UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

EMANOELE PAIXÃO DA SILVA SILVA

**Avaliação da Fluxometria Laser Doppler na região geniana em
pacientes sob terapia antineoplásica**

BAURU
2016

EMANOELE PAIXÃO DA SILVA SILVA

**Avaliação da Fluxometria Laser Doppler na região geniana em
pacientes sob terapia antineoplásica**

Dissertação apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Estomatologia e Biologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

Versão Corrigida

BAURU
2016

Si38a   Silva, Emanoele Paixão da Silva
Avaliação da Fluxometria Laser Doppler na
região geniana em pacientes sob terapia
antineoplásica/ Emanoele Paixão da Silva Silva. –
Bauru, 2016.
85 p. : il. ; 31cm.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de
Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientador: Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva
Santos

Nota: A versão original desta dissertação encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiantes e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº: 990.656
Data: 25/02/2015

DEDICATÓRIA

À **Deus**, com todo o meu amor e gratidão.

Aos meus pais, **Manoel Paixão e Graça Silva**, pelo amor incondicional e dedicação. **Graça Silva**, minha sócia de vida, com quem compartilho tudo, estamos diante de mais uma conquista nossa.

Aos meus irmãos, **Kleberton, Kleberson e Kleverton (*in memorian*)**. Vocês são a prova de que Deus existe e me ama muito, por todo companheirismo, toda dedicação e todo apoio de sempre.

Ao meu marido, **Bruno Silva**, presente de Deus na minha vida, por seu apoio, paciência e companheirismo. Devo grande parte desta conquista a você. Sigo lhe amando dia após dia, independente da distância.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos**, pelo profissionalismo, disponibilidade e empenho em ajudar-me a aprimorar e desenvolver habilidades, a superar minhas limitações e seguir crescendo profissionalmente.

Aos professores das disciplinas de Estomatologia, Radiologia e Cirurgia da FOB-USP, por todo cuidado e dedicação a formação de bons profissionais.

Aos meus professores **Dr. Hélder Pontes e Dra. Flávia Pontes** por me apresentarem este campo da odontologia que tanto me fascina: Estomatologia.

À FOB, **Faculdade de Odontologia de Bauru**, em nome da **Profa. Dra. Maria Aparecida Andrade Moreira Machado**, diretora.

Aos funcionários da Clínica de Estomatologia e Radiologia e Cirurgia da FOB-USP.

Aos funcionários da Clínica de Multidisciplinar da FOB-USP, especialmente a **Sueli, Anderson e Poliane**. Muitíssimo obrigado pelo apoio, carinho e amizade durante todo este período de mestrado.

Aos amigos de pós-graduação em Estomatologia, mestrandos e doutorandos.

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa. Lições de vida.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior** (CAPES) pela bolsa concedida.

*“Quando eu tropeçar, dá-me valor.
Quando me cansar, renova minhas forças.
Quando fraquejar porque sou humano,
inspira-me por mais tempo.
Se todos se tornarem muito exigentes
e os dias forem demasiadamente curtos para minhas obrigações,
ajuda-me a recordar que escolhi servir e fazê-lo com
generosidade. ”*

Darlene Larson

RESUMO

A quimioterapia e a radioterapia são modalidades terapêuticas não cirúrgicas aplicadas a pacientes com neoplasias malignas. A mucosite oral (MO) é uma inflamação da mucosa oral decorrente destas terapias antineoplásicas, manifestando-se por atrofia, inchaço, eritema e úlcera, comprometendo a qualidade de vida. A patogênese da mucosite oral envolve uma cascata de eventos de natureza inflamatória que culminam em alterações no epitélio e no tecido conjuntivo. Dentre estas modificações destacam-se as alterações na microvascularização, as quais precedem as alterações epiteliais na mucosa oral induzida por radiação e pelos agentes quimioterápicos. A Fluxometria Laser Doppler é um método não invasivo que permite avaliar parâmetros clínicos da microcirculação através do monitoramento do fluxo continuamente, em tempo real. O objetivo deste estudo foi avaliar a fluxo sanguíneo na região geniana em pacientes sob radioterapia de cabeça e pescoço ou quimioterapia através da técnica de Fluxometria Laser Doppler e comparar a graduação de mucosite oral e dor com dados obtidos na avaliação do fluxo sanguíneo. Este estudo observacional e prospectivo teve uma amostra de 14 pacientes oncológicos que foram avaliados antes do início da terapia antineoplásica e durante a fase intensiva da radioterapia de cabeça e pescoço ou quimioterapia, em 7 momentos. Para esta avaliação foi utilizado o Fluxômetro Laser Doppler para o registro do fluxo sanguíneo; as escalas da OMS (Organização Mundial da Saúde) e OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale) para a avaliação do grau de mucosite; e Escala Visual Analógica (EVA) para a avaliação da dor em mucosa oral. Ao se comparar o fluxo sanguíneo nos tempos T1, T2, T3, T4, T5 e T6 com o T0, para os pacientes submetidos a radioterapia de cabeça e pescoço, não houve diferença estatística ($p>0,05$). Para os pacientes sob quimioterapia, houve diferença estatística nos tempo T1 ($p=0,033$) e T6 ($p=0,043$). Houve correlação positiva fraca entre as escalas para avaliação de mucosite oral (OMS ($p=0,031$) e OMAS ($p=0,009$)) e o fluxo sanguíneo. Não houve grau de relação entre dor induzida por mucosite oral e fluxo sanguíneo ($p>0,05$). A Fluxometria Laser Doppler permitiu a observação da dinâmica microvascular da região geniana da face em pacientes sob terapia antineoplásica e com risco de desenvolvimento de mucosite oral. Nos pacientes sob quimioterapia, houve aumento de perfusão cutânea na face nos tempos iniciais da MO, com progressiva redução do fluxo no decorrer do ciclo de quimioterapia.

Palavras-chave: Quimioterapia; Radioterapia; Fluxometria por Laser-Doppler, mucosite.

ABSTRACT

Laser Doppler Flowmetry evaluation in the geni region in patients undergoing antineoplastic therapy

Chemotherapy and radiotherapy are non surgical therapeutic modalities to malignancies. Oral mucositis is a inflammation of the oral mucosa due to these cancer therapy, typically manifesting as atrophy, swelling, erythema and ulceration compromising the quality of life. The pathogenesis of oral mucositis (OM) involves a cascade of inflammation events that result in changes in the epithelial layer and connective tissue, including microvascular modifications. These modifications precede epithelial changes induced by radiation therapy and chemotherapeutic agents, thereby modifications in blood flow may be a predictive factor of the severity of oral mucositis. Laser Doppler flowmetry (LDF) is a non invasive method enabling the monitoring of microvascular blood flow continuously in real time. The aim of this study was to evaluate the blood flow in the geni region in patients undergoing head and neck radiation and/or chemotherapy by Laser Doppler Flowmetry and compare the degree of oral mucositis and pain with data obtained in the evaluation of blood flow. This prospective observational study had a sample of 14 oncologic patients who were evaluated before and during the intensive phase of head and neck radiotherapy or chemotherapy in 7 times. For this evaluation, we used the Laser Doppler Flowmeter to measure blood flow; WHO scale (World Health Organization) and OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale) for assessing the severity of mucositis; and Visual Analogue Scale (VAS) for pain assessment in oral mucosa. When we compare blood flow in T1, T2, T3, T4, T5 and T6 with T0, for patients undergoing radiotherapy for head and neck, there was no statistical difference ($p > 0.05$). For patients undergoing chemotherapy, there was a statistical difference in time T1 ($p = 0.033$) and T6 ($p = 0.043$). There was a weak positive correlation between the scale for assessing oral mucositis (WHO ($p = 0.031$) and OMAS ($p = 0.009$)) and blood flow. There was no relation degree pain induced oral mucositis and blood flow ($p > 0.05$). Laser Doppler flowmetry allowed the observation of microvascular dynamics in the genian region of the face in patients undergoing antineoplastic therapy and risk of developing mucositis. In patients undergoing chemotherapy, there was an increase of skin perfusion in the face in the early days of the OM, with progressive reduction in flow during the course of chemotherapy.

Key words: Quimiotherapy; Radiotherapy; Laser-Doppler Flowmetry, Mucositis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- FIGURAS

Figura 4.1 - Fluxograma da Quimioterapia	31
Figura 4.2 - Fluxograma da Radioterapia	32
Figura 4.3 - Escala Visual Analógica	34
Figura 4.4 - Fluxômetro Laser Doppler	35
Figura 4.5 - Sonda Modelo VP3	35
Figura 4.6 - Ponto de Referência para mensuração	36
Figura 4.7 - Mensuração do Fluxo Sanguíneo	36

- GRÁFICOS

Gráfico 5.1 - Valores de fluxo de 14 indivíduos medidos nos tempos T1, T2, T3, T4, T5 e T6, em porcentagem. (Escala não linear para evidenciar os momentos).....	44
Gráfico 5.2 - Valores médios de F(%) dos grupos GR, GQ e Todos, em função dos momentos registrados. T0= 100	44
Gráfico 5.3 - Incidência de Mucosite Oral, Escala OMS	46
Gráfico 5.4 - Valores médios de Mucosite Oral em função dos momentos registrados em escala não linear para evidenciar os momentos, Escala OMS	47
Gráfico 5.5 - Incidência de Mucosite Oral, Escala OMAS escala não linear para evidenciar os momentos, Escala OMAS.....	47
Gráfico 5.6 - Valores de mucosite oral de 14 indivíduos em função dos momentos registrados em escala não linear para evidenciar os momentos, Escala OMAS.....	48
Gráfico 5.7 - Incidência de dor relacionada à Mucosite Oral, Escala EVA	48
Gráfico 5.8 - Valores de Dor de 14 indivíduos em função dos momentos registrados em escala não linear para evidenciar os momentos, Escala EVA.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1	Escala da OMS.....	33
Tabela 4.2	Escala OMAS.....	33
Tabela 5.1	Caracterização dos pacientes em relação à doença de base e regime de tratamento.....	42
Tabela 5.2	Comparação da Fluxometria através do indicador F% (T0) com Tempos (T1, T2, T3, T4, T5, T6) para GQ.....	45
Tabela 5.3	Comparação da Fluxometria através do indicador F% (T0) com Tempos (T1, T2, T3, T4, T5, T6) para GR.....	45
Tabela 5.4	Comparação da Fluxometria através do indicador F(UA) em T0 com Tempos (T1, T2, T3, T4, T5, T6) para GQ.....	45
Tabela 5.5	Comparação da Fluxometria através do indicador F(UA) em T0 com Tempos (T1, T2, T3, T4, T5, T6) para GR.....	45
Tabela 5.6	Associações dos Escores EVA, OMS E OMAS com o Fluxo Sanguíneo para Ambos Grupos em conjunto.....	49

