobre a cicatrização das lesões de mucosite foi semelhante ao do LASER. Para o grau inicial 3 de mucosite, o LED promoveu uma melhor cicatrização ($p=0,028$) e uma ação analgésica semelhante ao do LASER.

Algumas pesquisas com terapia LASER e uma com LED apresentaram um grupo controle, que não recebia nenhum tratamento, e mostraram que o grau de mucosite foi menor para o grupo que recebia a fototerapia [45, 55, 95, 96, 98, 100-102, 104, 107, 108]. Como já existem fortes evidências científicas de que a LASERterapia diminui a severidade da mucosite, nesta pesquisa esta terapia foi adotada como padrão ouro. Os resultados obtidos em relação ao tratamento com LASER foram parecidos com a da literatura, reforçando ainda mais o fato que ela pode ser usada como uma referência positiva.

As fototerapias LASER e LED promovem a aceleração da reparação tecidual [67, 68, 82, 86, 88-93, 114, 115, 117-119]. Isso explica porque esses tratamentos promovem uma cicatrização mais rápida das lesões de mucosite oral. Comparando esta pesquisa com outras da literatura, onde eram aplicadas as fototerapias para o

tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia, observou-se semelhança em relação à diminuição da severidade da mucosite [45, 55, 101, 102, 104].

O fato do LED apresentar melhor cicatrização do que o LASER para o grau inicial 3 de mucosite pode ter ocorrido devido à área do feixe do LED ser 25 vezes maior do que a do LASER, permitindo que uma maior área da mucosa seja irradiada, uma vez que o número de pontos eram iguais para as duas fototerapias. Além disso, vale ressaltar que a luz emitida pelo LED apresenta uma banda espectral maior que a do LASER, atingindo uma maior quantidade de cromóforos, o que também pode estar relacionado com a melhor ação do LED na cicatrização das lesões dos pacientes que apresentavam grau inicial 3 de mucosite oral. Como nos graus iniciais de mucosite 1 e 2, a extensão das lesões era menor, a FLBI conseguia atingir a maior parte destas lesões, o que explica a ação semelhante entre as duas fototerapias nestes pacientes.

Rímulo et al. [45], em um relato de caso, revelaram que um paciente pediátrico com grau inicial 3 de mucosite, segundo a escala da OMS, necessitou de 10 dias de tratamento com LED para zerar o grau de mucosite. Em comparação, nesta pesquisa, o grau inicial 3 de mucosite do grupo LED necessitou de, em média, 8 dias para chegar a zero. Isso pode ter acontecido devido às diferenças de dosimetria entre as duas pesquisas, mas ambos os estudos mostraram que a terapia com LED apresenta um efeito benéfico sobre a redução da severidade da mucosite oral.

No que tange à ação analgésica das fototerapias sobre a mucosite oral, há evidências científicas que provam que a analgesia por meio da FLBI ocorre tanto devido à promoção da cicatrização das lesões de mucosite quanto por ele promover o aumento da liberação de opióides endógenos; aumentar a microcirculação, favorecendo a eliminação de substâncias algógenas; modular noniceptores através do aumento do limiar de dor; modular a produção de prostaglandinas e bloquear a despolarização das fibras nervosas; e inibir a substância P [52, 85, 87, 88, 90-92, 94-97, 100, 102, 106-108]. Isso elucida o motivo de em alguns casos, após a aplicação do LASER, o paciente não apresentar dor, mesmo possuindo lesões de mucosite [52, 103]. Embora seja observado clinicamente que o LED promove a

diminuição da dor [45], o seu mecanismo de analgesia em nível celular e tecidual ainda não foi totalmente esclarecido.

Notou-se nesta pesquisa que o LED, nos graus iniciais 1 e 2 de mucosite, teve uma ação analgésica melhor que a do LASER. Uma hipótese para explicar isso seria que o LED apresenta uma potência duas vezes maior que a do LASER (80mW e 40mW, respectivamente). Já para o grau inicial 3 de mucosite, o LED diminuiu a dor de forma semelhante ao LASER. Isso pode sugerir que, para os graus de mucosite mais elevados, talvez seja necessário utilizar uma energia por ponto maior para o LED apresentar um efeito analgésico superior ao do LASER. Além disso, ao contrário dos pacientes do grupo LASER, todos os pacientes do grupo LED chegaram ao escore zero de dor dentro dos 10 dias de tratamento. Com isso, pesquisas em nível molecular, celular, histológico e clínico devem ser feitas para elucidar os mecanismos da analgesia do LED.

É importante enfatizar que o efeito final das fototerapias ocorreu devido à combinação de todos os parâmetros utilizados no estudo. Os parâmetros do LASER (660nm, 40mW, 6J/cm², 0,24J por ponto) usados nesta pesquisa foram baseados em pesquisas anteriores [52, 101], que evidenciaram o efeito benéfico do LASER diodo vermelho sobre a diminuição da severidade da mucosite oral e da dor gerada por suas lesões. Algumas pesquisas do nosso grupo mostraram, *in vitro* e *in vivo*, que a FLBI pode agir na proliferação celular, produção de citocinas, estimulação das glândulas salivares, como também na degranulação de mastócitos [82, 89, 123-128]. Além disso, a FLBI parece reduzir a severidade da mucosite, em parte, pela redução dos níveis de COX-2 [109]. Estes fazem parte da inflamação e do processo de cicatrização, como podem participar nos efeitos positivos da FLBI nos pacientes submetidos à radioterapia ou quimioterapia. Outros estudos com parâmetros semelhantes ao usado nesta pesquisa e com resultados positivos sobre a mucosite oral foram encontrados na literatura [52, 95, 97, 101, 104].