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

cm	centímetro
cm ²	centímetro quadrado
CR	Cirurgia
DP	Desvio Padrão
EVA	Escala Visual Analógica
F(%)	Variação percentual do fluxo
F(UA)	Fluxo em unidades arbitrárias
FLD	Fluxometria Laser Doppler
FOB	Faculdade de Odontologia de Bauru
GQ	Grupo de pacientes sob quimioterapia
GR	Grupo de pacientes sob radioterapia
Gy	Gray
He-Ne	Hélio- Neônio
mm	milímetro
MO	Mucosite oral
°C	graus Celsius
OCT	Tomografia por Coerência Óptica
ODT	Tomografia Doppler Óptica
OM	Oral Mucositis
OMAS	Oral Mucositis Assessment Scale
OMS	Organização Mundial de Saúde
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
s	segundo
UA	Unidades arbitrárias
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1	Câncer, Quimioterapia e Radioterapia	17
2.2	Mucosite Oral	18
2.3	Microcirculação durante a radioterapia e a quimioterapia	21
2.4	Fluxometria Laser Doppler	21
3	PROPOSIÇÃO	25
3.1	Objetivos gerais	27
3.2	Objetivos específicos	27
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
4.1	Casuística	31
4.2	Materiais e Métodos	33
4.2.1	Avaliação do grau de mucosite oral	33
4.2.2	Avaliação da dor	34
4.2.3	Análise da Fluxometria Sanguínea	34
4.3	Análise Estatística	37
5	RESULTADOS	39
5.1	Caracterização da amostra	41
5.2	Variações de fluxo sanguíneo durante as terapias antineoplásicas	43
5.3	Avaliação de mucosite	46
5.3.1	OMS	46
5.3.2	OMAS	47
5.4	Escala Visual Analógica	48
5.5	Correlação entre fluxo sanguíneo e escala de mucosite e de dor	49
6	DISCUSSÃO	51
6.1	Fluxometria Laser Doppler	53
6.2	Alterações do Fluxo sanguíneo durante a radioterapia	54
6.3	Alterações do fluxo sanguíneo durante a quimioterapia	55
6.4	Associação entre o fluxo sanguíneo e a mucosite oral	56
6.5	Associação entre o fluxo sanguíneo e dor associada mucosite oral	56
7	CONCLUSÕES	57
	REFERÊNCIAS	61
	APÊNDICES	67
	ANEXOS	79

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

As neoplasias malignas representam uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (WHO, 2008). A radioterapia e a quimioterapia são modalidades terapêuticas não cirúrgicas aplicadas a pacientes com neoplasias malignas (SONIS; FAZIO; FANG, 1996). Estas terapias atuam pela destruição ou pela inibição do crescimento das células que se multiplicam rapidamente interferindo na divisão celular, causando danos tanto às células neoplásicas quanto às células normais que se proliferam rapidamente, como as da mucosa bucal (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002; SONIS; FAZIO; FANG, 1996; SVALESTAD et al., 2014)

A mucosite oral (MO) é uma lesão induzida pelo tratamento quimioterápico, radioterápico ou pela associação de ambos. A MO consiste em inflamação da mucosa oral que pode gerar dor, ulcerações e interferir na qualidade de vida, predispor a infecções e gerar interrupções no tratamento (BENSADOUN; NAIR, 2012; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SONIS et al., 2004). Alterações na microvascularização oral podem iniciar-se quase que imediatamente após a administração da quimioterapia e radioterapia de cabeça e pescoço (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SONIS et al., 2004) e precedem as alterações epiteliais na mucosa oral causadas pela radiação e pelos agentes quimioterápicos (MILSTEIN et al., 2010; SONIS, 2004). Estes danos à microcirculação podem constituir elementos-chave para explicar a patogênese da MO e portanto devem ser estudados.

A Fluxometria Laser Doppler (FLD) é um método não invasivo que permite avaliar parâmetros clínicos da microcirculação através do monitoramento do fluxo continuamente, em tempo real, e registro instantâneo das variações de fluxo. Esta técnica permite comparar fluxos de uma mesma região em momentos diferentes. (FOLGOSI-CORRÊA, 2012; LEITE, 2010).

Amols et al. (1988), observaram, através da FLD, aumento no fluxo sanguíneo cutâneo em pacientes submetidos a radioterapia. No estudo de Wong e Wilder-Smith (2002), avaliou-se o efeito da laserterapia de baixa potência em pacientes submetidos a quimioterapia sobre a perfusão sanguínea utilizando a FLD, porém nenhuma mudança significativa no fluxo foi observada.

A avaliação clínica dos efeitos citotóxicos agudos da terapia antineoplásica (radioterapia de cabeça e pescoço e/ou quimioterapia) sobre a microcirculação oral pode

fornecer informações valiosas que nos permitam correlacionar padrões de fluxo sanguíneo com a patogenia da mucosite oral e não há pesquisas clínicas, utilizando a FLD, sobre esta problemática.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Câncer, Quimioterapia e Radioterapia

As neoplasias malignas representam uma das principais causas de morbidez e mortalidade no mundo (WHO, 2008). De acordo com as estimativas 2016/2017 do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o Brasil deverá registrar neste ano 596 mil casos de câncer, sendo a segunda maior causa de morte no Brasil com 190 mil óbitos por ano (INCA, 2015), portanto o câncer representa um dos problemas de saúde pública mais complexos que o sistema de saúde brasileiro enfrenta, dada a sua magnitude epidemiológica, social e econômica (INCA, 2011)

O sucesso do tratamento contra o câncer requer terapia direcionada a todos os sítios de envolvimento. As três principais modalidades terapêuticas do câncer, a cirurgia (CR) a radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT), podem ser utilizadas isoladamente ou em combinação para tratar todos os sítios com risco de abrigar a doença (LIAUW; CONNELL; WEICHSELBAUM, 2013). A radioterapia e a quimioterapia são modalidades terapêuticas não cirúrgicas (SONIS; FAZIO; FANG, 1996). Estas terapias atuam pela destruição ou pela inibição do crescimento das células que se multiplicam rapidamente interferindo na divisão celular, causando danos tanto às células neoplásicas quanto às células normais que se proliferam rapidamente, como as da mucosa bucal (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002; SONIS; FAZIO; FANG, 1996; SVALESTAD et al., 2014). Os efeitos colaterais associados a radioterapia ocorrem apenas em tecidos que estiverem incluídos no campo de irradiação e podem ser potencializados pela administração simultânea de quimioterápicos (REGEZI; SCIUBBA; JORDAN, 2008). Os efeitos tóxicos dos quimioterápicos são variáveis para os diversos tecidos e depende do tipo e dose de regime quimioterápico (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012).

2.2 Mucosite Oral

A Mucosite Oral (MO) é um quadro inflamatório na mucosa oral decorrente dos efeitos citotóxicos oriundos de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço (BENSADOUN; NAIR, 2012; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; MILSTEIN et al., 2010; SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014; SONIS et al., 2004), cuja evolução para ulcerações pode acarretar alta morbidade ao paciente (BENSADOUN; NAIR, 2012; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012). A MO acomete aproximadamente 40% dos pacientes submetidos à quimioterapia (MARTINS; CAÇADOR; GAETI, 2002; WILDER-SMITH et al. 2007) e 100% dos pacientes sob radioterapia de cabeça e pescoço (BENSADOUN; NAIR, 2012; WILDER-SMITH et al. 2007).

A patogenia da MO envolve uma cascata de eventos de natureza inflamatória que culminam com a interrupção dos processos de renovação epitelial e várias alterações no tecido conjuntivo, entre elas, modificações importantes na microcirculação local, tais como: hiperemia e aumento da permeabilidade vascular (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014; SVALESTAD et al., 2014). As alterações vasculares iniciam quase que imediatamente após a administração da quimioterapia e radioterapia (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SONIS et al., 2004) e evidências morfológicas fornecidas por microscopia eletrônica demonstram que danos ao endotélio e ao tecido conjuntivo precedem as alterações epiteliais na mucosa oral; sugerindo que a lesão do endotélio é um evento precoce no desenvolvimento da lesão da mucosa induzida por radiação (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SONIS et al., 2004) e quimioterapia (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; MILSTEIN et al., 2010; SONIS et al., 2004).

Sonis *et al.* (2004) descreve os processos biológicos complexos que desencadeiam a mucosite divididos em 5 fases sequenciais: iniciação; super-regulação; sinalização e amplificação; ulceração e cicatrização. Nas fases iniciais, várias alterações no tecido conjuntivo são descritas, tais como intensa apoptose de endoteliócitos, vasodilatação, alterações de permeabilidade, exsudação plasmática e celular, refletindo no quadro clínico de eritema (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SVALESTAD et al., 2014; SONIS et al. 2004). Já na fase ulcerativa, ocorre a perda da integridade da mucosa e exposição do tecido conjuntivo o que representa uma porta de entrada à infecções secundárias causadas por bactérias, fungos e vírus (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012, SONIS et al. 2004). Além disso, o paciente relata sintomatologia dolorosa nesta fase da mucosite. Na última fase, a de cicatrização, nota-se a restauração da integridade da mucosa (RABER-DURLACHER;

ELAD; BARASCH, 2010). Observa-se nesta mucosa uma angiogênese residual, que resulta em uma maior susceptibilidade a episódios de mucosite oral e suas complicações com subsequentes terapias anticâncer (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012).

O aspecto clínico da MO permite diferenciar fases distintas das lesões, considerando o seu grau de gravidade em: eritema, pseudomembrana e ulceração na mucosa (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012). O eritema, que se manifesta entre o quarto e quinto dia pós-infusão da droga quimioterápica ou a partir de doses cumulativas de 15Gy para radiação de cabeça e pescoço (CHEN et al., 2014; RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010). O eritema é indicativo de lesão de natureza inflamatória aguda, porém sem haver alteração clínica da barreira epitelial, ou seja, é o sinal das alterações que estão ocorrendo no tecido conjuntivo e que já estão exacerbadas, mas que ainda não foram suficientes para causar danos no epitélio que sejam detectados (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012). As alterações relacionadas ao eritema são: vasodilatação, alterações na permeabilidade vascular, exsudação plasmática e celular e angiogênese (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SVALESTAD et al., 2014). A sintomatologia pode variar desde ausência de sintomas até sensação de ardência, e sensibilidade aumentada a alimentos quentes ou ácidos (SANTOS et al., 2009). A presença de pseudomembranas constitui o sinal clínico de que a sinalização inflamatória, antes representada pela hiperemia na lâmina própria, agora envolve o epitélio da mucosa oral, o qual exhibe áreas de atrofia e/ ou necrose (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012). Nesta fase, a sintomatologia dolorosa pode ser moderada, sendo necessária a prescrição de analgésicos e o paciente pode apresentar sangramentos a partir de traumas mecânicos leves (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; BENSADOUN; NAIR, 2012). A fase de pseudomembrana ocorre no período transitório entre o eritema e as ulcerações (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012). As ulcerações do epitélio surgem clinicamente sete a dez dias após a infusão do medicamento quimioterápico, ou com média de 30 Gy de dose cumulativa de radiação (a partir da 3ª semana de radioterapia) (CHEN et al., 2014; RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010). No caso da quimioterapia, as úlceras duram cerca de uma semana e após 21 dias já estão reparadas (CHEN et al., 2014; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012). Na radioterapia, as úlceras exibem um pico mais prolongado, geralmente até duas semanas após a finalização da radioterapia, se for atingida a dose cumulativa de 60-70 Gy (CHEN et al., 2014; RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010). Assim a MO por radioterapia de cabeça e pescoço pode ser grave até cinco a sete semanas (CHEN et al., 2014; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; RABER-DURLACHER; ELAD; BARASCH, 2010). O quadro doloroso decorrente das ulcerações dificulta a mastigação e a deglutição, predispondo o paciente a

deficiências nutricionais cujo impacto pode ser alto durante o tratamento oncológico (MILSTEIN et al., 2010; SANTOS et al., 2009; WILDER-SMITH et al., 2007). Além disso, a perda de continuidade da barreira imune inata representada pelas estruturas da mucosa oral predispõe o paciente a infecções secundárias que podem causar sepse grave (BENSADOUN; NAIR, 2012; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SANTOS et al., 2009; SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014; SONIS et al., 2004). A dor associada a mucosite é dependente do grau de destruição tecidual, excitação dos receptores da dor, intensidade dos componentes inflamatórios e mediadores (EPSTEIN; SCHUBERT, 1999).

Os locais mais acometidos são aqueles em que não há ortoqueratinização do epitélio e nos quais há mobilidade da mucosa oral, como mucosa labial, mucosa jugal, ventre lingual, assoalho bucal e palato mole (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SONIS, 2011).

Os quimioterápicos mais frequentemente associados a MO são: Metotrexato, 5-Fluorouracil, Bleomicina, Doxorrubicina, Cisplatina, Vimblastina e Vincristina (SANTOS et al., 2009).

As doses diárias e totais, o tipo de radiação, o volume de tecido irradiado, esquema de fracionamento influenciam o desenvolvimento e gravidade da mucosite (SANTOS et al., 2009; GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012).

Fatores genéticos podem estar relacionados com maior risco para MO (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012)

Existem diversos sistemas de graduação da MO. A escala da OMS (WHO, 1979) é a mais utilizada para a avaliação da mucosite oral na prática clínica (SONIS 2004, SONIS 2011). Esta escala utiliza critérios clínicos observacionais tais como a presença de eritema e de úlceras associadas ao impacto destas na ingestão de alimentos (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012). A escala OMAS avalia objetivamente a presença, extensão e localização de eritema e ulcera/pseudomembrana. (SONIS et al. 1999). Por esta escala, a mucosite é clinicamente relevante quando ocorrem úlceras de 1 a 3cm² ou maiores e/ou eritema severo. Esta escala tem aplicação mais adequada à pesquisa. (LUIZ, 2012). A Escala Analógica Visual auxilia na avaliação da dor, sendo útil para verificar a evolução do paciente durante o tratamento ou mesmo a cada atendimento.

2.3 Microcirculação durante a radioterapia e a quimioterapia

A microcirculação é responsável pelo transporte de nutrientes para os tecidos e a remoção dos produtos da excreção celular. São componentes básicos da microcirculação: arteríolas, metarteríola, esfíncter pré-capilar, capilares, vênulas e anastomoses arteriovenosas. (GUYTON & HALL, 2011). O fluxo sanguíneo refere-se ao volume de sangue que é destinado na luz do vaso, em relação a um dado intervalo de tempo, sendo expresso em unidade de volume por tempo (mm^3/s) (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; GUYTON & HALL, 2011). As pequenas arteríolas controlam o fluxo sanguíneo para cada tecido, e as condições locais nos tecidos controlam o diâmetro das arteríolas. Desta forma, cada tecido na maioria dos casos controla o seu próprio fluxo sanguíneo, de acordo com suas próprias necessidades. (GUYTON & HALL, 2011).

Mudanças no fluxo se iniciam logo após a radioterapia (KORPELA; LIU, 2014) e quimioterapia (SONIS et al 2004).

Segundo ROTH, SONTAG e KIANI (1999), doses terapêuticas de radiação ionizante causam lesões vasculares, alterações na forma e diâmetro dos vasos, aumento de permeabilidade dos vasos e fibrose da microvascularização. Estas alterações têm efeito significativo sobre a capacidade funcional do tecido, refletindo em redução do fluxo sanguíneo local.

As mudanças de fluxo associadas ao desenvolvimento da MO induzida por quimioterapia consistem na seguinte sequência de eventos vasculares:

1. *Aumento do fluxo* previamente a manifestação clínica da MO (MILSTEIN, 2009; WILDER-SMITH et al. 2007).
2. *Permeabilidade aumentada da microvasculatura*, com extravasamento de fluido rico em proteínas para os tecidos extracelulares, causando *edema* (MILSTEIN, 2010; SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014)
3. *Redução do fluxo sanguíneo, estase*, e consequentemente *congestão vascular* associado a mucosite clinicamente grave (WILDER-SMITH et al. 2007).

2.4 Fluxometria Laser Doppler

Diferentes técnicas vêm sendo utilizadas ao longo dos anos para analisar a microcirculação sanguínea em pacientes oncológicos, tais como: estudos de cortes

histológicos e imunohistoquímicos (SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014), porém esses métodos possuem limitações por serem invasivos e destrutivos, permitindo desta maneira uma única observação do fluxo sanguíneo (MILSTEIN et al., 2010; SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014), sendo geralmente aplicáveis somente em modelos animais (FOLGOSI-CORRÊA, 2012; LEITE, 2010; SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014). No entanto, atualmente há grande variedade de métodos não invasivos para investigar a microcirculação da pele, tais como: técnicas que permitem apenas a visualização dos vasos como, por exemplo: videocapilaroscopia (SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014), tomografia por coerência óptica (OCT) (WILDER-SMITH et al, 2007) e Imagem espectral obtida por polarização ortogonal (HAMILTON et al, 2008); técnicas que medem o fluxo sanguíneo como a Fluxometria Laser Doppler (AMOLS et al. 1988).

A Fluxometria Laser Doppler (FLD) é uma técnica útil para obtenção de parâmetros clínicos da microcirculação, portanto amplamente utilizada para avaliar processos fisiológicos e fisiopatológicos que ocorrem no plexo microvascular. (FOLGOSI-CORRÊA, 2011).

Esta técnica baseia-se na medição do fluxo sanguíneo em uma determinada região do organismo pela interação da radiação *laser*. O efeito Doppler foi observado e descrito pelo físico austríaco J. C. Doppler, em 1842, o qual postulou que a frequência de ondas acústicas poderia mudar estando a fonte ou o observador em movimento (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010).

A FLD usa uma fibra óptica para guiar a *laser* até o tecido pesquisado e outra fibra coleta a radiação espalhada pelo tecido e guia esta radiação até o instrumento (fotodetector) que gera o sinal de fotocorrente. (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010; SALLES, 2006). O sinal fotocorrente é composto por uma parcela de corrente contante (CC) proporcional à intensidade da radiação retro-espalhada e uma corrente alternante (sinal Doppler) detentora das informações sobre a microcirculação sanguínea (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010). A radiação é gerada por um laser de HeNe (Hélio- Neônio) com comprimento de onda em 632,8 nm (radiação visível) ou lasers de diodo, emitindo entre 780 nm a 820 nm (infravermelho próximo), com potências entre 1 mW a 3 mW (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010; SALLES, 2006). Os fluxômetros convencionais são sensíveis (em tecidos moles) a uma distância de aproximadamente 1 mm e volume de 1 mm³, monitorando o fluxo sanguíneo em vasos de pequeno calibre (capilares) na superfície da pele e o fluxo das arteríolas e vênulas da camada inferior da pele (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010; SALLES, 2006; NUÑEZ, 2004). O fluxo é proporcional ao produto da velocidade média pela concentração de hemácias no volume pesquisado pela FLD. O fluxo medido é calibrado em

Unidades Arbitrárias (UA), e é uma quantidade proporcional ao fluxo (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010).

A FLD tem como características favoráveis a possibilidade de monitoramento do fluxo continuamente, em tempo real, e o registro instantâneo das variações de fluxo. Permite também comparar fluxos de uma mesma região em momentos diferentes. Além disso, é um método não-invasivo e não oferece riscos aos tecidos biológicos, podendo ser seguramente usada em humanos. (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010).

No estudo de Wong e Wilder-Smith (2002), a FLD foi utilizada para avaliar a microcirculação oral em pacientes submetidos a quimioterapia e que realizavam Laserterapia de Baixa Potência (LBP) para o tratamento da mucosite oral. Os resultados deste estudo mostram que nenhuma mudança significativa na perfusão sanguínea oral foi observada como resultante do efeito da laserterapia sobre o reparo das lesões de mucosite oral. .

Amols et al. (1988) utilizou a FLD para avaliar o fluxo sanguíneo cutâneo em pacientes submetidos à radioterapia. Os autores observaram que houve aumento no fluxo sanguíneo a partir da dose de 2 Gy e que após o término do tratamento houve rápido declínio nos níveis de fluxo, porém os níveis ainda permaneciam acima do valor basal mesmo após um ano.

A FLD apresenta algumas limitações tais como: variabilidade postural, por idade, temporal (quando mensurado sítios próximos em um mesmo indivíduo), temporais (variações entre máximos e mínimos, quando uma região é continuamente monitorada durante um intervalo de tempo). (FOLGOSI-CORRÊA, 2011)

Mesmo controlando algumas variáveis, como posição do paciente, pacientes não fumantes e com pressão sistêmica regulada, temperatura ambiente, calibragem do FLD e posição padronizada da sonda, uma das dificuldades em se utilizar a técnica é a alta variabilidade do fluxo entre indivíduos. Estas podem ser ocasionadas em virtude das variações individuais como características ópticas do tecido, estado emocional, resposta neuromuscular e cor da pele (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; NOGUEIRA, 2003).

A FLD mede baixas velocidades, da ordem de 0,01 mm/s até 10 mm/s, motivo pelos quais pequenos movimentos entre a sonda e o tecido examinado perturbam a medição (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010; SALLES, 2006). Por isso, torna-se necessário utilizar mecanismos para fixar a sonda na posição correta, sem que ela sofra movimentos. Um dos questionamentos quanto ao uso da técnica é o modo ideal de estabilização da sonda. O dispositivo utilizado não pode exercer pressão sobre o tecido, o que modificaria os resultados

obtidos, pois o estímulo mecânico pode alterar o fluxo sanguíneo (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010; NOGUEIRA, 2003; SALLES, 2006).

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

3.1. Objetivos gerais:

A proposta deste estudo é avaliar o fluxo sanguíneo da região geniana em pacientes sob terapia antineoplásica e com risco de desenvolvimento de mucosite oral, empregando a técnica da Fluxometria Laser Doppler.

3.2. Objetivos específicos:

- a) Avaliar a relação entre a graduação de mucosite oral (OMS e OMAS) com dados obtidos na avaliação do fluxo sanguíneo;
- b) Avaliar a relação entre a graduação de dor (Escala EVA) com dados obtidos na avaliação do fluxo sanguíneo.