Entretanto, Bjordal et al. [107] e Bensadoun e Nair [108], por meio de revisões sistemáticas e meta-análises, defendem o uso de energias por ponto (3J e 4J, respectivamente) várias vezes maior que a utilizada nesta pesquisa (0,24J). Diante disso, pode-se questionar os parâmetros sugeridos por esses autores, uma vez que, com uma dose por ponto menor do que as sugeridas por eles, conseguiu-se efeitos

benéficos semelhantes sobre o tratamento da mucosite oral através da terapia com LASER vermelho. Além disso, a energia total por sessão sugerida por Bjordal et al. [107] é semelhante à utilizada nesta pesquisa. Isso porque Bjordal et al. recomendam a aplicação mínima de 6 pontos na cavidade oral com uma energia por ponto de 3J (energia total igual a 18J) e esta pesquisa utilizou uma energia por ponto de 0,24J e um total de 90 pontos distribuídos por toda a cavidade bucal (energia total igual a 21,6J). Assim, novas pesquisas com diferentes protocolos precisam ser realizadas com a finalidade de determinar a energia por ponto e o número de pontos ótimos para o tratamento da mucosite oral.

Enquanto isso, os parâmetros do LED (660nm, 80mW, 0,24J/cm²) foram baseados na energia por ponto já estudada pelo nosso grupo com a terapia LASER [52], de forma que fosse a mesma do LASER (0,24J). Entretanto, a densidade de energia foi diferente entre o LASER e o LED (6J/cm² e 0,24J/cm², respectivamente). Além disso, devido ao fato da potência do LED ser duas vezes maior que a do LASER, o tempo de irradiação do LED por ponto era a metade da do LASER (3 e 6 segundos, respectivamente). Apesar do aparelho LED apresentar preço semelhante ao do LASER de baixa intensidade, o LED torna-se uma terapia mais barata que o LASER ao diminuir pela metade o tempo clínico de aplicação.

A frequência de aplicação da fototerapia, segundo Bjordal et al. [107] e Bensadoun e Nair [108], deve ser de no mínimo 3 vezes por semana e em dias alternados. Entretanto, o ideal, segundo Bensadoun e Nair [108], seria que a fototerapia fosse aplicada diariamente para se obter o efeito ótimo da fototerapia. Nesta pesquisa, a aplicação foi feita 5 vezes por semana, uma vez que o atendimento era realizado num ambulatório que não possuía atendimento aos finais de semana.

O atendimento em ambulatório também promove outra limitação, que é a relacionada ao número final de pacientes que completam o protocolo de aplicação proposto pela pesquisa. No ambulatório, o tamanho da amostra tende a ser menor do que a das pesquisas realizadas em hospital, pois muitos pacientes faltam à consulta por indisposição, dificuldade para se transportar até o local ou por acabarem sendo internados no hospital durante o tratamento. O ideal é que as futuras pesquisas sejam realizadas em hospitais e com pacientes internados, já que

é possível conseguir uma amostra maior de pacientes, realizar a aplicação diária da fototerapia e obter uma maior quantidade de dados relacionados ao estado de saúde geral do paciente, que podem influenciar tanto no grau de mucosite quanto na intensidade da dor.

Alguns dados gerais coletados dos pacientes que participaram dessa pesquisa foram o sexo, a idade, a localização do câncer e os quimioterápicos utilizados. A idade média dos pacientes foi de 54 anos, variando dos 30 aos 87 anos. Algumas pesquisas encontraram médias de idade semelhantes [52,106]. Em relação ao sexo, encontrou-se uma prevalência de mucosite oral nas mulheres, havendo 25 mulheres para 15 homens. As pesquisas científicas apresentam resultados contraditórios em relação a qual sexo é mais afetado pela mucosite [5, 8, 35, 36, 106]. A incidência de mucosite oral envolve aspectos multifatoriais e não apenas fatores isolados como o sexo e a idade [35]. Sonis afirmou que algumas evidências científicas suportam a hipótese de que o sexo feminino sofreria mais toxicidade pelo 5-FU e que, dessa forma, consistiria num grupo de risco para o desenvolvimento de mucosite oral [5].

Os quimioterápicos mais frequentes utilizados para o tratamento do câncer neste estudo foram o 5-FU, a ciclofosfamida, a doxorrubicina e a oxaliplatina. Na literatura, há evidências de que esses quimioterápicos estão associados ao desenvolvimento de mucosite oral [5, 6, 28, 29, 30, 35, 40, 45-46]. Na pesquisa clínica de Genot-Klastersky et al., foi encontrado um número importante de pacientes com mucosite induzida por 5-FU e ciclofosfamida – a maioria com câncer de mama – e apenas um por oxaliplatina [101]. Alguns autores evidenciaram que a ciclofosfamida, nos regimes quimioterápicos utilizados em pacientes que realizaram transplante de medula óssea, gera mucosite oral [35, 55, 95, 98, 100, 103]. Peterson et al. [46] e Sonis et al. [40] mostraram a incidência de mucosite oral grau 3 e 4 associada às quimioterapias multiciclo para o tratamento de linfoma, mama e do trato gastrointestinal. Eles evidenciaram que os tratamentos quimioterápicos que possuíam ciclofosfamida, 5-FU, doxorrubicina ou oxaliplatina na sua composição estavam associadas ao desenvolvimento de mucosite oral grau 3 e 4. Além disso, quando havia a combinação de alguns desses quimioterápicos, essa incidência tenderia a aumentar [40, 46].