4 Material e Métodos

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Esta pesquisa clínica observacional, prospectiva e longitudinal foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo (Parecer no. 990.656), sendo desenvolvida na área de odontologia para pacientes com necessidades especiais (oncológicos) da Clínica Multidisciplinar da FOB/USP (Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo). Esta pesquisa foi realizada em condições clínicas reais de ambiente ambulatorial, portanto se adequa às condições de acessibilidade e necessidade de acompanhamento odontológico dos sujeitos da pesquisa durante a terapia antineoplásica.

4.1 Casuística:

A amostra foi composta por 20 participantes sob terapia antineoplásica, adultos e ambos os sexos. Destes 20 participantes, 6/20 não concluíram a pesquisa: 4/6 em virtude de complicações médicas no decorrer da terapia antineoplásica e 2/6 por falta as sessões de avaliação, portanto a amostra final foi composta por 14 participantes. Estes foram divididos em 2 grupos: pacientes sob quimioterapia (GQ); pacientes sob radioterapia de cabeça e pescoço (GR).

No grupo GQ, os dias de consulta para a avaliação foram T0 (antes do início do ciclo da quimioterapia), T1 (registro realizado entre o D1 e D3), T2 (registro realizado entre D4 e D6), T3 (registro realizado entre D7 e D9), T4 (registro realizado entre D10 e D12), T5 (registro realizado entre D13 e D15) e T6 (entre D16 e D18) totalizando até 7 avaliações durante um ciclo de quimioterapia (Figura 4.1).

D-	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18
T0	T1			T2			T3			T4			T5			T6		

Figura 4.1 - Fluxograma da Quimioterapia

No grupo GR, os dias de consulta para avaliação foram T0 (antes do início do tratamento) e uma vez por semana, durante 6 semanas no decorrer da radioterapia de cabeça e pescoço, totalizando 7 avaliações (Figura 4.2).

D-	D5	D10	D15	D20	D25	D30
T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6

Figura 4.2 - Fluxograma da Radioterapia

Os participantes estavam de acordo com os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

(a) Critério de inclusão:

- Diagnóstico de tumor maligno
- Regime terapêutico associado a alto risco de desenvolvimento de mucosite oral. (quimioterapia padrão* e/ou radioterapia de cabeça e pescoço)
- Idade superior a 18 anos.

*Não houve seleção de um regime quimioterápico específico, porém os agentes antineoplásicos estavam associados a alto risco de desenvolvimento de MO.

(b) Critério de exclusão:

- Gravidez;
- Diabético;
- Fumante
- Pacientes com pressão arterial não controlada

Os participantes que se enquadraram nos critérios de inclusão foram convidados a participar desta pesquisa e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A) com orientações sobre a pesquisa.

Os sujeitos da pesquisa foram avaliados em ambiente de consultório odontológico com privacidade para avaliação do grau de mucosite oral, grau de dor na boca e registro do fluxo sanguíneo. Os dados de prontuário referentes à condição clínica geral e dados da terapia antineoplásica serão anotados na ficha de pesquisa (APÊNDICE B).

4.2 Materiais e Métodos:

4.2.1 Avaliação do grau de mucosite oral:

A avaliação do grau de MO foi realizada durante as consultas odontológicas por uma Cirurgiã-dentista treinada, a pesquisadora, seguindo a escala de classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO,1979), Quadro 1 e a escala Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) (SONIS et al. 1999), Quadro 2. Os dados serão registrados na ficha de pesquisa.

Tabela 4.1 - Escala da OMS

Grau	Gravidade das lesões
0	Ausência de sinais e sintomas
1	Desconforto e/ou eritema
2	Eritema, úlceras; consegue ingerir sólido
3	Úlceras com eritema amplo; não consegue ingerir sólidos
4	Impossível a alimentação

Tabela 4.2 - Escala OMAS

Grau	Eritema	Ulcerações*
0	Ausência	Ausência
1	Não severa	Menor que 1 cm ²
2	Severa	1-3 cm ²
3	-	Maior que 3 cm ²

*As graduações da escala OMAS para eritema e ulcerações devem ser feitas individualmente para os seguintes locais anatômicos: lábios superior e inferior, região ventro-lateral direita e esquerda da língua, assoalho bucal, palato mole e palato duro, mucosa jugal direita e esquerda.

Para a avaliação da gravidade de mucosite através da escala OMAS utilizou-se o Escore Padrão OMAS:

$$MO = (\sum u_i / nu) + (\sum e_i / ne)$$

onde $\sum u_i$: soma das áreas ulceradas; nu é o número de áreas ulceradas; $\sum e_i$ é a soma da intensidade de eritema e ne : nº de áreas com eritema. Este escore varia entre 0 e 5.

4.2.2 Avaliação da dor:

A avaliação da dor em mucosa oral foi realizada conforme a Escala Visual Analógica (EVA) (Figura 4.3) com a qual o paciente será solicitado a fazer uma auto-avaliação diária da intensidade da dor, sendo a mesma registrada no prontuário. A escala EVA consiste de uma linha reta de 10 cm, não numerada, indicando-se em uma extremidade a marcação de "ausência de dor", e na outra, "pior dor imaginável".

Os pacientes foram orientados a assinalar na reta a sua percepção de dor no início de cada avaliação clínica.

Figura 4.3: Escala Visual Analógica

4.2.3 Análise da Fluxometria Sanguínea:

Para realização desta pesquisa, utilizou-se o Fluxômetro Laser Doppler® da Moor Instruments (Axminster, Inglaterra), modelo moorVMSTM™ (Fig.4.4), que emite laser de diodo com comprimento de onda de 780 nm (infravermelho), potência de aproximadamente 3 mW (Fig.2). O laser do fluxômetro pertence a classe 1 de risco, portanto é seguro dentro de condições razoavelmente previsíveis de operação; não provoca danos, não sendo exigidos procedimentos ou equipamentos de proteção, segundo a Norma Internacional IEC 60.825-1:2007. A Banda Doppler do fluxômetro foi fixada em 15kHz.

Figura 4.4: Fluxômetro Laser Doppler

Foi utilizada a sonda modelo VP3 (Fig.4.5). A sonda contém duas fibras ópticas, sendo uma incidente e outra receptora, com separação de 0,25mm, acondicionada no interior de uma ponta de aço inoxidável medindo 10mm de comprimento e diâmetro de 1,5mm.

A sonda foi calibrada mensalmente usando uma suspensão contendo micro-esferas em movimento browniano. O fluido usado para a calibração foi fornecido pelo fabricante do fluxômetro.

Laser Doppler Monitor. Disponível em: <http://www.moor.co.uk/product/vp3b-vp3b/29> Acesso em: 20/02/2016

Figura 4.5: Sonda Modelo VP3

4.2.3.1 Medições:

Todas as medições foram realizadas após repouso por 10 minutos para a estabilização do fluxo sanguíneo. A temperatura ambiente durante todos os registros foi mantida entre 23°C a 25°C. Foi realizada a aferição da pressão arterial para controle das mensurações do fluxo. Para as mensurações, os pacientes permaneceram sentados em posição semi-supina.

As mensurações do fluxo sanguíneo foram realizadas durante 3 minutos, conforme recomenda GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SALLES, 2006; CORRÊA, 2011 na região geniana de cada paciente, tendo como ponto de referência a interseção da linha que desce da comissura palpebral externa com a linha trago-comissura labial (Fig.4.6).

Figura 4.6 – Ponto de Referência para mensuração

A sonda foi fixada em um suporte de silicone confeccionado em silicona pesada de condensação (otoposil®) acondicionada em um tubo de acrílico. Utilizou-se apoio (U) de cabeça para estabilização da cabeça do paciente e para apoiar a conjunto suporte e sonda (Fig. 4.7). Estes cuidados visavam minimizar movimentos involuntários que pudessem comprometer os registros obtidos.

Figura 4.7 – Mensuração do Fluxo Sanguíneo

4.2.3.2 Análise dos dados:

Os registros de fluxo foram analisados usando o aplicativo moorVMS-PC V3.1 da Moor Instruments, Inglaterra. O aplicativo mostra, em tempo-real, os registros e permite a armazenagem dos registros digitalizados numa taxa de 40 amostras por segundo. O aplicativo também informa o valor médio e desvio-padrão (DP) do fluxo sanguíneo avaliado. Em cada registro foram selecionadas todas as regiões livres de interferências (produzidas por movimentos entre a sonda e a face) e o valor médio de cada registro foi computado.

a. Indicadores de variação do fluxo

Os valores do fluxo sanguíneo registrados foram interpretados tomando-se os valores F(UA) obtidos antes do início da radioterapia ou ciclo de quimioterapia (T0) como referência de normalidade para a análise da variação de fluxo nos tempos seguintes (T1, T2, T3, T4, T5 e T6).

As variações do fluxo sanguíneo de cada sessão e cada indivíduo foram analisadas usando o parâmetro: F (%) definido na sequência.

$$F(\%) = F_B / F_A \cdot 100$$

onde F_A é o valor de fluxo inicial em UA (unidades arbitrárias) e F_B são valores de fluxo nas sessões posteriores. Assim, F(%) em cada momento significa a variação percentual de fluxo do momento interrogado em relação ao momento inicial, quando o fluxo está inalterado.

4.3 Análise Estatística:

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente nos softwares: SPSS V17, Minitab 16 e Excel Office 2010. Foi utilizado o teste de Wilcoxon para comparar os registros de fluxo sanguíneo nos tempos (T1, T2, T3, T4, T5 e T6) com T0 nos grupos estudados. Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson para avaliar o grau de relação entre o Fluxo Sanguíneo e as seguintes variáveis: Grau de MO (escala OMS e escala OMAS) e Grau de dor (EVA). Para estas análises adotou-se o nível de confiança de 0,05 (5%) e intervalo de confiança de 95%.

5 Resultados

5 RESULTADOS

Este capítulo apresenta inicialmente a caracterização da amostra estudada. Na sequência, são apresentadas as relações encontradas entre os valores de fluxo medidos F (UA) e F(%) nos grupos investigados e os resultados do grau de relação entre o fluxo sanguíneo e o grau de mucosite oral (OMAS e OMS) e grau de relação entre fluxo sanguíneo e dor na boca.

5.1 Caracterização da amostra

A amostra deste estudo compõe-se por 14 pacientes com diagnóstico de tumor maligno sólido sob terapia antineoplásica, sendo 8/14 (57,15%) do sexo masculino e 6/14 (48,85%) do sexo feminino, com média de idade 57,55 variando entre 30 e 78 anos. A caracterização dos pacientes em relação à doença de base e regime de tratamento consta na tabela 5.1.

Tabela 5.1 Caracterização dos pacientes em relação à doença de base e regime de tratamento

Paciente	Doença de base	Grupo	Tratamento proposto
1.	Câncer de intestino	Quimioterapia	Oxaliplatina + 5-fluorouracil (15/15 dias)
2.	Câncer de intestino	Quimioterapia	Oxaliplatina + 5-fluorouracil (15/15 dias)
3.	Câncer de intestino	Quimioterapia	Oxaliplatina + 5-fluorouracil (15/15 dias)
4.	Câncer de intestino	Quimioterapia	Cisplatina + Gencitabina(7/7 dias)
5.	Câncer de intestino	Quimioterapia	5-fluorouracil + Leucovorin (D1 a D5 28/28 dias
6.	Câncer de intestino	Quimioterapia	5-fluorouracil + Leucovorin (D1 a D5 28/28 dias
7.	Câncer de intestino	Quimioterapia	5-fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatina (15/15 dias)
8.	Câncer de pâncreas	Quimioterapia	5-fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatina (15/15 dias)
9.	Câncer de pâncreas	Quimioterapia	5-fluorouracil + Leucovorin (15/15 dias)
10.	Neoplasia de mama	Quimioterapia	5-fluorouracil + Ciclofosfamida + Metotrexato (28/28 dias)
11.	Neoplasia de ovário	Quimioterapia	Carboplatina + Paclitaxel (15/15 dias)
12.	Câncer de cabeça e pescoço	Radioterapia	IMRT 6.000 Gy (30 sessões)
13.	Câncer de cabeça e pescoço	Radioterapia	IMRT 6.000 cGy (30 sessões)
14.	Câncer de cabeça e pescoço	Radioterapia	Cisplatina (3 ciclos) + IMRT 6.400 cGy (33 sessões)

Na análise dos dados referentes a doença de base têm-se que 7/14 (50%) tiveram diagnóstico de câncer no intestino; 2/14 (14%) câncer no pâncreas ; 1/14 (7%) câncer no ovário; 1/14 (7%) câncer de mama e 3/14 (21%) câncer na cavidade oral.

Entre os pacientes do GQ, 3/11 (27%) pacientes foram submetidos a esquema quimioterápico constituído por Oxaliplatina e 5-fluorouracil (15/15 dias); 2/11 (18%) a 5-fluorouracil e Leucovorin (D1 a D5 28/28 dias); 2/11 (18%) a 5-fluorouracil, Leucovorin e Oxaliplatina (15/15 dias); 1/11 (9%) a Cisplatina e Gencitabina(7/7 dias); 1/11 (9%) a Carboplatina + Paclitaxel (15/15 dias); 1/11 (9%) a 5-fluorouracil e Leucovorin (15/15 dias); 1/11 (9%) a 5-fluorouracil, Ciclofosfamida e Metotrexato (28/28 dias).

O grupo RT é composto por 2/3 pacientes submetidos exclusivamente a RT e 1/3 paciente submetido a RT e 3 ciclos de quimioterapia com Cisplatina.

5.2 Variações de fluxo sanguíneo durante as terapias antineoplásicas

Os valores do fluxo de F(UA) e F(%) dos 14 pacientes estudados, nos instantes T0, T1, T2, T3, T4, T5 e T6 serão apresentados no APÊNDICE B, na Tabela B5.1. O GR é composto pelos pacientes Nº 1, Nº7, Nº11, e o GQ é composto pelos pacientes Nº 2, Nº3, Nº4, Nº5, Nº6, Nº8, Nº9, Nº10, Nº12, Nº13, Nº14.

Seguindo a metodologia adotada, o efeito da terapia antineoplásica é verificado comparando os valores de F(%) de cada tempo (T1, T2, T3, T4, T5, T6) em relação ao valor de F(%) no momento inicial (T0), quando F(%) equivale a 100.

Houve dois pacientes que não tiveram registro no tempo T1, por inviabilidade relacionada ao tratamento quimioterápico (hospitalização para infusão da QT por 48h) e acessibilidade ao atendimento odontológico.

Os valores de fluxo F(%) de cada paciente constantes na tabela B5.1 são apresentados no gráfico. 5.1.

Gráfico 5.1- Valores de fluxo F(%) de 14 indivíduos medidos nos tempos T1, T2, T3, T4, T5 e T6, em porcentagem. (Escala não linear para evidenciar os momentos)

No Gráfico 5.2 é apresentado o gráfico mostrando o valor médio do fluxo sanguíneo F(%) de cada grupo analisado e todos em conjunto, nos tempos analisados durante a terapia antineoplásica.

Gráfico 5.2- Valores médios de F(%) dos grupos GR, QT e Todos, em função dos momentos registrados. T0= 100

Aplicou-se o Teste de Wilcoxon para verificar se a terapia antineoplásica provocou alteração na média dos F(%) e F(UA) nos grupos GQ e GR. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 5.2, 5.3, 5.4 e 5.5 respectivamente

Tabela 5.2 Comparação da Fluxometria através do indicador F% (T0) com Tempos (T1, T2, T3, T4, T5, T6) para GQ

GQ (F%)	Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
T0	100,00	100,00	0,00	11	- x -	- x -
T1	146,07	119,86	78,45	9	51,25	0,110
T2	110,21	122,73	43,12	11	25,48	0,374
T3	108,78	107,75	41,97	11	24,80	0,534
T4	82,38	95,45	32,75	9	21,39	0,314
T5	90,66	90,09	45,59	6	36,48	0,310
T6	66,68	66,52	9,02	4	8,84	0,043

Tabela 5.3 Comparação da Fluxometria através do indicador F% (T0) com Tempos (T1, T2, T3, T4, T5, T6) para GR

GR (F%)	Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
BASAL	100,00	100,00	0,00	3	- x -	- x -
T1	88,04	87,60	39,28	3	44,45	0,593
T2	162,05	183,90	77,22	3	87,38	0,285
T3	83,19	88,89	25,97	3	29,39	0,285
T4	170,68	181,06	59,12	3	66,90	0,109
T5	199,68	122,21	157,47	3	178,19	0,285
T6	96,91	104,55	36,45	3	41,24	1,000

Tabela 5.4 Comparação da Fluxometria através do indicador F(UA) em T0 com Tempos (T1, T2, T3, T4, T5, T6) para GQ

GQ	Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
T0	20,45	15,40	12,14	11	7,17	- x -
T1	23,12	23,20	10,13	9	6,62	0,033
T2	20,08	17,30	8,39	11	4,96	0,657
T3	22,13	13,90	15,84	11	9,36	0,563
T4	18,16	11,90	13,33	9	8,71	0,343
T5	15,79	13,66	6,02	6	4,82	0,600
T6	14,59	14,69	5,84	4	5,72	0,068

Tabela 5.5 Comparação da Fluxometria através do indicador F(UA) em T0 com Tempos (T1, T2, T3, T4, T5, T6) para GR

GR	Média	Mediana	Desvio Padrão	N	IC	P-valor
Basal	39,08	38,95	0,46	3	0,53	- x -
T1	34,33	33,90	15,14	3	17,14	0,593
T2	63,10	71,63	29,57	3	33,46	0,285
T3	32,51	35,20	10,07	3	11,40	0,285
T4	66,69	71,70	22,90	3	25,91	0,109
T5	77,67	47,60	60,58	3	68,55	0,285
T6	37,87	41,40	14,14	3	16,00	1,000

Ao avaliar a variação média de fluxo sanguíneo do GQ nos tempos analisados comparados ao T0 ($F(\%)=100$), verifica-se que houve aumento do fluxo em T1, T2 e T3, e redução do fluxo em T4, T5, T6, sendo observado no gráfico 5.2 e Tabela 5.2, portanto há um aumento inicial em T1 ($F(\%)=146,07$), seguido de gradativa redução do fluxo no decorrer do tratamento, atingindo o menor valor em T6 em que $F(\%)$ é 66,68. Houve diferença estatística entre o apenas entre T0 e o tempo T6 ($p < 0,05$). Quando se analisa o indicador $F(UA)$, observa-se evidência significativa de aumento do fluxo no tempo T1 ($p < 0,05$).

Quanto a análise da média da variação do fluxo $F(UA)$ e $F(\%)$ de T1 a T6 em relação ao T0 referentes ao grupo GR, observa-se aumento no fluxo em T2, T4 e T5 e redução em T1, T3 e T6, porém não há diferença estatística neste grupo ao comparar o T0 com os demais tempos ($p > 0,05$).

5.3 Avaliação de mucosite oral

5.3.1 OMS

Entre os sujeitos da pesquisa, 1/14 (7,1%) não apresentou qualquer sinal de MO, 3/14 (21,4%) apresentaram MO grau 1, 10/14 (71,4%) exibiram MO grau 2. Não houve a ocorrência de MO grau 3 e 4 neste grupo de estudo. No gráfico 5.3, estes dados podem ser visualizados. O APÊNDICE C, na tabela C5.2 apresenta os valores de MO registrados nos momentos T1, T2, T3, T4, T5 E T6, mensurados por esta escala.

Gráfico 5.3 – Incidência de Mucosite Oral, Escala OMS

A evolução da mucosite oral, segundo a escala OMS, é apresentada no Gráfico 5.4 .

Gráfico 5.4 – Valores médios de Mucosite Oral em função dos momentos registrados em escala não linear para evidenciar os momentos, Escala OMS

5.3.2 OMAS

A análise da tabela 5.6 que 6/14 (42,86%) pacientes apresentaram escores entre 0 e 2,9, enquanto 8/14 (57,14%) pacientes tiveram escores superiores a 3. O APÊNDICE C, na tabela C5.2 apresenta os valores de MO registrados nos momentos T1, T2, T3, T4, T5 E T6, mensurados por esta escala.

Gráfico 5.5 – Incidência de Mucosite Oral, Escala OMAS

A evolução da mucosite oral, segundo a escala OMAS, é apresentada no Gráfico 5.6

Gráfico 5.6 – Valores de mucosite oral de 14 indivíduos em função dos momentos registrados em escala não linear para evidenciar os momentos, Escala OMAS.

5.4 Escala Visual Analógica

10/14 (71,43%) pacientes referiram dor durante a terapia antineoplásica, sendo que 4/14 (28,57%) pacientes reportaram dor grave (>7). O gráfico 5.7 apresenta a incidência de dor relacionada a MO, avaliada através da escala EVA. Valores mensurados em cada tempo constam no APÊNDICE C5.2.

Gráfico 5.7 – Incidência de dor relacionada à Mucosite Oral, Escala EVA

A evolução da dor durante o ciclo de quimioterapia é apresentada no gráfico 5.8.

Gráfico 5.8 – Valores de Dor de 14 indivíduos em função dos momentos registrados em escala não linear para evidenciar os momentos, Escala EVA

5.5 Correlação entre fluxo sanguíneo e escala de mucosite oral e de dor

Houve correlação positiva entre as escalas OMAS ($p < 0,009$), OMS ($p < 0,031$) e o fluxo sanguíneo (F(UA)), ou seja à medida que o fluxo sanguíneo aumenta a mucosite evolui em gravidade proporcionalmente. Não houve associação entre a dor e o fluxo sanguíneo. Estes dados do teste de correlação de Pearson podem ser evidenciados na tabela.