A incidência de mucosite oral varia muito de acordo com a modalidade de tratamento, o que depende do tipo de câncer [129]. A maior parte dos pacientes (32,5%) apresentou câncer de mama nesta pesquisa. Isso pode ter ocorrido porque há mais mulheres do que homens e também porque o câncer de mama é o mais prevalente nas mulheres, excluindo os cânceres de pele não melanoma [8]. Prevalência semelhante foi encontrada no estudo de Genot-Klastersky et al. [101]. Os outros locais mais afetados pelo câncer foram o intestino e o sistema linfático. O tratamento quimioterápico para os cânceres dessas regiões causam um alto índice de mucosite oral [1, 5, 6, 28, 29, 35, 40, 44-46].

Dependendo do tipo e da localização do câncer, a quimioterapia usada de forma isolada não é suficiente para o tratamento do câncer, sendo necessária a utilização também da terapêutica cirúrgica, radioterápica ou da associação de ambas [1-3]. Por isso, mais da metade dos pacientes (65%) deste estudo realizaram cirurgia. Dados semelhantes foram encontrados em outros estudos [52, 106].

Embora uma gama de estudos apresentassem resultados semelhantes a essa pesquisa, há limitações para a comparação mais precisa entre eles já que as pesquisas encontradas na literatura não apresentam uma uniformidade da dosimetria, das escalas utilizadas para mensurar o grau de mucosite e o escore de dor e da forma de relatar nos artigos os parâmetros utilizados nas fototerapias. Em relação às escalas de mucosite, embora as mais utilizadas sejam a da NCI e OMS, não há ainda uma escala que avalie de forma ideal o grau de mucosite. A escala da OMS é a mais clássica e a da NCI passa por atualizações constantes, o que dificulta a possibilidade de comparação entre os estudos recentes e antigos. Além disso, muitas outras pesquisas não foram mencionadas devido à ausência de dados relacionados à dosimetria que permitissem a realização de comparações.

Através deste estudo, obtivemos resultados animadores em relação ao tratamento da mucosite com o LED, uma vez que ele apresentou resultados semelhantes ou melhores que os do LASER para a diminuição do grau de mucosite e do escore de dor. A cicatrização das lesões de mucosite pode ser muito importante para evitar infecções secundárias, principalmente em pacientes neutropênicos. Enquanto isso, o efeito analgésico das fototerapias melhora a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que permite a realização das funções orais básicas, como a

nutrição, a fala e a higiene oral. Com isso, são evitadas interrupções no tratamento do câncer, tornando o prognóstico da doença mais favorável e diminuindo os custos do tratamento. Além disso, as fototerapias são técnicas atraumáticas e não invasivas, sendo bem aceitas pelos pacientes.

Sugere-se que novas pesquisas sejam realizadas, tanto para a prevenção quanto para o tratamento da mucosite, utilizando diferentes números de pontos, energias totais e energias por ponto, a fim de obter o melhor protocolo sem gerar sub ou sobredosagens. Também seria interessante realizar uma pesquisa em que o LASER e o LED vermelhos fossem associados no protocolo de aplicação, de forma alternada – cada um em um dia, por exemplo –, para o tratamento ou prevenção da mucosite oral. É importante também que as pesquisas futuras sejam realizadas de forma controlada, randomizada e duplo-cega.

7 CONCLUSÕES

Dentro dos limites do presente trabalho, pode-se concluir que a fototerapia com o LED mostrou-se mais eficaz do que o LASER para a reparação das lesões de mucosite oral induzida por quimioterapia nos pacientes com grau inicial 3 de mucosite e, com relação à analgesia, mostrou-se superior à terapia com LASER nos pacientes com graus iniciais 1 e 2.

REFERÊNCIAS¹

1. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Química Nova*. 2005; 28(1): 118-129.
2. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/>>. Acesso em: 19/02/2012.
3. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Mucosite bucal rádio e quimioinduzida. *Rev. Bras. Otorrinolaringologia*. 2007 Agos; 73(4): 562-568.
4. Glenny AM, Gibson F, Auld E, Coulson S, Clarkson JE, Craig JV, Eden OB, Khalid T, Worthington HV, Pizer B; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG)/Paediatric Oncology Nurses Forum's (CCLG-PONF) Mouth Care Group. The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer. *Eur J Cancer*. 2010 May; 46(8): 1399-412.
5. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. 2009 Dec; 45(12): 1015-20.
6. Walsh LJ. Clinical assessment and management of the oral environment in the oncology patient. *Aust Dent J*. 2010 Jun; 55 Suppl 1:66-77.
7. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am*. 2008 Jan; 52(1):61-77, viii.
8. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2011. 118 p.

¹De acordo com Estilo Vancouver.

9. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Aug; 19(8): 1893-1907.
10. Furstenberg CT, Carter JA, Henderson JV, Ahles TA. Formative evaluation of a multimedia program for patients about the side effects of cancer treatment. *Patient Educ Couns.* 2002 May; 47(1): 57-62.
11. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A 3rd, von Hoff D, Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1; 27(1): 127-45.
12. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010 Sep 24; 144(1): 3-15.
13. Boivin JF. Second cancers and other late side effects of cancer treatment. A review. *Cancer.* 1990 Feb 1; 65(3 Suppl): 770-5.
14. Ginsberg JP. Educational paper: the effect of cancer therapy on fertility, the assessment of fertility and fertility preservation options for pediatric patients. *Eur J Pediatr.* 2011 Jun; 170(6): 703-8.
15. Skalla KA, Bakitas M, Furstenberg CT, Ahles T, Henderson JV. Patients' need for information about cancer therapy. *Oncol Nurs Forum.* 2004 Mar-Apr; 31(2): 313-9.
16. Dysphagia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO), Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Verdonck-de Leeuw IM, Gibson RJ, Eilers JG, Waltimo T, Bots CP, Michelet M, Sollecito TP, Rouleau TS, Sewnaik A, Bensadoun RJ, Flidner MC, Silverman S Jr, Spijkervet FK. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012 Mar; 20(3): 433-43
17. Cheng KK, Lee V, Li CH, Yuen HL, Epstein JB. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer.* 2011 Dec 14.

18. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006 Sep-Oct; 72(5): 704-8.
19. Basu T, Laskar SG, Gupta T, Budrukkar A, Murthy V, Agarwal JP. Toxicity with radiotherapy for oral cancers and its management: a practical approach. *J Cancer Res Ther*. 2012 Jan; 8 Suppl 1:S72-84.
20. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2003 Apr; 11(4): 207-25. Epub 2002 Nov 23.
21. Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2003 Apr; 11(4): 226-31.
22. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Prevention and treatment of salivary gland hypofunction related to head and neck radiation therapy and chemotherapy. *Support Cancer Ther*. 2004 Jan 1; 1(2): 111-8.
23. Andrews N, Griffiths C. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 1. *Aust Dent J*. 2001 Jun; 46(2): 88-94.
24. Boltong A, Keast R, Aranda S. Experiences and consequences of altered taste, flavour and food hedonics during chemotherapy treatment. *Support Care Cancer*. 2012 Feb 21.
25. Zabernigg A, Gamper EM, Giesinger JM, Rumpold G, Kemmler G, Gattringer K, Sperner-Unterweger B, Holzner B. Taste alterations in cancer patients receiving chemotherapy: a neglected side effect? *Oncologist*. 2010; 15(8): 913-20.
26. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol*. 2011 Jun; 47(6): 441-8.
27. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, González-Padilla D, Gutiérrez-Pérez JL. Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Ora Maxillofac Surg*. 2012 Feb; 41(2): 225-38.

28. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck*. 2003 Dec; 25(12): 1057-70.
29. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol*. 2004 Nov-Dec; 2(6 Suppl 3): 3-8.
30. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010 Jun; 46(6): 452-6.
31. National Cancer Institute. Disponível em:
<<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional/page5>>. Acesso em: 19/02/2012.
32. Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis*. 2010 Oct; 16(7): 597-600.
33. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004 Apr; 4(4): 277-84.
34. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs*. 2011 Aug; 22(7): 607-12.
35. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003 Feb; 39(2): 91-100.
36. Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer*. 2005 Mar 15; 103(6): 1165-71.
37. Chen E. Impact of pre-existing psoriasis and Addison's disease on chemotherapy-induced mucositis in patients with hematological malignancies. Pre-doctoral thesis, Harvard School of Dental Medicine; 2004.
38. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, Kerb R, Bliedernicht J, Fischer J, Hofmann U, Bokemeyer C, Eichelbaum M; German 5-FU Toxicity Study Group. Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU toxicity study group. *J Clin Oncol*. 2008 May 1; 26(13): 2131-8.

39. Bogunia-Kubik K, Polak M, Lange A. TNF polymorphisms are associated with toxic but not with aGVHD complications in the recipients of allogeneic sibling haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Sep; 32(6): 617–22.

40. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May 1; 100(9 Suppl): 1995-2025.

41. Liu YJ, Zhu GP, Guan XY. Comparison of the NCI-CTCAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemoradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*. 2012 Jan 28.

42. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Disponível em: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf. Acesso em: 29/02/2012.

43. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Disponível em: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Acesso em: 29/02/2012.

44. Instituto Nacional de Câncer. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101. Acesso em: 03/03/2012.

45. Rimulo AL, Ferreira MC, Abreu MH, Aguirre-Neto JC, Paiva SM. Chemotherapy-induced oral mucositis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2011 Apr; 12(2):124-7.

46. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May; 21 Suppl 5: v261-5.

47. Nottage M, McLachlan SA, Brittain MA, Oza A, Hedley D, Feld R, Siu LL, Pond G, Moore MJ. Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2003 Jan; 11(1): 41–7.

48. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun; 14(6): 528–32.
49. Sonis, ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998 Jan; 34(1): 39-43.
50. White MC, Hommers C, Parry S, Stoddart PA. Pain management in 100 episodes of severe mucositis in children. *Paediatr Anaesth*. 2011 Apr; 21(4): 411-6.
51. Manji A, Tomlinson D, Ethier MC, Gassas A, Maloney AM, Sung L. Psychometric properties of the Oral Mucositis Daily Questionnaire for child self-report and importance of mucositis in children treated with chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011 Jun 17.
52. Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sá PH, Cristófaró M, Marques MM, Eduardo CP. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg Med*. 2009 Apr; 41(4): 264-70.
53. França CM, França CM, Núñez SC, Prates RA, Noborikawa E, Faria MR, Ribeiro MS. Low-intensity red laser on the prevention and treatment of induced-oral mucositis in hamsters. *J Photochem Photobiol B*. 2009 Jan 9; 94(1): 25-31.
54. Galletta VC. Desenvolvimento de Modelo de Indução de Mucosite Oral por Radiação em Hamsters. Prevenção e Tratamento por laser de Baixa Potência [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares; 2006.
55. Corti L, Chiarion-Sileni V, Aversa S, Ponzoni A, D'Arcais R, Pagnutti S, Fiore D, Sotti G. Treatment of chemotherapy-induced oral mucositis with light-emitting diode. *Photomed Laser Surg*. 2006 Apr; 24(2): 207-13.
56. Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2011 Nov; 27(4): e1-16.

57. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug; 4(8).
58. He M. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment. *Clin Nurse Spec*. 2011 Nov-Dec; 25(6): 284-5.
59. Corazza AV. Fotobiomodulação comparativa entre o laser e LED de baixa intensidade na angiogênese de feridas cutâneas de ratos [dissertação]. São Carlos: Universidade de São Paulo, Bioengenharia; 2005.
60. Beckerman H, de Bie RA, Bouter LM, De Cuyper HJ, Oostendorp RA. The efficacy of laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials. *Phys Ther*. 1992 Jul; 72(7): 483-91.
61. Lubart R, Wollman Y, Friedmann H, Rochkind S, Laulicht I. Effects of visible and near-infrared lasers on cell cultures. *J Photochem Photobiol B*. 1992 Feb 28; 12(3): 305-10.
62. Baxter GD. Therapeutic lasers: theory and practice. United States of America: Ed.Churchill Livingstone; 1997.
63. Karu T. Photobiological fundamentals of low-power laser therapy. *IEEE J Quantum Elect*. 1987 Oct; 23(10):1703-17.
64. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schön H, Schindl L. Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med*. 2000 Sep; 48(5): 312-26.
65. Olson JE, Schimmerling W, Tobias CA. Laser action spectrum of reduced excitability in nerve cells. *Brain Res*. 1981 Jan 12; 204(2): 436-40.
66. Karu T. Photobiology of low-power laser effects. *Health Phys*. 1989 May; 56(5): 691-704.
67. Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B*. 1999 Mar; 49(1): 1-17.

68. Karu TI. Molecular mechanism of the therapeutic effect of low-intensity laser radiation. *Lasers in the Life Sciences*. 1988; 2(1): 53-74.
69. Labbe RF, Skogerboe KJ, Davis HA, Rettmer RL. Laser photobioactivation mechanisms: in vitro studies using ascorbic acid uptake and hydroxyproline formation as biochemical markers of irradiation response. *Lasers Surg Med*. 1990; 10(2): 201-7.
70. Grossman N, Schneid N, Reuveni H, Halevy S, Lubart R. 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: involvement of reactive oxygen species. *Lasers Surg Med*. 1998; 22(4): 212-8.
71. Jori G, Schindl L, Schindl A, Polo N. Novel approaches towards a detailed control of the mechanism and efficiency of photosensitized process in vivo. *J Photochem Photobiol A*. 1996 Dec; 102(1): 101-7.
72. Lubart R, Malik Z, Rochkind S, Fisher T. A possible mechanism of low level laser-living cell interaction. *Laser Therapy* 1990; 2:65-8.
73. Polo L, Presti F, Schindl A, Schindl L, Jori G, Bertoloni G. Role of ground and excited singlet state oxygen in the red light-induced stimulation of *Escherichia coli* cell growth. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Apr 21; 257(3): 753-8.
74. Breitbart H, Levinshal T, Cohen N, Friedmann H, Lubart R. Changes in calcium transport in mammalian sperm mitochondria and plasma membrane irradiated at 633 nm (HeNe laser). *J Photochem Photobiol B*. 1996 Jul; 34(2-3): 117-21.
75. Lubart R, Friedmann H, Sinyakov M, Cohen N, Breitbart H. Changes in calcium transport in mammalian sperm mitochondria and plasma membranes caused by 780 nm irradiation. *Lasers Surg Med*. 1997; 21(5): 493-9.
76. Smith KC. The photobiological basis of low level laser radiation therapy. *Laser Therapy*. 1991; 3: 19-24.
77. Anders JJ, Borke RC, Woolery SK, Van de Merwe WP. Low power laser irradiation alters the rate of regeneration of the rat facial nerve. *Lasers Surg Med*. 1993; 13(1): 72-82.