Tabela 5.6: Associações dos Escores EVA, OMS E OMAS com o Fluxo Sanguíneo para Ambos Grupos em conjunto

Ambos		F(%)	F(UA)
EVA	Corr (r)	-0,3%	12,5%
	P-valor	0,981	0,262
OMS	Corr (r)	20,6%	23,8%
	P-valor	0,064	0,031
OMAS Padrão	Corr (r)	18,3%	28,5%
	P-valor	0,099	0,009

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A MO constitui um quadro inflamatório na mucosa oral decorrente dos efeitos citotóxicos oriundo de altas doses de quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço. No passado, os estudos sobre a fisiopatologia da MO focavam principalmente nos componentes celulares e moleculares do epitélio da mucosa oral (SONIS, 2007). A avaliação, evolução e classificação da MO baseava-se em condições clínicas, ou seja após a manifestação da MO. Contudo, há evidências de que o estudo da microcirculação pode ser um parâmetro importante na patogênese e perpetuação da MO após a administração de QT e RT (GARCEZ; RIBEIRO; NÚÑEZ, 2012; MILSTEIN et al., 2010).

Este estudo é clinicamente relevante por ser o primeiro e único a mostrar a evolução do fluxo sanguíneo durante as terapias antineoplásicas através da FLD e por propor a avaliação do grau de relação entre o fluxo sanguíneo e antes e durante o desenvolvimento da MO.

6.1 Fluxometria Laser Doppler

A Fluxometria Laser Doppler é aplicável à avaliação de fluxo sanguíneo durante curtos e longos períodos. Neste estudo objetivou-se avaliar o fluxo sanguíneo cutâneo como parâmetro de microvascularização, antes e durante a quimioterapia (período de um ciclo) e/ou radioterapia, visto há evidências de que a função microvascular cutânea espelha o estado da microcirculação de outros sítios, incluindo a mucosa oral. (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; WRIGHT; KRONER; DRAIJER, 2006).

A FLD é um método não invasivo que permite avaliar parâmetros clínicos da microcirculação através do monitoramento do fluxo continuamente, em tempo real, e registro instantâneo das variações de fluxo. (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010; SALLES, 2006). Esta técnica permite comparar fluxos de uma mesma região em momentos diferentes. (FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2010). Entretanto, a técnica pode sofrer variabilidades espacial, temporal e entre indivíduos decorrentes dos seguintes fatores: falhas na seleção das características do equipamento (calibração, largura da banda, comprimento de onda, e especificações do próprio equipamento), posicionamento das sondas, estabilização da sonda,

características emocionais dos pacientes. (NOGUEIRA 2003; SALLES, 2006) Portanto, visando minimizar essas interferências, foram adotados os cuidados descritos a seguir.

Com a finalidade de minimizar o problema das variações individuais de fluxo e erros de calibragem utilizou-se um parâmetro de normalização do fluxo (indicador F(%) _ variação percentual de fluxo) (NOGUEIRA 2003; SALLES, 2006), visto que este é menos sensível às flutuações de fluxo sistêmicas e ambientais e apresenta menor dispersão dos valores entre os indivíduos (SALLES, 2006).

O fluxo medido em um mesmo indivíduo apresenta flutuações rápidas, relacionadas a variação na pressão arterial, portanto o fluxo apresenta variação temporal e recomenda-se a mensuração no intervalo entre 1 e 3 minutos e calcular o valor médio para diminuir a variabilidade temporal (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012; SALLES, 2006; FOLGOSI-CORRÊA, 2011). Neste estudo, o fluxo foi registrado por 3 min.

O fluxo medido via FLD apresenta variabilidade espacial em um mesmo indivíduo, devido variações morfológicas do plexo microvascular cutâneo. (SALLES, 2006; FOLGOSI-CORRÊA, 2011; LEITE, 2007), portanto neste estudo padronizou-se o sítio para aferição do fluxo adotando-se pontos de referência anatômicos.

Com o intuito de minimizar alterações relacionadas às características emocionais dos pacientes e variações de temperatura, realizou-se repouso de 10 minutos antes do registro do fluxo e padronização da temperatura ($23^{\circ}\text{C} \pm 2$). (MICHIELIN, 2015).

A FLD é um teste objetivo, que independe da experiência do pesquisador ou da subjetividade do paciente, além de ser não invasivo e não causar desconforto ao paciente (GARCEZ; RIBEIRO; NUÑEZ, 2012).

6.2 Alterações do Fluxo sanguíneo durante a radioterapia

Na literatura não há consenso quanto ao comportamento do fluxo sanguíneo durante a RT de cabeça e pescoço, pois foram encontrados 4 estudos relacionados a esta problemática com resultados divergentes, observando-se no primeiro estudo, aumento do fluxo a partir da dose de 2 Gy (AMOLS et al., 1988), devido resposta inflamatória induzida pela radioterapia na pele levando a geração de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de células inflamatórias e vasodilatação. Alguns estudos referiram redução de fluxo, e sustentam a hipótese de que doses terapêuticas de radiação ionizante causam lesões vasculares, irregularidades na forma e diâmetro dos vasos, aumento da permeabilidade e fibrose vascular

e que estas mudanças afetam a capacidade funcional do tecido e levando a redução no fluxo sanguíneo (ROTH; SONTAG; KIANI, 2009; THANIK et al., 2011; XU et al., 2010). Entretanto há um estudo que refere que não há alterações fluxo significativas durante a radioterapia (HAMILTON et al., 2008).

Estes achados incongruentes podem estar associados a diferenças nas seguintes variáveis: dose de radiação ionizante, diferenças teciduais, momento investigado e sensibilidade da técnica aplicada.

Neste estudo, as variações de fluxo observadas durante o tratamento radioterápico mostraram-se contraditórias (aumentos e decréscimos de fluxo nos momentos investigados) não nos permitindo inferir um padrão para o fluxo.

Diante do exposto, questiona-se, se a mensuração do fluxo isoladamente é suficiente para aferir as alterações hemodinâmicas induzidas pela radiação ionizante (KORPELLA e LIU, 2014).

6.3 Alterações do fluxo sanguíneo durante a quimioterapia

Há poucos estudos avaliando alterações na microcirculação induzidas pela quimioterapia (MILSTEIN et al., 2009; MILSTEIN et al., 2010; SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014; WILDER-SMITH, 2007). Dentre estes apenas um estudo avaliou o fluxo sanguíneo como parâmetro hemodinâmico utilizando OCT/ODT, portanto este estudo é o primeiro e único estudo a utilizar a FDL para avaliar os efeitos citotóxicos da quimioterapia sobre o fluxo sanguíneo.

Os dados encontrados na literatura sustentam que há aumento do fluxo sanguíneo nos momentos iniciais, dia 2 e 4 após a quimioterapia com posterior diminuição do fluxo sanguíneo gradativamente no decorrer da fase ativa da quimioterapia (WILDER-SMITH, 2007). Esta alteração bifásica do fluxo sanguíneo pode está relacionada a patofisiologia MO (MILSTEIN et al., 2009; MILSTEIN et al., 2010; SCARDINA; CACIOPPO; MESSINA, 2014; WILDER-SMITH, 2007). Estes resultados são similares aos encontrados no presente estudo.

6.4 Associação entre o fluxo sanguíneo e a mucosite oral

Segundo a patogênese da MO espera-se que as variações de fluxo sanguíneo se comportem da seguinte forma durante o desenvolvimento e evolução da MO: *vasodilatação* nas manifestações iniciais do desenvolvimento da MO resultando em *fluxo aumentado*. A vasodilatação é seguida pela *permeabilidade aumentada* da microvasculatura, levando a lentificação no fluxo sanguíneo, concentração de hemácias em pequenos vasos e viscosidade aumentada do sangue, onde se observa clinicamente o eritema inicial e edema, na ausência de infiltrado inflamatório. (SONIS, 2004; WILDER-SMITH et al., 2007). A partir do dia 7, observa-se a redução do fluxo que progride gradativamente. O tecido conjuntivo apresenta extenso dano tecidual, e nota-se a presença de infiltrado inflamatório misto, onde ocorreu injúria. Clinicamente, há ulceração. (WILDER-SMITH et al., 2007).

Analisando-se os gráficos e dados do nosso estudo, observa-se há uma tendência no GQ ao aumento do fluxo antes e nas fases iniciais da MO (T1 e T2), e redução gradativa do fluxo com a evolução da MO até a cura (T3, T4, T5 e T6). Os resultados deste estudo estão de acordo com os estudos apresentados na literatura. Quanto ao GR não foi possível estabelecer uma relação, em virtude das oscilações de fluxo entre os momentos investigados.

6.5 Associação entre o fluxo sanguíneo e dor associada mucosite oral

Não há estudos na literatura que façam associação entre alterações no fluxo sanguíneo induzidas por terapias antineoplásicas e dor associada a mucosite oral. Neste estudo, os dados encontrados não mostram evidências desta associação.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

- a) A Fluxometria Laser Doppler permitiu a observação da dinâmica microvascular da região geniana da face em pacientes sob terapia antineoplásica e com risco de desenvolvimento de mucosite oral.
- b) No GR não foi possível estabelecer um padrão de comportamento da microvascularização durante o tratamento.
- c) No GQ há aumento de perfusão cutânea na face nos tempos iniciais da MO, com progressiva redução do fluxo no decorrer do ciclo de quimioterapia.
- d) A alteração bifásica do fluxo sanguíneo observada no GQ está associada ao desenvolvimento e perpetuação da MO. Quanto ao GR, não foi possível estabelecer relação entre MO e variação do fluxo sanguíneo.
- e) Não foi possível estabelecer relação entre a fluxo sanguíneo e dor.

Referências

REFERÊNCIAS

AMOLS H.I et al. Acute radiation effects on cutaneous microvasculature: Evaluation with a laser Doppler perfusion monitor. **Radiology**, v. 169, n. 2, p. 557-560, 1988.

BENSADOU, R.J.; NAIR R.G. Efficacy of Low-Level Laser Therapy (LLLT) in Oral Mucositis: What Have We Learned from Randomized Studies and Meta-Analyses. **Photomedicine and Laser Surgery**; 30 (4): 191-192. Abr. 2012.

CHEN et al., Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment, **European Journal of Oncology Nursing** 2015 Jun. Disponível em :< <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2014.12.001>. Acesso em 16 fev. 2016.

FOLGOSI-CORRÊA M.S. **Caracterização das flutuações do sinal Laser Doppler do fluxo microvascular**. 2011. 128f. Tese (Doutorado em Ciências na área de Tecnologia Nuclear _ Materias), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Universidade de São Paulo, São Paulo. 2011.

GARCEZ A.S.; RIBEIRO M.S.; NÚÑEZ S.C. **Laser de Baixa Potência: Princípios básicos e aplicações clínicas na odontologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012; 103-116.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2011.128p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

KORPELLA, E.; LIU, S.K. Endothelial perturbations and therapeutic strategies in normal tissue radiation damage. **Radiation Oncology**, 2014, v.9, n.266, p.1-9. Disponível em BioMed Central/ Inform: <<http://ro-journal.com/content/9/1/266>. Acesso em: 16 fev. 2016.