78. Bisht D, Gupta SC, Misra V, Mital VP, Sharma P. Effect of low intensity laser radiation on healing of open skin wounds in rats. *Indian J Med Res.* 1994 Jul; 100: 43-6.
79. Efendiev AI, Tolstykh PI, Dadashev AI, Azimov SA. [Increasing the scar strength after preventive skin irradiation with low-intensity laser]. *Klin Khir.* 1992; (1): 23-5.
80. Hawkins DH, Abrahamse H. The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following helium-neon laser irradiation. *Lasers Surg Med.* 2006 Jan; 38(1): 74-83.
81. Loevschall H, Arenholt-Bindslev D. Effect of low level diode laser irradiation of human oral mucosa fibroblasts in vitro. *Lasers Surg Med.* 1994; 14(4): 347-54.
82. Marques MM, Pereira AN, Fujihara NA, Nogueira FN, Eduardo CP. Effect of low-power laser irradiation on protein synthesis and ultrastructure of human gingival fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2004; 34(3): 260-5.
83. Mester AF, Snow JB Jr, Shaman P. Photochemical effects of laser irradiation on neuritic outgrowth of olfactory neuroepithelial explants. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991 Sep; 105(3): 449-56.
84. Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts. *Photochem Photobiol.* 1994 Feb; 59(2): 167-70.
85. Chow RT, David MA, Armati PJ. 830 nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830 nm laser. *J Peripher Nerv Syst.* 2007 Mar; 12(1): 28-39.
86. Eduardo FP, Mehnert DU, Monezi TA, Zezell DM, Schubert MM, Eduardo CP, Marques MM. Cultured epithelial cells response to phototherapy with low intensity laser. *Lasers Surg Med.* 2007 Apr; 39(4): 365-72.
87. Kimura Y, Wilder-Smith P, Yonaga K, Matsumoto K. Treatment of dentine hypersensitivity by lasers: a review. *J Clin Periodontol.* 2000 Oct; 27(10): 715-21.

88. Tunér J, Hode L. Low Level Laser Therapy – Clinical Practice and Scientific Background. Sweden: Prima Books; 1999.
89. Pereira AN, Eduardo C de P, Matson E, Marques MM. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med.* 2002; 31(4): 263-7.
90. Bosatra M, Jucci A, Oliaro P, Quacci D, Sacchi S. In vitro fibroblast and dermis fibroblast activation by laser irradiation at low energy. An electron microscopic study. *Dermatologica.* 1984; 168(4): 157-62.
91. Braverman B, McCarthy RJ, Ivankovich AD, Forde DE, Overfield M, Bapna MS. Effect of helium-neon and infrared laser irradiation on wound healing in rabbits. *Lasers Surg Med.* 1989; 9(1): 50-8.
92. Laor Y, Simpson CL, Klein E, Fine S. The pathology of laser irradiation of the skin and body wall of the mouse. *Am J Pathol.* 1965 Oct; 47(4): 643-63.
93. Mester E, Mester AF, Mester A. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med.* 1985; 5(1): 31-9.
94. Yan W, Chow R, Armati PJ. Inhibitory effects of visible 650-nm and infrared 808-nm laser irradiation on somatosensory and compound muscle action potentials in rat sciatic nerve: implications for laser-induced analgesia. *J Peripher Nerv Syst.* 2011 Jun; 16(2): 130-5.
95. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, Dejou J, Tardieu C, Benezery K, Nguyen TD, Laudoyer Y, Dassonville O, Poissonnet G, Vallicioni J, Thyss A, Hamdi M, Chauvel P, Demard F. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 1999 Jul; 7(4): 244-52.
96. Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head & neck cancer patients. *Indian J Med Res.* 2006 Oct; 124(4): 399-402.
97. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-

induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2011 Dec; 47(12): 1176-8.

98. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, Faucher C, Franquin JC. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jul 1; 38(4): 697-703.
99. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adão CA, Pinheiro CT, Mayhe R, Pinheiro LH, Azevedo R, D'Aiuto de Matos V, Rodrigues PC, Small IA, Zangaro RA, Ferreira CG. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood.* 2007 Mar 1; 109(5): 2250-5.
100. 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 Apr; 48(4): 435-40.
101. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJ, Migliorati CA, Lloid CM, Eduardo CP, Walter NF, Marques MM, Hamdi M. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2007 Oct; 15(10): 1145-54.
102. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, Jaivenois MF, Delmelle M, Vogt G, Meuleman N, Paesmans M. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer.* 2008 Dec; 16(12): 1381-7.
103. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, Barreto AD, Lee ML, Petrilli AS. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg.* 2008 Aug; 26(4): 393-400.
104. Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed Laser Surg.* 2009 Feb; 27(1): 137-44.

105. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Jan; 31(1): 33-7.
106. Chor A, Torres SR, Maiolino A, Nucci M. Low-power laser to prevent oral mucositis in autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2010 Feb 1; 84(2): 178-9.
107. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2011 Aug; 19(8): 1069-77.
108. Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. *Curr Opin Oncol*. 2012 Mar 23.
109. Lopes NN, Plapler H, Chavantes MC, Lalla RV, Yoshimura EM, Alves MT. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters: evaluation of two low-intensity laser protocols. *Support Care Cancer*. 2009 Nov; 17(11): 1409-15.
110. Lopes NN, Plapler H, Lalla RV, Chavantes MC, Yoshimura EM, da Silva MA, Alves MT. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Lasers Surg Med*. 2010 Aug; 42(6): 546-52.
111. Bezinelli LM. O atendimento odontológico no TMO: impacto clínico e econômico [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2010.
112. Bastos J. Estudo Comparativo de Sistemas a base de lasers, LEDs e Ultrassom (US) de Baixa Intensidade no Reparo Tecidual de Tendão Calcâneo [dissertação]. São Carlos: Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos.
113. Barolet D, Roberge CJ, Auger FA, Boucher A, Germain L. Regulation of skin collagen metabolism in vitro using a pulsed 660 nm LED light source: clinical correlation with a single-blinded study. *J Invest Dermatol*. 2009 Dec; 129(12): 2751-9.

114. Whelan HT, Smits RL Jr, Buchman EV, Whelan NT, Turner SG, Margolis DA, Cevenini V, Stinson H, Ignatius R, Martin T, Cwiklinski J, Philippi AF, Graf WR, Hodgson B, Gould L, Kane M, Chen G, Caviness J. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg*. 2001 Dec; 19(6): 305-14.
115. Whelan HT, Buchmann EV, Dhokalia A, Kane MP, Whelan NT, Wong-Riley MT, Eells JT, Gould LJ, Hammamieh R, Das R, Jett M. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on molecular changes for wound healing in diabetic mice. *J Clin Laser Med Surg*. 2003 Apr; 21(2): 67-74.
116. Vinck EM, Cagnie BJ, Cornelissen MJ, Declercq HA, Cambier DC. Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation. *Lasers Med Sci*. 2003; 18(2): 95-9.
117. Eells JT, Wong-Riley MT, VerHoeve J, Henry M, Buchman EV, Kane MP, Gould LJ, Das R, Jett M, Hodgson BD, Margolis D, Whelan HT. Mitochondrial signal transduction in accelerated wound and retinal healing by near-infrared light therapy. *Mitochondrion*. 2004 Sep; 4(5-6): 559-67.
118. Dall Agnol MA, Nicolau RA, de Lima CJ, Munin E. Comparative analysis of coherent light action (laser) versus non-coherent light (light-emitting diode) for tissue repair in diabetic rats. *Lasers Med Sci*. 2009 Nov; 24(6): 909-16.
119. Meyer PF, Araújo HG, Carvalho MGF, Tatum BIS, Fernandes ICAG, Ronzio OA, Pinto MVM. Avaliação dos efeitos do LED na cicatrização de feridas cutâneas em ratos Wistar. *Fisioterapia Brasil*. 2010; 11(6): 428-32.
120. Corazza AV, Jorge J, Kurachi C, Bagnato VS. Photobiomodulation on the angiogenesis of skin wounds in rats using different light sources. *Photomed Laser Surg*. 2007 Apr; 25(2): 102-6.
121. Sacono NT, Costa CA, Bagnato VS, Abreu-e-Lima FC. Light-emitting diode therapy in chemotherapy-induced mucositis. *Lasers Surg Med*. 2008 Nov; 40(9): 625-33.
122. Lang-Bicudo L, Eduardo Fde P, Eduardo Cde P, Zezell DM. LED phototherapy to prevent mucositis: a case report. *Photomed Laser Surg*. 2008 Dec; 26(6): 609-13.

123. Freitas ACC, Campos L, Simões A. A fototerapia com laser em baixa intensidade na prevenção e no tratamento da mucosite oral. *Revista Implantnews*. 2012; 9 (1a): 36-9.
124. Campos L, Simões A, Sá PH, Eduardo Cde P. Improvement in quality of life of an oncological patient by laser phototherapy. *Photomed Laser Surg*. 2009 Apr; 27(2): 371-4.
125. Simões RT, Gonçalves MA, Castelli EC, Júnior CM, Bettini JS, Discorde ML, Duarte G, Quintana SM, Simões AL, Moreau P, Carosella ED, Soares EG, Donadi EA. HLA-G polymorphisms in women with squamous intraepithelial lesions harboring human papillomavirus. *Mod Pathol*. 2009 Aug; 22(8): 1075-82.
126. Simões A, Platero MD, Campos L, Aranha AC, Eduardo Cde P, Nicolau J. Laser as a therapy for dry mouth symptoms in a patient with Sjögren's syndrome: case report. *Spec Care Dentist*. 2009 May-June; 29(3): 134-7.
127. Simões A, Nicolau J, de Souza DN, Ferreira LS, de Paula Eduardo C, Apel C, Gutknecht N. Effect of defocused infrared diode laser on salivary flow rate and some salivary parameters of rats. *Clin Oral Investig*. 2008 Mar; 12(1): 25-30.
128. Almeida-Lopes L, Rigau J, Zângaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg Med*. 2001; 29(2): 179-84.
129. Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2005 Oct; 9(5): 584-92.

APÊNDICE A – Dados individuais dos graus de mucosite (OMS) e dos escores de dor (EVA) dos pacientes (p.) nos 10 dias (sessões) de tratamento com LASER ou LED