LEITE P.S.A. **Avaliação de dois métodos de análise da microcirculação gengival via Fluxometria Laser Doppler**. 2007. 79f. Dissertação (Mestrado Profissional na área de Laser em Odontologia), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Universidade de São Paulo, São Paulo. 2007.

LIAUW, S.L.; CONNELL, P.P.; WEICHSELBAUM, R.R.: New paradigms and future challenges in radiation oncology: an update of biological targets and technology. **Sci Transl Med**, Washington, v. 5, n 173, p. 1-18, Feb. 2013.

MARTINS, A.C.M.; CAÇADOR, N.P.; GAETI, W.P. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. **Acta Scientiarum**, Maringá, v.24, n.3, p. 663-670. 2002.

MICHIELIN, M.B. **Avaliação clínica da efetividade de géis clareadores de baixa concentração no clareamento em consultório de dentes polpados, com ou sem emprego de fonte de luz híbrida e condicionamento ácido prévio do esmalte**. 2015. 127p. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas Aplicadas, área de concentração: Dentística), Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, 2015.

MILSTEIN, D.M.J. et al. Use of sidestream dark-field (SDF) imaging for assessing the effects of high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation on oral mucosal microcirculation in myeloma patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**, v. 109, p.91-97. Jan. 2010.

NUÑEZ et al. He-Ne Laser Effects on Blood Microcirculation During Wound Healing: A Method of In Vivo Study Through Laser Doppler Flowmetry. **Lasers in Surgery and Medicine**, v. 35, p. 363–368, 2004

RABER-DURLACHER J.E. et al. Oral Mucositis. **Oral Oncology**, v.46, p. 452-456, 2010.

ROTH, N.M. et al. Early Effects of Ionizing Radiation on the Microvascular Networks in Normal Tissue. **Radiation Research Society**, v. 151, n.3, p.270-277. Mar., 1999.

SANTOS, P.S.S. et al. Mucosite Oral: Perspectivas atuais na Journal of Biomedical Optics prevenção e tratamento. **RGO**, Porto Alegre, v. 57, n.3, p. 339-344, jun./set. 2009.

SCARDINA, G.A. et al. Changes of Oral Microcirculation in Chemotherapy Patients: A Possible Correlation with Mucositis?. **Clin.Anat.** Palermo; 27:417–422, out. 2014.

SONIS, S.T. et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer**. 100, v. Suppl9, p. 1995-2025. 2004.

SONIS, S.T. et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. **Cancer**, n. 85, v. 10, p. 2103-2013, May 1999.

SONIS, S.T.; FAZIO, R.C.; FANG, L. **Princípios e Práticas de Medicina Oral**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., p. 358-359, 1996.

SONIS ST. Oral mucositis in cancer therapy. **J Support Oncol**, v. 2, p. 3- 8, 2004.

SONIS ST. Oral mucositis. **Anti-Cancer Drugs**, v.22, n. 7, p. 607-612, 2011.

SVALESTAD, J. et al. Effect of hyperbaric oxygen treatment on oxygen tension and vascular capacity in irradiated skin and mucosa. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** 43: 107–112. Ago. 2014.

THANIK, V.D. et al. A novel mouse model of cutaneous radiation injury. **Plastic and Reconstructive Surgery**, v.127, n.2, p 560-568. 2011.

WILDER-SMITH P et al. *In Vivo* Imaging of Oral Mucositis in na Animal Model Using Optical Coherence Tomography and Optical Doppler Tomography. **Clin Cancer Res.** n.13,2449-2454, abr. 2007.

WONG, SF; WILDER-SMITH P. Pilot Study of Laser Effects on Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy. **Cancer J**, v.8, n.3, 247–254, mai/jun. 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: **World Health Organization**; 1979. pp15–22 (Report).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes**. World Health Organization, v.4, 2007.

WRIGHT, C. I.; KRONER, C. I.; DRAIJER, R. Non-invasive methods and stimuli for evaluating the skin's microcirculation. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**. v.54, n.1, p. 1-25. Jun-Aug. 2006

XU, J. et al. Effect of irradiation on microvascular endotelial cells of parotid glands in the miniature pig. **International Journal Radiation Oncology Biology Physical**. v.18, n.3, p. 897-903. Nov. 2010.

Apêndices

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar da pesquisa "**Avaliação da Fluxometria Laser Doppler na região geniana em pacientes sob terapia antineoplásica**", sob a responsabilidade de **Paulo Sérgio da Silva Santos** realizada na "Clínica Multidisciplinar da Faculdade de Odontologia de Bauru". A quimioterapia e a radioterapia são tratamentos contra o câncer. Estas terapias podem causar alterações bucais, como a mucosite oral que são feridas na boca, como se fossem grandes aftas dolorosas e que podem interferir na qualidade de vida, predispondo o paciente a infecções e desta forma gerar interrupções no tratamento. Alguns especialistas tem afirmado que alterações no fluxo de sangue iniciam-se quase que imediatamente após a administração da quimioterapia e radioterapia e que estas alterações no fluxo sanguíneo podem representar uma forma de prever a manifestação e a gravidade da mucosite oral. Como esta informação ainda não foi comprovada, o objetivo desta pesquisa é avaliar o fluxo do sangue na face quando o Sr.(a) estiver recebendo radioterapia ou quimioterapia e comparar este fluxo da face com o grau de mucosite oral e a queixa de dor na boca. O Sr(a). será examinado durante as suas consultas periódicas para suporte odontológico na Clínica Multidisciplinar onde serão realizadas 6 consultas, se o Sr(a) for receber quimioterapia e 9 consultas, se o Sr.(a) for receber radioterapia para o tratamento de câncer. A avaliação do seu fluxo de sangue na face será realizada com um dispositivo de metal (a sonda de medição) que somente encostará a face, sem cortes e sem perfuração; este procedimento levará o tempo de 13 minutos em cada sessão, sendo 10 minutos de repouso para a estabilização (normalização) do fluxo de sangue e 3 minutos para o registro do fluxo do sangue, utilizando o aparelho Laser Doppler. A avaliação do grau de mucosite oral será realizada através de um exame na boca, onde verificaremos a presença ou ausência dessas feridas na boca; se a mucosite oral estiver presente será registrado o tamanho das feridas e a dificuldade de alimentação. Para a avaliação da dor, o senhor(a) será orientado a marcar, em uma escala, a percepção de dor. Esta escala é uma linha reta de 10 cm, não numerada, onde a extremidade a esquerda indica “nenhuma dor” e a extremidade direita indica “a pior dor imaginável”. Os dados coletados serão armazenados na ficha de pesquisa do paciente.

O aparelho Laser Doppler, usado para avaliar o fluxo de sangue na face, não é perigoso, não queima, não corta e não produz danos aos olhos ou pele. A sonda de medição do aparelho será apoiada em um suporte e suavemente encostada em sua pele, porém pode levar a algum desconforto ao Sr(a). permanecer durante as sessões de registros do aparelho com o rosto sem se movimentar, pois lhe será solicitado permanecer deitado e não movimentar a cabeça para não interferir nos registros do fluxo sanguíneo. Para diminuir este desconforto o Sr(a) utilizará uma almofada de pescoço em “U” que apoiará a cabeça mantendo-a estável durante o procedimento. O paciente pode apresentar dor leve durante o

exame da boca para a avaliação do grau de mucosite oral (se houver feridas na boca), porém se durante as avaliações na boca for identificada qualquer alteração bucal, o paciente será imediatamente tratado para esta condição com procedimentos que diminuam a dor.

Aceitando ou não participar desta pesquisa, o Sr.(a) receberá o tratamento odontológico adequado às suas necessidades, ficando claro que a não participação na pesquisa não interferirá no seu tratamento na Clínica Multidisciplinar. Mesmo após o encerramento da pesquisa, os pacientes continuarão recebendo o tratamento odontológico que se fizer necessário. A participação nesta pesquisa é totalmente voluntária e o Sr(a). poderá recusar-se a participar ou desistir da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ao seu tratamento odontológico. Não haverá benefício financeiro aos participantes da pesquisa e os custos de ida e vinda a Clínica Multidisciplinar para atendimento odontológico serão de total responsabilidade do paciente e responsável. Todos os dados coletados pela pesquisa serão mantidos em sigilo e confidencialidade, não havendo divulgação das informações pessoais de modo a preservar sua identidade.

A sua participação é muito importante, pois contribuirá para ajudar, posteriormente, outros pacientes que se submeterão à quimioterapia e radioterapia e que tenham alterações bucais por causa destes tratamentos, bem como uma melhora na sua qualidade de vida durante o tratamento do câncer.

Ao aceitar participar desta pesquisa, será entregue ao Sr(a) uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Diante de qualquer dano decorrente da pesquisa, o paciente terá a garantia de indenização. (Lei 466/12. IV.3, alínea "b", "c", "d", "e", "f", "h").

Para esclarecimento de dúvidas sobre sua participação na pesquisa, o senhor (a) poderá entrar em contato com o Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos no Departamento de Estomatologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, telefone (14)3235-8000 (ramal 8552) ou e-mail: paulosss@fob.usp.br. Para denúncias e ou reclamações entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa FOB_USP, pelo endereço da Alameda Octávio Pinheiro Brizolla 9-75 (sala no prédio da Biblioteca, FOB_USP) ou pelo telefone (14) 3235 8356, e-mail: cep@fob.usp.br. quando pertinente.

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o Sr. (a)

---

portador da cédula de identidade _____, após leitura minuciosa das informações constantes neste TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta. Fica claro que o sujeito da pesquisa, pode a qualquer momento retirar seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO e deixar de participar

desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornar-se-ão confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica).

Por fim, como pesquisador(a) responsável pela pesquisa, comprometo-me a cumprir todas as exigências contidas no item IV.3 da resolução do CNS/MS nº 466 de dezembro de 2012, publicada em 13 de junho de 2013.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias igualmente válidas (uma via para o sujeito da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinaladas ao término, conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d.

Bauru, SP, _____ de _____ de _____.

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

Prof. Dr. Paulo Sérgio da Silva Santos

O Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, organizado e criado pela **FOB-USP**, em 29/06/98 (Portaria GD/0698/FOB), previsto no item VII da Resolução nº 466/1 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (publicada no DOU de 13/06/2013), é um Colegiado Interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Qualquer denúncia e/ou reclamação sobre sua participação na pesquisa poderá ser reportada a este CEP:

Horário e local de funcionamento:

Comitê de Ética em Pesquisa

Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (Bloco E - pavimento superior), de segunda à sexta-feira, no horário das 13:30 às 17 horas, em dias úteis.

Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brizolla, 9-75

Vila Universitária _ Bauru-SP _ CEP 17012-901

Telefone/FAX (14) 3235-8356

email: cep@fob.usp.br

APÊNDICE B - Ficha de avaliação do grau de mucosite oral, percepção de dor e registro do fluxo sanguíneo

PRONTUÁRIO Nº

DATA ____/____/____

( ) Grupo RT ( ) Grupo

QT

1. Nome _____

2. 3. Sexo ( )M ( )F

3. Idade: _____

4. Endereço: _____

5. Telefone: _____

6. Diagnóstico: _____

7. Estadiamento _____

8. Comorbidades

associadas: _____

9. Radioterapia

Data de início da radioterapia: ____/____/____.

No. De sessões _____

Dose total _____

Áreas irradiadas:

( ) Lábio superior ( ) Lábio inferior ( ) Bochecha Direita ( ) Bochecha Esquerda

( ) Palato mole ( ) Palato duro ( ) Assoalho de boca

( ) Ventre/lateral de língua direita ( ) Ventre/lateral de língua esquerda

( ) Outros: _____

10. Quimioterapia

Drogas administradas: _____

No. De Ciclos: _____

Data de início da quimioterapia: ____/____/____.

Dia	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10

[illegible]

	01	02	04	05

[illegible][illegible]

APÊNDICE C – Valores de Fluxo

Tabela C5.1 – Valores de Fluxo F(UA) e F(%) dos 14 pacientes, medidos durante os Tempos T0, T1, T2, T3, T4, T5 E T6

Pacientes	F(UA)	F(%)
1 (T0)	38,95	100,00
1 (T1)	49,68	127,55
1 (T2)	71,63	183,90
1(T3)	21,36	54,84
1(T4)	41,70	107,06
1(T5)	47,60	122,21
1(T6)	22,30	57,25
2(T0)	45,00	100,00
2(T2)	26,33	58,51
2(T3)	62,00	137,78
2(T4)	47,70	106,00
3(T0)	29,30	100,00
3(T1)	27,10	92,49
3(T2)	13,64	46,55
3(T3)	12,07	41,19
3(T4)	10,48	35,77
3(T5)	12,02	41,02
3(T6)	17,67	60,31
4(T0)	26,36	100,00
4(T1)	23,20	88,01
4(T2)	35,56	134,90
4(T3)	39,30	149,09
4(T4)	33,40	126,71
4(T5)	27,30	103,57
5(T0)	11,70	100,00
5(T1)	28,60	244,44
5(T2)	17,30	147,86
5(T3)	21,70	185,47
6(T0)	11,00	100,00
6(T1)	33,90	308,18
6(T2)	13,50	122,73
6(T3)	9,40	85,45
6(T4)	10,50	95,45
6(T5)	16,70	151,82
6(T6)	8,00	72,73
7(T0)	38,70	100,00
7(T1)	33,90	87,60
7(T2)	87,46	225,99
7(T3)	40,96	105,84
7(T4)	86,66	223,93

7(T5)	147,40	380,88
7(T6)	49,90	128,94
8(T0)	15,40	100,00
8(T1)	11,70	75,97
8(T2)	15,60	101,30
8(T3)	13,50	87,66
8(T4)	11,90	77,27
8(T5)	11,80	76,62
8(T6)	11,70	75,97
9(T0)	36,40	100,00
9(T1)	40,20	110,44
9(T2)	16,70	45,88
9(T3)	19,40	53,30
9(T4)	12,30	33,79
9(T5)	15,30	42,03
9(T6)	21,00	57,69
10(T0)	12,90	100,00
10(T1)	17,30	134,11
10(T2)	20,00	155,04
10(T3)	13,90	107,75
11(T0)	39,60	100,00
11(T1)	19,40	48,99
11(T2)	30,20	76,26
11(T3)	35,20	88,89
11(T4)	71,70	181,06
11(T5)	38,00	95,96
11(T6)	41,40	104,55
12(T0)	11,18	100,00
12(T1)	13,40	119,86
12(T2)	18,69	167,17
12(T3)	13,30	118,96
12(T4)	11,20	100,18
13(T0)	9,00	100,00
13(T1)	12,70	141,11
13(T2)	9,70	107,78
13(T3)	11,70	130,00
13(T4)	9,50	105,56
13(T5)	11,60	128,89
14(T0)	27,20	100,00
14(T2)	33,90	124,63
14(T3)	27,18	99,93
14(T4)	16,50	60,66

APÊNDICE C – Valores dos Escores de OMS, OMAS e EVA

Tabela C5.2

Pacientes (tempos)	EVA	OMS	OMAS
1 (T0)	0,00	0,00	0,00
1 (T1)	0,00	2,00	3,10
1 (T2)	0,00	2,00	2,92
1(T3)	0,00	2,00	2,81
1(T4)	0,00	2,00	3,00
1 (T5)	9,50	2,00	4,86
1(T6)	0,00	2,00	3,00
2(T0)	0,00	0,00	0,00
2(T2)	0,00	1,00	1,00
2(T3)	0,00	1,00	1,00
2(T4)	0,00	0,00	0,00
3(T0)	0,00	0,00	0,00
3(T1)	0,00	0,00	0,00
3(T2)	9,00	2,00	2,50
3(T3)	8,00	2,00	3,20
3(T4)	8,00	2,00	3,25
3(T5)	0,00	2,00	2,58
3(T6)	0,00	0,00	0,00
4(T0)	0,00	1,00	1,00
4 (T1)	2,00	1,00	1,50
4 (T2)	2,00	2,00	2,00
4(T3)	1,00	2,00	2,50
4 (T4)	1,00	1,00	1,00
4(T5)	0,00	1,00	1,00
5 (T0)	0,00	0,00	0,00
5(T1)	2,00	2,00	2,00
5(T2)	4,00	2,00	2,00
5(T3)	2,00	2,00	3,00
6(T0)	0,00	0,00	0,00
6(T1)	0,00	2,00	2,50
6(T2)	0,00	1,00	1,50
6(T3)	1,00	2,00	3,00
6(T4)	10,00	2,00	3,00
6(T5)	4,00	2,00	2,67
6(T6)	0,00	2,00	2,00
7(T0)	0,00	0,00	0,00
7(T1)	0,00	2,00	2,50
7(T2)	2,00	2,00	2,29
7(T3)	4,00	2,00	2,43
7(T4)	3,00	2,00	2,25
7(T5)	3,00	2,00	3,33

7(T6)	3,00	2,00	4,50
8(T0)	1,00	1,00	2,00
8 (T1)	0,00	1,00	1,00
8(T2)	0,00	1,00	2,00
8(T3)	0,00	1,00	1,00
8(T4)	3,00	2,00	3,50
8(T5)	2,00	2,00	4,00
8(T6)	0,00	1,00	1,00
9(T0)	0,00	0,00	0,00
9(T1)	0,00	0,00	0,00
9(T2)	0,00	0,00	0,00
9(T3)	0,00	0,00	0,00
9(T4)	1,00	1,00	1,00
9(T5)	0,00	2,00	2,33
9(T6)	0,00	0,00	0,00
10(T0)	0,00	2,00	2,00
10(T1)	0,00	0,00	0,00
10(T2)	0,00	2,00	3,00
10(T3)	0,00	0,00	0,00
11(T0)	0,00	0,00	0,00
11(T1)	0,00	1,00	1,00
11(T2)	4,00	2,00	2,00
11(T3)	7,00	2,00	3,33
11(T4)	4,00	2,00	4,00
11(T5)	6,00	2,00	4,33
11(T6)	5,00	2,00	3,75
12(T0)	0,00	1,00	1,00
12(T1)	0,00	0,00	0,00
12(T2)	0,00	1,00	1,00
12(T3)	0,00	1,00	1,00
12(T4)	0,00	1,00	0,00
13(T0)	0,00	0,00	0,00
13(T1)	0,00	0,00	0,00
13(T2)	0,00	0,00	0,00
13(T3)	0,00	0,00	0,00
13(T4)	0,00	0,00	0,00
13(T5)	0,00	0,00	0,00
14(T0)	0,00	0,00	0,00
14(T2)	0,00	0,00	0,00
14(T3)	0,00	0,00	0,00
14(T4)	1,00	1,00	1,00

Anexos

ANEXO A –

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DA FLUXOMETRIA LASER DOPPLER NA REGIÃO GENIANA EM PACIENTES SOB TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Pesquisador: PAULO SÉRGIO DA SILVA SANTOS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 41935515.8.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 090.658

Data da Relatoria: 25/02/2015

Apresentação do Projeto:

Conforme relatado no presente projeto, a quimioterapia e a radioterapia são modalidades terapêuticas não cirúrgicas aplicadas a pacientes portadores de neoplasias malignas. A mucosite oral consiste em uma inflamação da mucosa oral induzida por estas terapias. A patogênese da mucosite oral envolve uma cascata de eventos de natureza inflamatória que culminam em alterações no epitélio e no tecido conjuntivo, dentre estas modificações destacam-se as alterações na microvascularização. Estas precedem as alterações epiteliais na mucosa oral induzida por radiação e pelos agentes quimioterápicos, desta forma as alterações no fluxo sanguíneo podem representar um fator de previsão da manifestação e gravidade da mucosite. A Fluxometria Laser Doppler é um método não invasivo que permite avaliar parâmetros clínicos da microcirculação através do monitoramento do fluxo continuamente, em tempo real, e registro instantâneo das variações de fluxo. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar o fluxo sanguíneo na região geniana em pacientes sob radioterapia ou quimioterapia através da técnica de Fluxometria Laser Doppler e comparar a graduação da mucosite oral e dor com dados obtidos na avaliação do fluxo sanguíneo. Este estudo observacional e prospectivo será realizado na Clínica Multidisciplinar da Faculdade de Odontologia de Bauru/Universidade de São Paulo e terá uma amostra de 30 pacientes oncológicos que serão avaliados antes do início da terapia antineoplásica e durante fase

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 8
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITÁRIA CEP: 17.213-901
UF: SP Município: BAURU
Telefones: (14)3235-8358 Fax: (14)3235-8358 E-mail: oco@fob.usp.br

**FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP**

Continuação do Parecer: 1804/15

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos pertinentes foram apresentados, o TCLE apresenta-se de forma clara e descreve de forma minuciosa todos os procedimentos a que os participantes serão submetidos, informando inclusive o tempo de cada um deles.

Por fim, consta anexado ao projeto solicitação para juntada posterior do Termo de Aquisição da Clínica Multidisciplinar assinado pela Coordenadora, uma vez que a mesma encontra-se ausente e o vice-Coordenador é o próprio pesquisador responsável.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo em vista a apresentação de todos os documentos exigidos de forma correta, sou de parecer favorável à aprovação do presente projeto de pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião extraordinária do CEP de 11.3.2015, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação desta, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITÁRIA CEP: 17.012-901

UF: SP Município: BAURU

Telefones: (14)3335-8255

Fax: (14)3335-8255

E-mail: cep@fob.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Formulário 1904/08

BAURU, 18 de Março de 2015

Assinado por:
Isabel Regina Fischer Rubira Bullen
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 8
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA CEP: 17.012-901
UF: SP Município: BAURU
Telefone: (14)3035-8258 Fax: (14)3035-8258 E-mail: oep@fob.usp.br