Paciente		Nº de p.	Grau inicial de mucosite (OMS)	Tratamento	Escala	Graus nos dias (sessões)									
Nº	Sexo					1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º
1	Feminino	1	1	LASER	OMS	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
		1			EVA	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	Masculino	2	1	LASER	OMS	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2			EVA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	Feminino	3	1	LASER	OMS	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3			EVA	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0
4	Masculino	4	1	LASER	OMS	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
		4			EVA	8	9	8	4	4	5	5	0	3	0
5	Feminino	5	1	LASER	OMS	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0
		5			EVA	8	10	8	7	0	0	0	0	0	0
6	Feminino	1	1	LED	OMS	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		1			EVA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	Feminino	2	1	LED	OMS	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		2			EVA	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	Feminino	1	2	LASER	OMS	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		1			EVA	7	5	0	4	7	0	0	0	0	0
9	Masculino	2	2	LASER	OMS	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3
		2			EVA	6	6	8	8	8	8	8	0	0	3
10	Feminino	3	2	LASER	OMS	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
		3			EVA	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0
11	Feminino	4	2	LASER	OMS	2	2	1	0	2	2	1	0	0	0
		4			EVA	9	5	6	0	6	6	6	3	0	0
12	Masculino	5	2	LASER	OMS	2	2	2	2	1	2	3	3	2	0
		5			EVA	6	2	6	4	0	6	6	5	3	0
13	Feminino	6	2	LASER	OMS	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		6			EVA	10	4	2	1	1	0	0	0	0	0
14	Masculino	7	2	LASER	OMS	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1
		7			EVA	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
15	Feminino	8	2	LASER	OMS	2	0	0	0	0	0	1	2	1	1
		8			EVA	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0
16	Feminino	9	2	LASER	OMS	2	2	2	1	2	2	0	0	0	0
		9			EVA	4	0	5	5	3	4	0	0	0	0
17	Masculino	1	2	LED	OMS	2	2	2	2	2	2	0	0	0	0
		1			EVA	9	5	5	5	5	5	1	0	0	0
18	Feminino	2	2	LED	OMS	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0
		2			EVA	5	6	0	0	0	0	0	0	0	0
19	Feminino	3	2	LED	OMS	2	2	2	2	1	1	1	1	1	0
		3			EVA	4	2	1	1	5	4	4	0	0	0
20	Feminino	4	2	LED	OMS	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		4			EVA	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
21	Feminino	5	2	LED	OMS	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0
		5			EVA	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	Masculino	6	2	LED	OMS	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
		6			EVA	10	9	0	0	0	0	0	0	0	0
23	Feminino	7	2	LED	OMS	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
		7			EVA	10	9	0	0	0	0	0	0	0	0

Paciente		Nº de p.	Grau inicial de mucosite (OMS)	Tratamento	Escala	Graus nos dias (sessões)									
Nº	Sexo					1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º
24	Masculino	8	2	LED	OMS	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0
		8			EVA	3	4	3	1	1	0	0	0	0	0
25	Masculino	9	2	LED	OMS	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		9			EVA	1	5	5	2	8	2	0	0	0	0
26	Masculino	10	2	LED	OMS	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		10			EVA	9	6	6	2	4	0	1	1	1	1
27	Feminino	11	2	LED	OMS	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		11			EVA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	Masculino	1	3	LASER	OMS	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0
		1			EVA	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
29	Masculino	2	3	LASER	OMS	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
		2			EVA	8	7	4	6	6	5	5	3	3	3
30	Masculino	3	3	LASER	OMS	3	3	3	3	2	2	1	0	0	0
		3			EVA	5	4	6	1	1	0	0	0	0	0
31	Masculino	4	3	LASER	OMS	3	3	3	3	2	2	2	2	2	0
		4			EVA	8	8	7	5	0	0	0	0	0	0
32	Feminino	5	3	LASER	OMS	3	3	3	3	3	2	2	2	2	1
		5			EVA	7	7	7	6	5	4	2	0	0	0
33	Feminino	6	3	LASER	OMS	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2
		6			EVA	6	5	4	4	3	1	0	0	0	0
34	Feminino	7	3	LASER	OMS	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2
		7			EVA	5	2	5	5	3	0	0	0	0	1
35	Masculino	8	3	LASER	OMS	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4
		8			EVA	6	7	5	8	8	7	7	5	5	4
36	Feminino	9	3	LASER	OMS	3	3	3	2	2	0	0	0	0	0
		9			EVA	8	4	0	0	0	0	0	0	0	0
37	Feminino	1	3	LED	OMS	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2
		1			EVA	8	7	7	7	7	7	6	5	0	0
38	Feminino	2	3	LED	OMS	3	3	2	2	2	2	2	2	2	1
		2			EVA	6	5	3	1	3	8	1	1	1	0
39	Feminino	3	3	LED	OMS	3	3	3	2	2	2	2	1	1	1
		3			EVA	9	8	6	2	2	2	2	0	0	0
40	Feminino	4	3	LED	OMS	3	2	2	2	2	2	1	0	0	0
		4			EVA	10	8	6	5	0	0	0	0	0	0

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FOU SP

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

DECLARAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo recebeu e aceitou o adendo referente a inclusão da aplicação dos questionários de xerostomia (*Xerostomia Inventory*, *Visual Analog Scale* e *Treatment-Emergent Symptom Scale*, de acordo com Simoes et al. *Laser phototherapy as topical prophylaxis against radiation-induced xerostomia – Photomed Laser Surg.* 2010 Jun.28(3):357-63) antes e após a aplicação/simulação da fototerapia para os três grupos (controle, laser e LED); bem como a inserção da Profa. Dra. Alyne Simões Gonçalves na qualidade de orientadora e da pesquisadora Ana Carolina Carneiro Freitas; alteração do título do protocolo de pesquisa: "Estudo comparativo da fototerapia LED e laser na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos à quimioterapia", para: ESTUDO COMPARATIVO DO EFEITO DA FOTOTERAPIA LED E LASER NO TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA, Protocolo 105/2008, aprovado em 18 de setembro de 2008.

São Paulo, 03 de novembro de 2010.

Profa. Dra. **Marcia Turolla Wanderley**
Coordenadora do CEP-FOUSP